

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz**

Basischarakteristika des Patientenkollektivs der multizentrischen prospektiven ETiCS-Studie

—

**Typische Merkmale von Patienten mit erstmaligem akutem
Myokardinfarkt (FAMI) gegenüber Patienten mit akuter
Myokarditis (AMitis)**

Inaugural – Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der**

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

**Dominik Schmitt
aus Würzburg**

Würzburg, April 2020

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Roland Jahns

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. habil. Elmar-Marc Brede

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.08.2020

Der Promovend ist Arzt

Gewidmet meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Genese und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	1
1.2	Akuter Myokardinfarkt	4
1.2.1	Definition und Pathogenese des akuten Myokardinfarktes	4
1.2.2	Epidemiologie und Risikofaktoren des akuten Myokardinfarktes	5
1.2.3	Lokalisation des akuten Myokardinfarktes	7
1.2.4	Die ischämische Kardiomyopathie als Endpunkt	7
1.3	Akute Myokarditis	10
1.3.1	Definition und Pathogenese der akuten Myokarditis	10
1.3.2	Epidemiologie und Prognose der akuten Myokarditis	16
1.3.3	Die dilatative Kardiomyopathie als Endpunkt	16
1.4	ETiCS-Studie (Etiology, Titre-Course and effect on Survival)	19
1.5	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	20
2	Material und Methoden	21
2.1	Studiendesign der ETiCS-Studie	21
2.1.1	Prospektive ETiCS-Studie	22
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien der prospektiven Studie	23
2.1.3	Ethikvotum zur ETiCS-Studie	24
2.1.4	Studienzentren der multizentrischen ETiCS-Studie	24
2.2	Aufbau des Basis-Datensatzes	26
2.2.1	Demographische Daten, Symptome und Vordiagnosen	26
2.2.2	Laborparameter	28
2.2.3	Herzkatheteruntersuchung	32
2.2.4	Echokardiographie	32
2.2.5	Elektrokardiogramm (EKG)	33
2.2.6	Datenanalyse	34
3	Ergebnisse	36
3.1	Kohortengröße und demographische Daten	36
3.2	CVRF sowie kardiale und nicht-kardiale Komorbiditäten	38
3.2.1	Gewicht und Body-Mass-Index (BMI)	38

3.2.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren erster Ordnung	38
3.2.3	Vordiagnosen und Begleiterkrankungen.....	42
3.3	Klinische Präsentation im Rahmen der Erstvorstellung	44
3.3.1	Initiale Symptomatik bei Klinikaufnahme	44
3.3.2	Klinische Diagnosekriterien einer akuten Myokarditis	45
3.4	Laborparameter und kardiospezifische Verlaufparameter.....	48
3.4.1	Troponin.....	50
3.4.2	Creatinkinase (CK) und CK-MB	52
3.4.3	NT-proBNP	54
3.4.4	Entzündungsparameter	56
3.5	Elektrokardiographische Veränderungen.....	58
3.5.1	Diagnosekriterien eines akuten Myokardinfarktes	58
3.5.2	12-Kanal-EKG-Diagnostik.....	59
3.5.3	Langzeit-EKG-Untersuchung.....	60
3.6	Pathologien in der Echokardiographie	62
3.7	Pathologien in der Koronarangiographie	64
4	Diskussion	66
4.1	Analyse und Vergleich der CVRF und Komorbiditäten	66
4.2	Analyse und Vergleich der klinischen Symptomatik	70
4.3	Analyse und Vergleich der Laborparameter.....	72
4.4	Analyse und Vergleich der EKG-Diagnostik.....	74
4.5	Analyse und Vergleich der Echokardiographie.....	78
4.6	Analyse und Vergleich der Koronarangiographie.....	81
4.7	Geschlechtsspezifische Unterschiede.....	84
5	Zusammenfassung	86
6	Literaturverzeichnis	88
7	Abbildungsverzeichnis.....	98
8	Tabellenverzeichnis	99
9	Abkürzungsverzeichnis.....	101
	Danksagung	
	Lebenslauf	

1 Einleitung

1.1 Genese und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Trotz aller Fortschritte der modernen Medizin ist die Herzinsuffizienz immer noch die häufigste Erkrankung, welche zur stationären Aufnahme führt und mit über 65.000 Todesfällen im Jahr 2017 weiter eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland [1, 2]. Es besteht eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung (10 % ab der 7. Lebensdekade), sowie eine hohe Morbidität und Mortalität [3]. Als häufigste Ursache der Herzinsuffizienz gilt mit etwa 50-70% die koronare Herzkrankheit (KHK), gefolgt von der hypertensiven Herzerkrankung mit 30-50%. Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist zwar insgesamt selten, aber nach der KHK und der arteriellen Hypertonie die dritthäufigste Ursache einer Herzinsuffizienz. Eine Auflistung der häufigsten Ursachen einer Herzinsuffizienz findet sich in Tabelle 1 [2, 4, 5].

Die unterschiedlichen Ätiologien einer Herzinsuffizienz führen letztendlich immer über eine Veränderung der myokardialen Struktur oder Funktion zu einer unzureichenden Sauerstoffversorgung des Herzgewebes, sowie konsekutiv des gesamten Körpers. Dies äußert sich in typischen klinischen Symptomen wie Dyspnoe, Ödemen, vermehrter Müdigkeit und Abgeschlagenheit [4]. Nachfolgend sollen vergleichend die ischämische Kardiomyopathie als Spätstadium einer KHK bzw. rezidivierender Herzinfarkte, sowie die dilatative Kardiomyopathie als Spätstadium einer Myokarditis betrachtet werden. Durch die Pumpleistungsschwäche kommt es zu verschiedenen Kompensationsmechanismen, die kurzfristig eine Steigerung des Herzzeitvolumens zum Ziel haben, längerfristig aber zur Progression und Chronifizierung der Erkrankung beitragen. Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt zur vermehrten Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin und somit über eine Aktivierung der β 1-Rezeptoren zu einer positiven Inotropie und Chronotropie, sowie über α 1-Rezeptoren zur peripheren Vasokonstriktion [6, 7].

Ätiologie der Herzinsuffizienz
Myokarderkrankungen (70 – 90%)
Koronare Herzkrankheit (50 - 70%)
Arterielle Hypertonie (30 - 50%)
Kardiomyopathien (< 10%)
<ul style="list-style-type: none"> • Hypertrophe Kardiomyopathien • Dilatative Kardiomyopathien • Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathien • Restriktive Kardiomyopathien • Linksventrikuläre non-compaction-Kardiomyopathien • Infektiöse inflammatorische Kardiomyopathien (Myokarditis) • Immunvermittelte inflammatorische Kardiomyopathien inkl. Autoimmunphänomene • Toxische inflammatorische Kardiomyopathien • Kardiomyopathien durch endokrine Erkrankungen • Schwangerschaftsbedingte Kardiomyopathien • Infiltrative Kardiomyopathien (Amyloidose, Malignität)
Herzklappenerkrankungen (10 – 20%)
<ul style="list-style-type: none"> • Mitralklappenerkrankungen • Aortenklappenerkrankungen • Trikuspidalklappenerkrankungen • Pulmonalklappenerkrankungen
Perikarderkrankungen (< 1%)
<ul style="list-style-type: none"> • Konstriktive Perikarditis • Perikarderguss
Endokarderkrankungen (< 1%)
<ul style="list-style-type: none"> • Endokarderkrankungen mit Hypereosinophilie (HES) • Endokarderkrankungen ohne Hypereosinophilie (EMF) • Endokardiale Fibroelastose
Kongenitale Herzerkrankungen (< 1%)
Arrhythmien und Fehler des Reizleitungssystems (< 1%)
<ul style="list-style-type: none"> • Tachyarrhythmien (atrial oder ventrikulär) • Bradyarrhythmien (Sinusknotendysfunktion) • Atrioventrikulärer Block
Zustände mit erhöhter Auswurfleistung
<ul style="list-style-type: none"> • Anämie • Sepsis • Thyrotoxikose / Morbus Basedow • Arteriovenöse Fisteln
Volumenüberlastung
<ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz • Iatrogen bedingt (Infusionstherapie)

Tabelle 1: Kategorisierte Tabelle der Ätiologie der Herzinsuffizienz in Anlehnung an die ESC-Richtlinien der Herzinsuffizienz und die Klassifikationen der Kardiomyopathie [2, 4, 5]

Zusätzlich führen eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), die Ausschüttung von atrialen natriuretischen Peptid und die vermehrte Sekretion von antidiuretischem Hormon (Vasopressin) zu einer Verstärkung der Vasokonstriktion und einer Zunahme des Blutvolumens durch Retention von Salz und Wasser [6].

Eine Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgt gemäß ESC-Leitlinien anhand der Pumpfunktionseinschränkung. Hierdurch lässt sich die Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) von der Herzinsuffizienz mit mäßiger Pumpfunktionseinschränkung (Heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF) und der Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) unterscheiden (siehe Tabelle 2) [5].

Einteilung der Herzinsuffizienz nach Pumpfunktion
Herzinsuffizienz mit erhaltene Pumpfunktion (HFpEF)
<ul style="list-style-type: none">• LVEF \geq 50%• Erhöhte natriuretische Peptide• Relevante strukturelle Herzerkrankung oder diastolische Dysfunktion
Herzinsuffizienz mit mäßig eingeschränkter Pumpfunktion (HFmrEF)
<ul style="list-style-type: none">• LVEF 40-49%• Erhöhte natriuretische Peptide• Relevante strukturelle Herzerkrankung oder diastolische Dysfunktion
Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Pumpfunktion (HFrEF)
<ul style="list-style-type: none">• LVEF $<$ 40%

Tabelle 2: Einteilung der Herzinsuffizienz nach Pumpfunktionseinschränkung gemäß ESC-Leitlinien 2016 [5]

1.2 Akuter Myokardinfarkt

1.2.1 Definition und Pathogenese des akuten Myokardinfarktes

Ein akuter Myokardinfarkt ist ein lebensbedrohliches Ereignis und nach ESC definiert durch eine Myokardschädigung mit Nekrose und dem klinischen Bild einer Myokardischämie. Die Myokardschädigung ist über herzspezifische Werte (Troponin und Creatinkinase) laborchemisch nachweisbar. Am häufigsten ist ein akuter Myokardinfarkt durch einen koronaren Thrombus bedingt (Typ 1 Myokardinfarkt) [8]. Instabile Plaques der Koronararterien können entweder durch Oberflächenantigene und Zytokine zu einer Thrombozytenaktivierung mit Thrombenbildung und folgender Koronarthrombose führen, oder die Ruptur einer instabilen sklerotischen Plaque verursacht einen embolischen Verschluss des Koronargefäßes. Im zeitlichen Verlauf kommt es nach funktionellem Verschluss zunächst zur Ischämie mit mangelnder Sauerstoffversorgung des Myokardgewebes. Bei weiterbestehendem, unbehandeltem Gefäßverschluss folgt dann die irreversible Myokardnekrose, welche meist etwa drei bis sechs Stunden nach dem primären Ereignis auftritt. [9, 10].

Je nach Lokalisation und Ausdehnung des Ischämiegebietes kommt es zu einem Funktionsverlust des Myokardgewebes mit Pumpfunktionseinschränkung und eventuellen arrhythmogenen Ereignissen [11, 12]. Zudem zeigen sich meist typische klinische Infarktsymptome. Diese beinhalten vor allem pektanginöse Beschwerden, definiert als drückende retrosternale Schmerzen, welche in Arme, Hals, Unterkiefer, Rücken oder den Oberbauch ausstrahlen können. Häufige Begleitsymptome sind Dyspnoe, Kaltschweißigkeit, Schwindel, Nausea und Emesis. Frauen und ältere Menschen neigen häufiger zu atypischen Symptomen wie gastrointestinale Beschwerden, Schlafstörungen oder rasche körperlicher Erschöpfung [9, 13-15]. Neben den klinischen Zeichen ist vor allem der elektrokardiographische Befund für eine Diagnosesicherung ausschlaggebend. Der Nachweis von ST-Strecken-Hebungen in zwei benachbarten Ableitungen gilt als sicheres Zeichen für einen transmuralen Myokardinfarkt (STEMI; ST-elevation myocardial infarction). Die STEMI-Kriterien wurden 2017 durch die

europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) novelliert und sind nachfolgend in Tabelle 3 zusammengefasst [9, 15].

Kriterien für die Diagnose eines ST-Hebungs-Myokardinfarktes
ST-Hebungen in mindestens 2 nebeneinanderliegenden Ableitungen
Mindestens 0,25 mV bei Männern < 40 Jahre in Ableitungen V2-3 Mindestens 0,20 mV bei Männern ≥ 40 Jahre in Ableitungen V2-3 Mindestens 0,15 mV bei Frauen in Ableitungen V2-3
Mindestens 0,10 mV in allen anderen Ableitungen
Vorliegen eines Schenkelblocks bei typischen Beschwerden
Linksschenkelblock Rechtsschenkelblock

Tabelle 3: STEMI-Kriterien nach ESC-Leitlinien 2017 [9]

Falls die elektrokardiographische Diagnostik keinen eindeutigen Nachweis eines akuten Myokardinfarktes erlaubt, kann mittels Labordiagnostik wenige Stunden nach dem initialen Ereignis eine Myokardischämie nachgewiesen werden. Die entsprechenden Laborparameter sind vor allem das Troponin und die Creatinkinase mit dem entsprechenden herzspezifischen Anteil (CK-MB). Der Goldstandard zur Diagnosesicherung und gleichzeitigen Intervention ist die Koronarangiographie, aber auch andere bildgebende Verfahren wie MRT, Computertomographie und Echokardiographie erlauben eine weiterführende Diagnostik [9, 10, 12, 13, 15-17].

1.2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren des akuten Myokardinfarktes

Der akute Myokardinfarkt stellt mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 250 Infarkten pro 100.000 Einwohner (218.000 pro Jahr) eine der Haupttodesursachen in Deutschland dar. Im Jahr 2017 starben etwa 27.100 Männer und 19.800 Frauen an den Folgen eines akuten Myokardinfarktes (siehe Abbildung 1). Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an. Frauen sind im Vergleich zu Männern weniger häufig von einem Myokardinfarkt betroffen [13, 18-22].

Häufigste Todesursachen 2017

in Tsd.

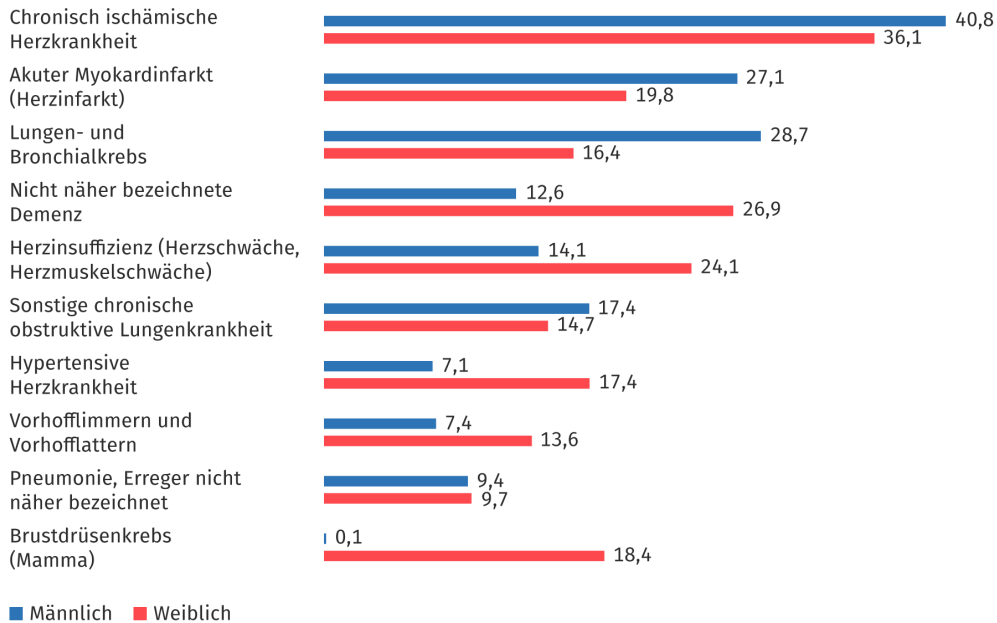


Abbildung 1: Häufigste Todesursachen in Deutschland 2017 (statistisches Bundesamt) [1]

Die Klinik sowie die Prognose eines Myokardinfarktes variieren sehr stark. Bis zu 20 % der Infarkte verlaufen stumm ohne typische Beschwerden. Dies ist besonders häufig bei Patienten mit Diabetes mellitus zu beobachten [13]. Besonders hervorzuheben ist jedoch, dass gerade der Diabetes mellitus ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose und somit für das Auftreten eines Myokardinfarktes ist. Zu den weiteren Risikofaktoren erster Ordnung gehören das Lebensalter, das männliche Geschlecht, die genetische Disposition, ein arterieller Hypertonus, die Hyperlipidämie und ein regelmäßiger Nikotinkonsum. Als Risikofaktoren zweiter Ordnung tragen auch Adipositas, Bewegungsmangel, chronischer Stress und eine Hyperurikämie direkt, oder durch die Begünstigung oben genannter Risikofaktoren indirekt zur Entstehung einer Atherosklerose bei [12, 16, 23, 24].

Durch Aufklärung der Bevölkerung und verschiedene Präventionsmaßnahmen konnte zuletzt eine Reduktion der Hauptrisikofaktoren (Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum) erreicht werden. Hierdurch und aufgrund verbesserter therapeutischer Möglichkeiten sowie einer fokussierten Versorgung

des akuten Koronarsyndroms (ACS) konnte in den vergangenen Jahren ein deutlicher Rückgang der Mortalitätsrate verzeichnet werden [20, 22, 24].

1.2.3 Lokalisation des akuten Myokardinfarktes

Das Myokard wird von zwei großen Koronararterien mit Blut, Nährstoffen und Sauerstoff versorgt. Bei einem Myokardinfarkt kann daher entweder das Versorgungsgebiet der rechten (RCA, Right Coronary Artery) oder der linken (LCA, Left Coronary Artery) Herzkranzarterie von einem akuten Gefäßverschluss betroffen sein. Im Oberflächen-EKG lässt sich dann entsprechend ein Vorderwand- oder Hinterwandinfarkt nachweisen. Ist die RCA als führendes verschlossenes Gefäß ursächlich, zeigt sich dies meist durch ST-Streckenhebungen in den Ableitungen II, III und aVF, welche in der Regel die Hinterwand des linken Ventrikels abbilden. Ein kompletter Verschluss der LCA ist sehr selten und meist mit einer schlechten Prognose einhergehend. Grund ist das große Versorgungsgebiet und eine Aufteilung der LCA nach sehr kurzem Verlauf in den Ramus interventricularis anterior (RIVA), welcher die Vorderwand und das Septum des linken Ventrikels versorgt und den Ramus circumflexus (RCX), welcher für die Versorgung der Seitenwand und gelegentlich auch der Hinterwand des linken Ventrikels zuständig ist. Im 12-Kanal-EKG erkennt man die typischen ST-Hebungen bei betroffenem RIVA daher in den Ableitungen I und aVL sowie V2-4. Bei betroffenem RCX sind diese oft nur dezent ausgeprägt und vor allem in V5-6 sowie in den erweiterten Ableitungen (V7-9) zu erkennen. Die Infarktlokalisierung in Abhängigkeit von den betroffenen Koronararterien kann sich jedoch abhängig vom Versorgungstyp individuell unter Umständen stark unterscheiden, daher ist eine genaue Lokalisation nur mittels Koronarangiographie möglich [9, 25, 26].

1.2.4 Die ischämische Kardiomyopathie als Endpunkt

Die ischämische Kardiomyopathie (ICM) ist definiert als chronische Minderdurchblutung des Myokards mit konsekutivem Gewebsuntergang und

nachfolgender Herzinsuffizienz. Sie bildet daher den gemeinsamen Endpunkt einer fortschreitenden KHK sowie eines akuten, ausgedehnten oder rezidivierender, kleinerer Myokardinfarkte. Funktionelles Herzmuskelgewebe wird im Infarktareal durch nicht kontraktiles Bindegewebe ersetzt (Remodelling). Hierdurch bedingt kann es zu einer Pumpfunktionsschwäche und einer Dilatation sowohl des rechten, als auch vor allem des linken Ventrikels kommen.

Die Symptome der ICM entsprechen den typischen Symptomen einer Herzinsuffizienz mit Belastungsdyspnoe, Ödemneigung, Leistungsminderung und unzureichender Sauerstoffversorgung des metabolisch aktiven Gewebes. Dies wiederum führt zu sekundären Schäden anderer Organe und den in Kapitel 1.1. beschriebenen Veränderungen des Herzmuskels, der Nierenfunktion, des RAAS, sowie des neurohormonalen Systems. Zusätzlich treten jedoch auch Symptome auf, welche durch die chronische Ischämie bedingt sind. Diese sind vor allem belastungsabhängige pektanginöse Beschwerden, Dyspnoe und infarktähnliche Beschwerden [3, 4, 6, 27].

Bei fortgeschrittener ICM mit höhergradig eingeschränkter systolischer Pumpfunktion steigt auch das Risiko für das Auftreten maligner Herzrhythmusstörungen, welche wiederum mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes einhergehen. Die Therapie der ischämischen Kardiomyopathie beinhaltet daher unterschiedliche Komponenten. Zum einen muss eine optimale Koronardurchblutung sichergestellt werden. Bei noch vorhandenem vitalen Myokardgewebe steht daher die interventionelle (perkutane Koronarintervention, PCI) oder operative Myokardrevaskularisation (Bypass-OP) an erster Stelle. Zudem müssen die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen optimiert werden (Nikotinkarenz, Gewichtsreduktion, Bewegungssteigerung, Blutdruckeinstellung, Blutzuckeroptimierung). Im Rahmen der medikamentösen Therapie steht die Hemmung des RAAS und des neurohormonalen Systems im Vordergrund. Hier kommen vor allem ACE-Hemmer, Sartane, Aldosteron-Antagonisten und Beta-Blocker zum Einsatz. Diese können die Überlebenszeit bei Patienten mit

Herzinsuffizienz und reduzierter Pumpfunktion (HFrEF) steigern und sollten bei allen Patienten eingesetzt werden, solange es keine Intoleranz oder Kontraindikation gibt. Als neue Substanz mit prognostisch günstiger Wirkung steht zudem eine Kombination aus einem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (Valsartan) und einem Neprilysin-Inhibitor (Sacubitril) zur Verfügung [5].

Aufgrund des Arrhythmie-Risikos muss individuell auch die Indikation für eine primär- oder sekundärprophylaktische ICD-Implantation sowie bei entsprechender Voraussetzung (Linksschenkelblock und Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Pumpfunktion) eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT-System) diskutiert werden. Die Prognose der ICM ist stark abhängig vom Ausmaß der Myokardnekrose, der Arrhythmielast und den (noch) vorhandenen Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten [4, 11, 18, 27, 28].

1.3 Akute Myokarditis

1.3.1 Definition und Pathogenese der akuten Myokarditis

Eine akute Myokarditis ist eine Schädigung von Kardiomyozyten durch Infiltration des Myokardgewebes mit Entzündungszellen verbunden mit einer Nekrose und/oder einer Degeneration von betroffenen Myozyten. Die Entzündung kann in unterschiedlichem Umfang die Kardiomyozyten selbst, das interstitielle und perivaskuläre Bindegewebe, sowie kleinere intramurale koronare Arteriolen, Kapillaren und Venolen einbeziehen. Selten sind auch größere epikardiale Gefäße betroffen. Das klinische Spektrum reicht hierbei von einer völlig asymptomatischen Erkrankung bis hin zu einem tödlichen Herzversagen oder plötzlichen Herztod. Oftmals ist im Rahmen einer Myokarditis auch das Perikard mitbetroffen und es resultiert das Bild einer Perimyokarditis, das klinisch und mitunter auch elektrokardiographisch nur schwer vom einem akuten Myokardinfarkt zu unterscheiden ist [29-37].

Das klinische Bild der Myokarditis ist sehr variabel, häufig geht der Erkrankung ein Virusinfekt mit unspezifischen respiratorischen oder gastrointestinalen Beschwerden voraus (60%). Bei im Verlauf auftretender kardialer Beteiligung imponieren präkordiale Stiche oder Thoraxschmerzen (60-70%). Allgemeinbeschwerden wie Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber oder Dyspnoe sind nicht selten. Palpitationen werden meist im Rahmen neu aufgetretener bradykarder (Blockierungen der AV-Überleitung) oder tachykarder Herzrhythmusstörungen wie supraventrikulärer und ventrikulärer Tachyarrhythmien berichtet (Rhythmusstörungen in 5-15%). Etwa ein Drittel der Patienten haben einen nur gering symptomatischen Krankheitsverlauf und erholen sich meist spontan. Bei einem Drittel der Patienten manifestiert sich die Erkrankung als stabile Herzinsuffizienz. Das übrige Drittel der Patienten zeigt eine progrediente Herzinsuffizienz, die selten auch zum kardiogenen Schock (5-10% der Patienten) mit dann meist fulminanten Verlauf führen kann [29-37].

Die häufigste Ursache der akuten Myokarditis ist eine virale Infektion des Herzmuskels, aber auch nicht-virale bakterielle Erreger, Protozoen, Parasiten, Pilze und autoimmunologische Erkrankungen sind ursächlich möglich (siehe Tabelle 3) [33, 37, 38].

Infektiöse Ursachen einer akuten Myokarditis	
Viren	
	Enteroviren (Coxsackieviren, Echoviren, Polioviren) Parovirus B19 Humanes Herpesvirus 6 Adenoviren Influenzaviren Mumpsviren Rötelnvirus Epstein-Barr-Virus Cytomegalievirus Herpes-Simplex-Virus Varicella-Zoster-Virus Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV)
Bakterien	
	Mycoplasmen Brucellen Rickettsien Corynebacterium diphtheriae Mycobacterium tuberculosis Pneumokokken
Spirochäten / Tryposomen / Parasiten	
	Borellia burgdorferi Leptospira Trypasoma cruzi (Chagas-Krankheit) Toxoplasma gondii
Pilze	
	Aspergillus Candida

Tabelle 4: Infektiöse Ursachen einer akuten Myokarditis [33, 37, 38]

In Europa und den USA werden in über der Hälfte der Fälle Enteroviren und Cocksackie-Viren (Serotypen B1-5) als Erreger der Myokarditis nachgewiesen [34, 39]. In den letzten Jahren zeigt sich jedoch ein Wandel des Erregerspektrums. Neben den Entero-, Adeno- und Cocksackie-Viren, werden vor allem im europäischen Raum neue kardiotope Erreger mit hohen Prävalenzen nachgewiesen. Hierzu gehören das Parvovirus19, das Epstein-Barr-Virus und das Humane-Herpes-Virus 6 (HHV-6) [34, 39]. Bakterielle

Myokarditiden sind bei Menschen mit einem intakten Immunsystem sehr selten [34, 39]. Neben den klar diagnostizierbaren infektiösen Erregern existieren auch toxische Formen der Myokarditis und Entzündungen im Rahmen autoimmun verursachter Systemerkrankungen. Häufig kann allerdings keine Ursache der Myokarditis festgestellt werden, welche dann als idiopathische Form klassifiziert wird [30, 34, 40].

Die Myokarditis verläuft meistens in drei Phasen. Die Akutphase ist in der Regel gekennzeichnet durch eine Infiltration des Myokards mit Entzündungszellen (Makrophagen, dendritische Zellen, unspezifische T-Zellen). Hierdurch kommt es meist zu Myokardnekrosen und Myozyten-Apoptosen. In der subakuten Phase wird das Immunsystem in Form von Killerzellen und spezifischeren T-Zellen aktiviert, hierdurch kommt es nochmals zu einer Steigerung der Myozytenschädigung, da hier selektiv durch reife T-Zellen virus-infizierte Kardiomyozyten eliminiert werden. Die Ausheilungsphase schließt sich meist als dritter Schritt an. Hierbei kommt es zum fibrotischen Umbau des betroffenen Myokards (ebenfalls eine Art Remodelling) [39, 41-44].

Ein Untergang von Kardiomyozyten (Apoptose) kann sowohl über einen direkten Zellschaden durch das infektiöse Agens, als auch durch die Immunabwehr des Patienten selbst bedingt sein. Aufgrund der möglichen Persistenz kardiotroper Viren sowie der begleitenden Immunreaktion kann die akute Myokarditis in eine chronische Form mit signifikanter Morbidität und Letalität übergehen (smouldering). Eine chronische Virusinfektion, mit oder ohne begleitende Inflammation, stellt eine virale Herzerkrankung dar. Hier stehen als Therapieoption mitunter Virostatika zur Verfügung. Trotz Elimination der Viren kann es jedoch zur persistierenden Inflammation mit dem Bild der inflammatorischen Kardiomyopathie kommen, die probatorisch mittels Immunsuppressiva therapiert werden kann. Bei im Verlauf normalisierter myokardialer Pumpfunktion ist von einer ausgeheilten Myokarditis auszugehen. Sollte trotz Viruselimination und fehlendem Nachweis einer Inflammation auch weiterhin eine reduzierte myokardiale Pumpfunktion nachweisbar sein, resultiert

hieraus meist eine globale Herzinsuffizienz im Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie (siehe Abbildung 2) [39, 41-44].

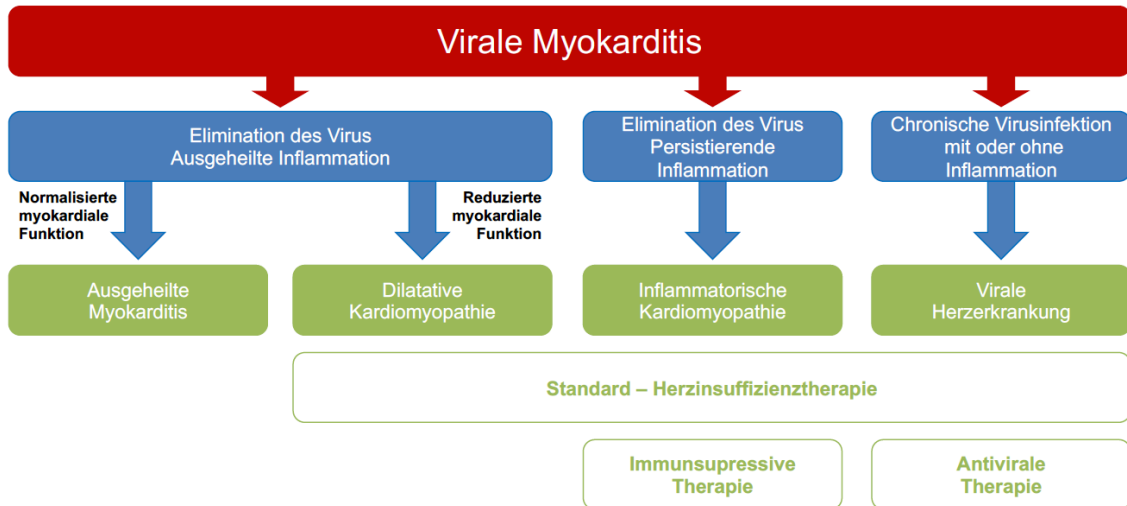


Abbildung 2: Verlauf und Therapie einer akuten Virusmyokarditis [2, 45-48]

Die Diagnose einer Myokarditis ist häufig nicht einfach, sie sollte jedoch bei ungeklärter Herzinsuffizienzursache, inadäquater Tachykardie oder unklaren Herzrhythmusstörungen bedacht werden. Meist gelingt sie nur in Zusammenschau von klinischen, bildmorpholgischen, histologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen Befunden. Zur primären apparativen Diagnostik sind vor allem die Elektrokardiographie, die Echokardiographie und die Labordiagnostik wegweisend. Mittels Echokardiographie können häufig andere Ursachen einer Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden. Eine systolische und/oder diastolische Dysfunktion sowie die Dilatation des linken Ventrikels, oft begleitet von einem Perikarderguss, sind typische Befunde bei akuter Myokarditis. [9, 29, 30, 49-51].

Die laborchemische Diagnostik umfasst wie beim akuten Myokardinfarkt vor allem Biomarker einer myokardialen Schädigung. Typisch sind auch hier eine Erhöhung des Troponins sowie der Kreatinkinase (CK), insbesondere des CK-MB-Subtyps. Die serologische Bestimmung von viruspezifischen Antikörpern bei Patienten mit vermuteter Myokarditis ist in der Regel ohne diagnostische Relevanz und deshalb nicht indiziert, stattdessen sollte ein direkter

Virusgenomnachweis im Blut oder Stuhl versucht werden. Die Bestimmung des NT-proBNP als Herzinsuffizienz-Parameter kann sowohl zur Beurteilung der initialen Herzschädigung, als auch als Verlaufsparemeter genutzt werden. Zudem können Frühstadien einer kardialen Schädigung und grenzwertige echokardiographische Befunde durch Korrelation mit den Herzinsuffizienz-Markern besser eingeordnet werden [29, 30, 49, 51-53].

Einteilung der Myokarditiden
Einteilung nach Verlauf
Fulminant verlaufende Myokarditis Akute Myokarditis Chronische Myokarditis
Einteilung nach Pathogenese
Infektiöse Myokarditis Toxische Myokarditis Autoimmune Myokarditis Idiopathische Myokarditis
Einteilung nach Histopathologie (Dallas-Kriterien)
Aktive Myokarditis Entzündliches Infiltrat des Myokards mit Nachweis von Nekrosen Borderline Myokarditis Entzündliches Infiltrat des Myokards ohne Nachweis von Nekrosen

Tabelle 5: Einteilung der Myokarditiden [54, 55]

Zur weiterführenden Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf eine Myokarditis sollte eine kardiale Kontrast-Magnetresonanztomographie (cMRT) sowie bei Patienten mit höhergradig eingeschränkter Pumpfunktion eine Myokardbiopsie durchgeführt werden. Mittels cMRT kann das Myokard nicht-invasiv dargestellt werden und es erlaubt eine Detektion unregelmäßig verteilter akuter Entzündungsherde. Vor allem eine regionale oder globale Signalanhebung des Myokards in T2-gewichteten Schichten, eine erhöhte frühe globale myokardiale Gadoliniumanreicherung im Vergleich zum Skelettmuskel, sowie der Nachweis von fokalen Läsionen bei später Gadoliniumanreicherung weisen auf entzündliche Prozesse im Myokard hin (late enhancement). Eine unauffällige cMRT-Diagnostik schließt jedoch eine Myokarditis nicht sicher aus, zudem kann

mittels Bildgebung keine sichere ätiologische Zuordnung der Myokarditis erfolgen [29, 30, 56].

Um die Ätiologie einer Myokarditis klären zu können ist oftmals eine Myokardbiopsie notwendig. Obwohl diese den Goldstandard für die Diagnostik der Myokarditis darstellt, ist die Prozedur nicht risikolos und wird daher oftmals vermieden. Potentielle Komplikationen sind die Verletzungen des Ventrikels, Perforationen, Perikardtamponaden und Herzrhythmusstörungen. Es ist jedoch nur an einer Myokardbiopsie möglich histologische und molekularpathologische Untersuchungen durchzuführen. Histologisch kann die akute Myokarditis nach den Dallas-Kriterien eingeteilt werden (siehe Tabelle 5). Ausschlaggebend hierfür ist der Nachweis einer Schädigung von Kardiomyozyten durch eine Infiltration des Herzmuskels durch Entzündungszellen zusammen mit einer Nekrose oder Degeneration von einzelnen Myozyten [30, 34, 40, 54, 55, 57].

Die molekularpathologische Erregerdiagnostik ermöglicht unter Verwendung markierter erregerspezifischer Sonden die Lokalisation einer Infektion in histologischen Schnittpräparaten mit Nachweis viraler RNA oder DNA in spezifischen Zielzellen. Im Gegensatz zu den Enteroviren und Adenoviren, welche primär kardiale Myozyten infizieren, ist die Parovirus-B19-Myokarditis durch eine Infiltration kleiner intramyokardialer Arteriolen und Venolen mit konsekutiver endothelialer Dysfunktion und sekundärer inflammatorischer Myokardschädigung charakterisiert. Herpesviren können vor allem innerhalb der infiltrierenden myokardialen Entzündungszellen nachgewiesen werden. Zudem kann mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) der Nachweis spezifischer viraler RNA oder DNA und deren Quantifizierung gelingen. Die Bewertung viraler PCR-Befunde muss jedoch vor dem Hintergrund der immunhistologischen Befunde mit Nachweis einer signifikanten Inflammation oder Zellinfiltration erfolgen, da nur so eine bedeutsame inflammatorische Viruspersistenz von einer asymptomatischen latenten Viruspersistenz ohne entzündliche Begleitaktivität unterschieden werden kann [29, 30, 33, 34, 38, 52-55, 57].

1.3.2 Epidemiologie und Prognose der akuten Myokarditis

Die genaue Inzidenz der akuten Myokarditis ist nicht ganz klar, dies liegt vor allem an einer Vielzahl klinischer asymptomatischer oder nicht richtig diagnostizierter Myokarditis-Fälle. Insgesamt wird die Inzidenz mit jährlich 1 – 10 pro 100.000 Einwohner geschätzt. Bei Obduktionen ließ sich jedoch bei 1 von 100 Patienten histologisch eine abgelaufene Myokarditis nachweisen. Angaben zur Inzidenz anhand von autoptischen Untersuchungen bei Unfallopfern und Kindern nach plötzlichem Herztod reichen von 4 bis 21%. Bei jungen Erwachsenen geht man davon aus, das eine Myokarditis für bis zu 20% der Fälle eines plötzlichen Herztodes verantwortlich ist [31, 44, 58-61]. Akute Myokarditiden sprechen auf eine symptomatische Herzinsuffizienzmedikation oft nur unzureichend an und können trotz Behandlung eine hohe Letalität aufweisen. Der langfristige Erkrankungsverlauf hängt dabei vom auslösenden Erreger, dem Ausmaß und der Art der Entzündung und der bereits initial entstandenen Myokardschädigung ab [3, 6, 37, 39, 41, 52, 58, 59, 61].

1.3.3 Die dilatative Kardiomyopathie als Endpunkt

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine heterogene Gruppe von Herzmuskelerkrankungen, die mit einer Dilatation und globalen Pumpfunktionseinschränkung einhergehen. Die Strukturveränderung des Myokards und die Durchsetzung mit fibrotischem Gewebe führt zu einer Dilatation mit meist nur gering verdickter oder gar ausgedünnter Myokardwand.

Über die Hälfte aller DCM treten idiopathisch auf und lassen sich nur schwer diagnostizieren. Man unterscheidet primäre Kardiomyopathien, die genetisch bedingt oder erworben sein können von sekundären Kardiomyopathien, welche immer erworben sind und sich als Herzbeteiligung einer systemischen Erkrankung bemerkbar machen. Die DCM stellt eine gemischte Form erworbener Kardiomyopathien auf dem Boden einer genetischen Prädisposition dar (siehe Tabelle 6) [2, 45-48]. Sie ist unter den nicht-ischämischen Kardiomyopathien mit einer Inzidenz von 5 – 8 pro 100.000 Einwohnern und einer jährlichen Prävalenz

von 36 pro 100.000 Einwohner in den USA führend. Männer sind im Verhältnis 3:1 häufiger betroffen als Frauen. Für Deutschland liegen nur wenige Daten zur Häufigkeit der DCM vor. Da die Erkrankung in der Regel progredient verläuft, ist sie eine häufige Ursache für eine chronische Herzinsuffizienz und der häufigste Grund für eine Herztransplantation bei jüngeren Erwachsenen. Bei optimaler und leitlinienkonformer Therapie liegt die 5-Jahres-Überlebensrate zurzeit bei etwa 80% [2, 47, 58, 62, 63].

Einteilung der primären Kardiomyopathien	
Angeborene, genetisch bedingte Kardiomyopathien	
Hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie (HNCM) Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) Non-Compaction-Kardiomyopathie Glykogenspeichererkrankungen Kardiomyopathien durch Anomalien des Reizleitungssystems Mitochondriale Kardiomyopathien (Kearns-Syndrom, Sayre-Syndrom) Ionenkanalerkrankungen (Long-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom)	
Gemischte Kardiomyopathien (erworben mit genetischer Prädisposition)	
Dilatative Kardiomyopathie (DCM) Restriktive Kardiomyopathie (RCM)	
Erworbene Kardiomyopathien	
Myokarditis Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (Stressprovozierte Kardiomyopathie) Peripartale Kardiomyopathie Tachykardie-induzierte Kardiomyopathien Toxische- und medikamenteninduzierte Kardiomyopathien	

Tabelle 6: Einteilung der primären Kardiomyopathien [2, 45-48]

Durch systematische Untersuchung von Familienangehörigen konnten bei insgesamt 20 – 25% aller Patienten mit einer DCM eine familiäre Form diagnostiziert werden. Meist ließ sich ein autosomal-dominanter Erbgang mit inkompletter und altersabhängiger Penetranz nachweisen. Autosomal-rezessive oder X-chromosomale Erbgänge waren weitaus seltener vorhanden [48, 64-69]. Sekundäre Formen der dilatativen Kardiomyopathie sind durch die jeweilige Grunderkrankung bedingt. Hier stehen vor allem Autoimmunerkrankungen wie der systemische Lupus erythematodes, aber auch die Sarkoidose im

Vordergrund. Für die Diagnose einer DCM müssen jedoch spezifische Erkrankungen wie eine koronare Herzkrankheit, eine relevante arterielle oder pulmonale Hypertonie, Herzklappenerkrankungen und restriktive Kardiomyopathien ausgeschlossen werden [2, 36, 40, 46, 68, 70, 71].

Eine chronische Entzündung des Herzmuskelgewebes (Myokarditis), aber auch eine ausgeprägte akute Form kann in eine dilatative Kardiomyopathie übergehen (siehe Kapitel 1.3.1. Myokarditis). Gerade wenn eine DCM ätiologisch nicht sicher einzuordnen ist, muss von einer infektiösen Genese ausgegangen werden. Korrelierend mit der steten Aktivierung des Immunsystems und der überschießenden humoralen Immunantwort werden oftmals kreuzreagierende oder Autoantikörper gegen unterschiedliche Antigene des Herzens gebildet. Solche Antigene sind beispielsweise Membranproteine, Strukturproteine der Herzmuskelzellen (Aktin, Laminin, Myosin, Troponin) oder mitochondriale Proteine. Die Ähnlichkeit der Epitope von myokardialen und mikrobiellen Proteinen kann die Entwicklung kreuzreaktiver Antikörper hervorrufen. Bei DCM-Patienten konnte man in bis zu 40% der Fälle β 1-Adrenorezeptor-Antikörper nachweisen, die mit verschiedenen synthetischen Peptiden des β -Rezeptors reagierten. Neuere Untersuchungen zeigen, dass etwa 26% der DCM-Patienten Autoantikörper bilden, die auch den nativen β 1-Adrenorezeptor erkennen und stimulieren können. Diese Antikörper sind gegen die zweite extrazelluläre Schleife (ECII) des β 1-Adrenorezeptors gerichtet und mit einer schlechteren Pumpfunktion sowie mit einer schlechteren Prognose assoziiert [71-87]. Jüngere experimentelle und klinische Forschungsergebnisse weisen bei der Entstehung und im Verlauf einer Herzinsuffizienz auf eine pathogenetische Relevanz von Autoantikörpern hin, die an den für die Pumpfunktion essentiellen kardialen β 1-Adrenorezeptor binden und diesen aktivieren (β 1-AAk). Bei einem Teil der Patienten sind aktivierende β 1-Autoantikörper vermutlich sogar Ursache der Herzerkrankung.

1.4 ETiCS-Studie (Etiology, Titre-Course and effect on Survival)

In der seit Oktober 2010 initiierten ETiCS-Studie sollen nun die Prävalenz, Ätiopathogenese und der Verlauf der Serumspiegel von β 1-Autoantikörpern (β 1-AAk) sowohl prospektiv im Rahmen einer longitudinalen multizentrischen Infarkt- und Myokarditis-Studie, als auch retrospektiv an großen, definierten Herzinsuffizienz-Kollektiven des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI) mit einem neuen funktionellen fluoreszenz-basierten diagnostischen Assay ermittelt werden. Dieser Assay erlaubt den spezifischen Nachweis aktivierender β 1-AAk mit Hilfe eines Sensors für intrazellulär freigesetztes cAMP. Die prospektive Studie an Patienten mit erstem akutem Myokardinfarkt oder mit akuter Myokarditis wird voraussichtlich erstmals eine valide wissenschaftliche Aussage zur Ätiopathogenese, Inzidenz und zum zeitlichen Verlauf einer β 1-Rezeptor-gerichteten Autoimmunreaktion beim Menschen erlauben (**E**tiology, **T**itre-Course, *and effect on* **S**urvival) [87-90].

Da bei der Erstpräsentation der akute Myokardinfarkt klinisch und auch elektrokardiographisch mitunter nicht von einer akuten (Peri-)Myokarditis unterschieden werden kann, gestattet diese Studie darüber hinaus durch die sorgfältige Charakterisierung der Basisdaten die Bestimmung von Determinanten einer Myokarditis bzw. eines Myokardinfarktes im Rahmen der Notfalldiagnostik. In dieser Arbeit sollen nun die Patienten-Charakteristika der ETiCS Studie entsprechend dargelegt und analysiert werden.

1.5 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Ziel dieser Dissertation ist die umfassende Charakterisierung der prospektiven ETiCS-Kohorte sowie der Vergleich demographischer, klinischer, laborchemischer und apparativer Einflussfaktoren von Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt *versus* Patienten mit akuter Myokarditis im Rahmen der stationären Erstvorstellung.

Der Schwerpunkt der vergleichenden Analyse lag hierbei auf folgenden Faktoren:

1. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, kardiale und nicht-kardiale Komorbiditäten
2. Klinische Präsentation im Rahmen der Erstvorstellung
(Demographie und Symptome)
3. Laborparameter und kardiologische Verlaufsparmeter
(Troponin, CK-MB, NT-proBNP)
4. Elektrokardiographische Veränderungen
5. Pathologien in der Echokardiographie
6. Pathologien in der Koronarangiographie
7. Geschlechtsspezifische Unterschiede innerhalb der aufgeführten Punkte 1-6

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign der ETiCS-Studie

Die ETiCS-Studie (Etiology, Titre-Course, and effect on Survival) ist eine der größten europäischen Studien, welche das Gebiet der kardialen Autoimmunphänomene untersucht. Sie ist eine „Investigator-initiierte“ prospektive multizentrische Studie in Kooperation mit dem „Kompetenznetz Herzinsuffizienz (KNHI)“ Die Studie besteht aus einem prospektiven und einem retrospektiven Anteil (siehe Abbildung 3), wobei in dieser Arbeit nur Daten aus der prospektiven Studie verwendet werden. Die prospektive Studie (N= 330-350 Patienten) ist in zwei Studienarme unterteilt. Geplant war der Einschluss von etwa 150 Patienten mit akuter Myokarditis (AMititis, Studienarm 1a) und etwa 180 Patienten mit erstmaligem akutem Myokardinfarkt (FAMI, Studienarm 1b).

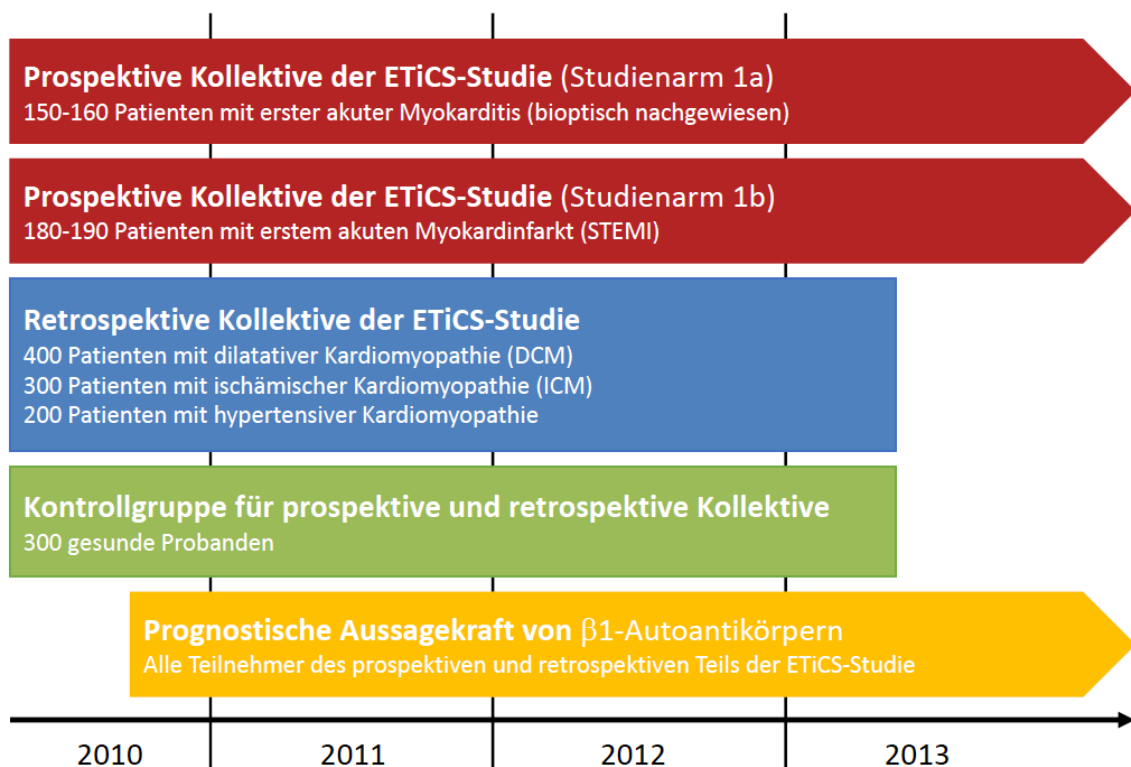


Abbildung 3: Aufbau und Studiendesign der ETiCS-Studie [88]

2.1.1 Prospektive ETiCS-Studie

In die prospektive Studie sollten insgesamt etwa 350 Patienten mit einer ersten akuten Myokarditis (AMitis) oder einem erstmaligen akuten Myokardinfarkt (FAMI) eingeschlossen werden.

Studienablauf: Nach Prüfen der Ein- und Ausschlusskriterien, ausführlicher Aufklärung der Studienpatienten sowie der schriftlichen Einwilligung sieht das Studienprogramm eine Beobachtung über insgesamt 12 Monate vor. Die individuellen Basisuntersuchungen enthalten unter anderem eine gezielte klinische Untersuchung, einen standardisierten Fragebogen zur Lebensqualität (SF-36 und PHQ-9 [91]), die Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchung bzw. der Myokardbiopsie, Elektrokardiogramme, Echokardiographien, eine Langzeit-EKG-Untersuchung sowie Blutuntersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten während des Krankenhausaufenthaltes. Innerhalb der ersten 96 Stunden ist zudem eine kardiale MRT-Untersuchung vorgesehen. Ein weiteres Kardio-MRT wird erst bei der Nachuntersuchung nach 12 Monaten durchgeführt. Die Ergebnisse der MRT Untersuchung werden in einer weiteren Doktorarbeit zusammen mit den Radiologen ausgewertet und liegen der aktuellen Arbeit nicht vor. Nach der initialen Basisuntersuchung sind weitere Visiten nach 3 Monaten, nach 6 Monaten und nach 12 Monaten geplant. Die hier vorliegende Arbeit, gibt die Ergebnisse der Basisuntersuchung wieder.

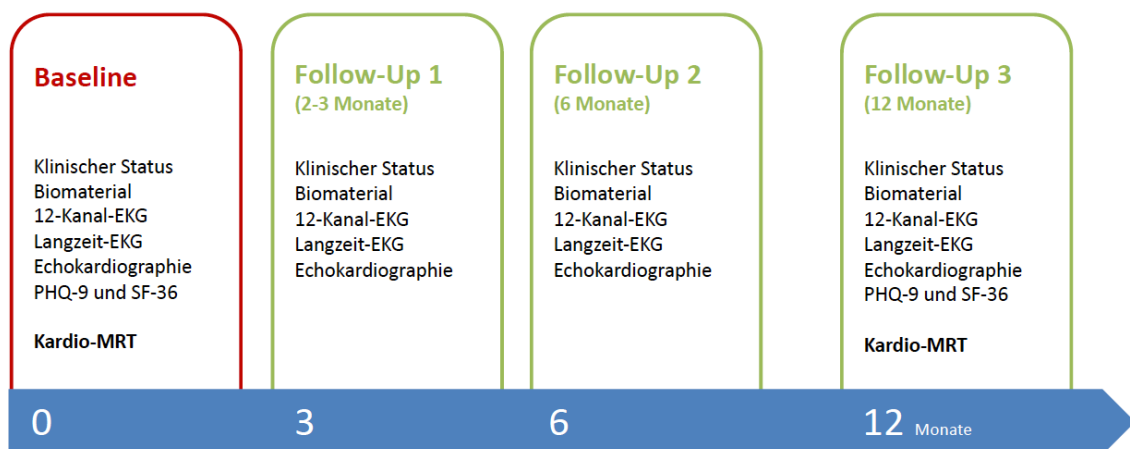


Abbildung 4: Basisuntersuchungen und Folgeuntersuchungen der ETiCS-Studie [88]

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien der prospektiven Studie

Die Einschlusskriterien für den Studienarm 1a der prospektiven ETiCS-Studie (Patienten mit erstmaliger akuter Myokarditis) legten fest, dass mindestens ein Hauptkriterium sowie 2 Nebenkriterien erfüllt sein mussten. Zudem war im Verlauf entweder der bioptische Nachweis einer akuten Myokarditis oder ein Kontrast-MRT mit Nachweis typischer Veränderungen notwendig. Die Einschlusskriterien waren an den damals gültigen WHO/ISFC-Kriterien bzw. den Dallas-Kriterien für eine akute Myokarditis angelehnt [55, 92]. Die Einschlusskriterien in den Studienarm 1b der prospektiven ETiCS-Studie (Patienten mit erstmaligem akutem Myokardinfarkt) entsprachen der damaligen Definition eines ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) nach AHA/ACC-Richtlinien 2004 [93].

Einschlusskriterien der prospektiven ETiCS-Studie
Studienarm 1a – Patienten mit erster akuter Myokarditis (AMiS)
<ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 18 Jahre und schriftliche Einwilligungserklärung • Mindestens 1 von 4 Hauptkriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ Charakteristische EKG-Veränderungen (Unspezifische ST-Hebungen, ST-Senkungen oder T-Negativierungen) ○ Ventrikuläre Rhythmusstörungen ○ Echokardiographischer Nachweis eines Perikardergusses ○ Regionale oder globale Pumpfunktionseinschränkung (LVEF) bei Ausschluss einer relevanten KHK (keine Stenose $>$ 50% in einer aktuellen Herzkatheteruntersuchung) • Mindestens 2 von 5 Nebenkriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ Körpertemperatur $>$ 38,0 °C in den letzten 30 Tagen (Fieber) ○ Virale oder mikrobielle Infektion in den letzten 30 Tagen ○ Neu aufgetretene Dyspnoe in den letzten 30 Tagen ○ Neu aufgetretene Brustschmerzen in den letzten 30 Tagen ○ Neu aufgetretene Palpitationen in den letzten 30 Tagen
Studienarm 1b – Patienten mit erstem akutem Myokardinfarkt (FAMI)
<ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 18 Jahre und schriftliche Einwilligungserklärung • Kein vorhergehender Myokardinfarkt in der Anamnese • Neu aufgetretene Brustschmerzen in den letzten 7 Tagen • Bestätigter Myokardinfarkt in einer aktuellen Herzkatheteruntersuchung • Erfüllen der STEMI-Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ Entweder ST-Strecken-Hebungen in mindestens zwei benachbarten Ableitungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ ST-Strecken-Hebungen \geq 0,1 mV in den Extremitätenableitungen ▪ ST-Strecken-Hebungen \geq 0,2 mV in den Brustwandableitungen ○ Oder neu aufgetretener Linksschenkelblock bei passender Klinik

Tabelle 7: Einschlusskriterien für die prospektive ETiCS-Studie [88]

Die Ausschlusskriterien bestanden im Wesentlichen aus Begleiterkrankungen, die entweder einen Einfluss auf das Immunsystem des Patienten haben konnten, eine immunsuppressive Therapie erforderten oder bei denen eine Nachbeobachtung von 12 Monaten unwahrscheinlich erschien (Tabelle 7).

Ausschlusskriterien der prospektiven ETiCS-Studie

- Tumorerkrankung oder andere kritische Erkrankung mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr
- Terminale Niereninsuffizienz oder Hämodialyse
- Rheumatologische Erkrankung oder Autoimmunerkrankung mit der Notwendigkeit einer immunmodulatorischen Therapie
- Angeborene neuromuskuläre Erkrankungen
- Myasthenia gravis
- Morbus Basedow
- Einwilligungsunfähigkeit
- Soziologische, psychologische, mentale oder andere Einschränkungen, die eine korrekte Datenerhebung erschweren oder eine niedrige Compliance erwarten lassen (z.B. Demenz, Sprachbarriere)
- Fortgesetzter Alkohol- oder Drogenabusus
- Schwangerschaft oder Stillzeit

Tabelle 8: Ausschlusskriterien für die prospektive ETiCS-Studie [88]

2.1.3 Ethikvotum zur ETiCS-Studie

Die Ethikkommission der Julius-Maximilians-Universität Würzburg hatte keinerlei Bedenken oder Einwände gegen die Durchführung der ETiCS-Studie (Aktenzeichen **186/07**, Bescheid vom 14.01.2008). Auch alle nachfolgenden Amendments der ETiCS-Studie oder des Studienprotokolls wurden von der Ethikkommission ohne Bedenken oder Einwände votiert (Amendment vom 19.05.2008, 16.02.2009, 20.07.2009, 12.01.2011 und zuletzt vom 23.11.2015).

2.1.4 Studienzentren der multizentrischen ETiCS-Studie

Federführendes Studienzentrum der ETiCS-Studie war das Universitätsklinikum Würzburg mit dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI). Als Studienzentren innerhalb Deutschlands beteiligten sich an der Rekrutierung von

Studienpatienten mit erstmaligem Myokardinfarkt (FAMI) und erstmaliger Myokarditis (AMitis) das Universitätsklinikum Berlin (Campus Virchow und Campus Benjamin Franklin), das Universitätsklinikum Göttingen, das Universitätsklinikum Greifswald, das Universitätsklinikum Hannover, das Universitätsklinikum Heidelberg, das Universitätsklinikum Leipzig, das Universitätsklinikum Marburg, das Leopoldina-Krankenhaus Schweinfurt, das Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart und das Universitätsklinikum Tübingen. International waren zudem die Universitäten Belgrad (Serbien), und Padua (Italien) bei der Rekrutierung beziehungsweise Auswertung von Patienten mit der ersten Episode einer akuten Myokarditis beteiligt.

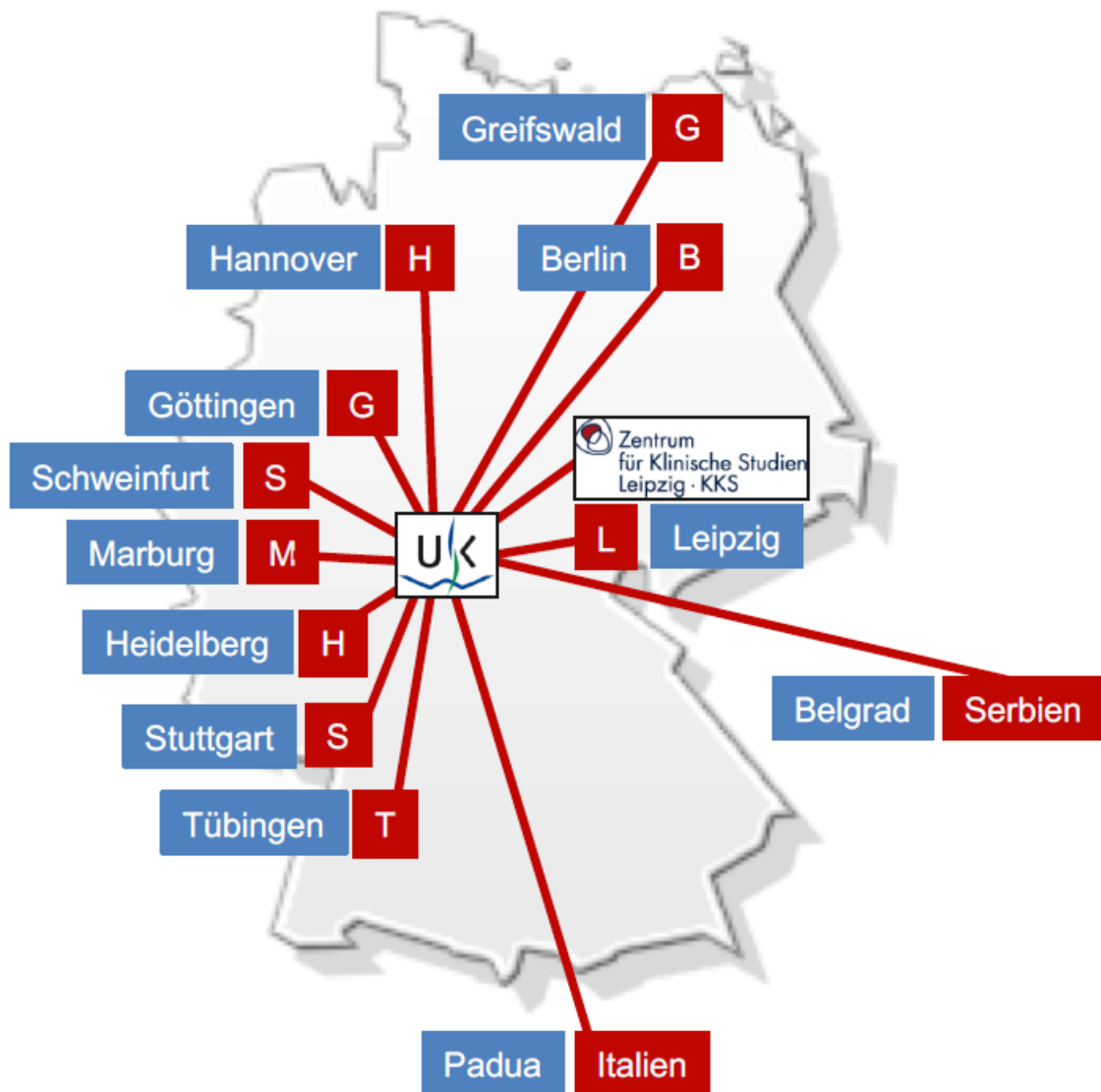


Abbildung 5: Die 13 nationalen und internationalen Studienzentren der ETiCS-Studie [88]

2.2 Aufbau des Basis-Datensatzes

Bei allen teilnehmenden Patienten wurde während des primären Krankenhausaufenthaltes ein standardisierter Basis-Datensatz erhoben. Dieser setzte sich aus anamnestischen Angaben, klinischer sowie körperlicher Untersuchung, apparativer Diagnostik und den analysierten Werten von Biomaterialien zusammen.

Die gewonnenen Daten wurden im Zentrum für klinische Studien in Leipzig papierbasiert oder als elektronisches Dokument (eCRF) in einer gemeinsamen Datenbank zusammengetragen und überprüft. In diesem Rahmen fanden auch regelmäßige Qualitätskontrollen vor Ort statt, in denen die gemeldeten Daten mit den Original-Befunden abgeglichen wurden (Monitorbesuche des KKS Leipzig).

2.2.1 Demographische Daten, Symptome und Vordiagnosen

Die demographischen Daten der Patienten wurden anamnestisch erfasst (Geschlecht, Alter, Ethnie). Zudem wurden die Symptome erhoben, die zur Krankenhausaufnahme geführt hatten oder bei Krankenhausaufnahme vorhanden waren (Ruhedyspnoe, Belastungsdyspnoe, periphere Ödeme, Halsvenenstauung, pulmonale Rasselgeräusche, Fatigue, Lungenödem oder Pleuraerguss).

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden Körpergröße, Körpergewicht, Herzfrequenz, Blutdruck und das aktuelle NYHA-Stadium ermittelt. Neben vorbestehenden kardialen Erkrankungen, relevanten Begleiterkrankungen und gegebenenfalls bereits erfolgten kardiovaskulären Interventionen wurden zudem die Art und Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren erster Ordnung (CVRF) evaluiert (siehe Tabelle 9).

Anamnestische Angaben im Basis-Datensatz
Kardiovaskuläre Risikofaktoren erster Ordnung (CVRF)
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Arterielle Hypertonie (oder antihypertensive Therapie) • Hyperlipidämie (oder lipidsenkende Therapie) • Nikotinabusus • Positive Familienanamnese
Kardiale Diagnosen
<ul style="list-style-type: none"> • Koronare Herzerkrankung • Herzklappenerkrankung • Angeborene (genetische) Herzerkrankung • Bekannte Kardiomyopathie (DCM, HCM, HOCM, RCM, ARVC)
Frühere kardiovaskuläre Interventionen
<ul style="list-style-type: none"> • Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA, Stentimplantation) • Bypass-Operation • Herzklappenoperation • Herzschrittmachertherapie • Implantierbarer Cardioverter Defibrillator (ICD) • Kardiale Resynchronisationstherapie • Herzunterstützungssysteme • Herztransplantation • Kardiopulmonale Reanimation oder Defibrillation
Relevante Begleiterkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) • Cerebrovaskuläre Erkrankungen (Apoplex, TIA) • Synkopen • Chronische obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) • Nicht kardial induzierte pulmonalarterielle Hypertonie • Depressionen • HIV-Infektion • Chronische Hepatitis B oder C • Leberzirrhose • Malignome

Tabelle 9: Anamnestische Angaben im Basis-Datensatz der ETiCS-Studie

2.2.2 Laborparameter

Laborwerte am Aufnahmetag (Tag 0)
Differentialblutbild
<ul style="list-style-type: none"> • Leukozyten mit Differenzierung • Erythrozyten inklusive Hämoglobin und Hämatokrit • Thrombozyten
Serumelektrolyte und Serumeiweiß
<ul style="list-style-type: none"> • Serumnatrium und Serumkalium • Albumin im Serum
Nierenretentionsparameter
<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Kreatinin und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) • Harnstoff • Cystatin C
Laborparameter zur Bestimmung von Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Harnsäure • Serum-Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin
Herzenzyme und Herzinsuffizienz-Marker
<ul style="list-style-type: none"> • Creatininkinase (CK) und CK-MB • NT-proBNP • hs-Troponin T
Entzündungsparameter und Immunstatus
<ul style="list-style-type: none"> • CRP • Complement C3 • Immunglobuline G, M und A
Hormonwerte
<ul style="list-style-type: none"> • Aldosteron • Renin
Spontanurin
<ul style="list-style-type: none"> • Urin-Kreatinin • Urin-Natrium • Urin-pH • Gesamtprotein und Albumin im Urin • Alpha-1-Microglobulin und Immunglobulin G

Tabelle 10: Laborwerte am Aufnahmetag (Tag 0 des primären Krankenhausaufenthaltes)

Die Laborwerte wurden während des primären Krankenhausaufenthaltes systematisch zu festen Zeitpunkten erhoben. Eine erste umfassende laborchemische Diagnostik wurde baldmöglichst nach Klinikaufnahme und Studieneinschluss durchgeführt (Tag 0). Eine Auflistung der untersuchten Laborparameter kann Tabelle 10 entnommen werden.

Laborwert-Kontrolle während des primären Krankenhausaufenthaltes
Tag 1 nach Aufnahme
<ul style="list-style-type: none"> • Creatininkinase (CK) mit CK-MB • NT-proBNP • hs-Troponin T • CRP
Tag 4 nach Aufnahme
<ul style="list-style-type: none"> • Creatininkinase (CK) mit CK-MB • NT-proBNP • hs-Troponin-T • CRP

Tabelle 11: Laborwerte an den Tagen 1 und 4 nach Aufnahme

Eine weitere Laborkontrolle wurde jeweils am ersten Tag nach Klinikaufnahme (Tag 1) und vier Tage nach Klinikaufnahme (Tag 4) durchgeführt. Hier lag der Fokus auf dem Verlauf der Herzenzyme, Herzinsuffizienz-Marker und der Entzündungsparameter (siehe Tabelle 11). Als Herzenzyme wurden die Creatininkinase (CK) mit herzspezifischer Untereinheit (CK-MB) sowie das herzspezifische Troponin untersucht.

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR): Mit der glomerulären Filtrationsrate lässt sich die Nierenfunktion bestimmen. Sie entspricht der Klärfähigkeit (Clearance) der Niere für Harnpflichtige Substanzen. Errechenbar ist die GFR mittels MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) aus dem Serum-Kreatinin-Wert, dem Alter und dem Geschlecht. Anhand der GFR lässt sich der Grad der Nierenfunktionseinschränkung nach KDIGO (Kidney Diseases – Improving Global Outcomes) in sechs verschiedene Stadien einteilen (siehe Tabelle 12) [94, 95].

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	
Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz anhand der GFR	
• KDIGO G1 (normale Nierenfunktion)	GFR \geq 90 ml/min/1,73m ²
• KDIGO G2 (leicht reduzierte Nierenfunktion)	GFR 60-90 ml/min/1,73m ²
• KDIGO G3a (leicht bis moderat reduzierte Nierenfunktion)	GFR 45-60 ml/min/1,73m ²
• KDIGO G3b (moderat bis schwer reduzierte Nierenfunktion)	GFR 30-45 ml/min/1,73m ²
• KDIGO G4 (schwer reduzierte Nierenfunktion)	GFR 15-30 ml/min/1,73m ²
• KDIGO G5 (Nierenversagen)	GFR $<$ 15 ml/min/1,73m ²

Tabelle 12: Einteilung der Niereninsuffizienz anhand der GFR nach KDIGO [94, 95]

Kreatinkinase (CK): Die Kreatinkinase ist ein Enzym, welches in Muskelzellen Creatinphosphat als kurzfristige Energiequelle zur Verfügung stellen kann. Die CK kann anhand verschiedener Isoenzyme unterteilt werden. Die mitochondrialen Isoenzyme (CM-MT) kommen hierbei nur in Mitochondrien vor, als zytosolische Isoenzyme lassen sich die CK vom brain-type (CK-BB), die CK vom muscle-brain-type (CK-MB) und die CK von muscle-type (CK-MM) unterscheiden. Der ermittelte Gesamtwert der Creatinkinase bezieht sich auf alle im Blut vorkommenden Isoenzyme, hierfür liegt der Normwert bei Frauen unter 145 U/l und bei Männern unter 170 U/l. Zur Einordnung der Laborbefunde muss jedoch auch die Konzentration des Isoenzym beachtet werden. Im Falle von Herzmuskelerkrankungen deutet ein erhöhter CK-Wert in Kombination mit einem erhöhten Anteil des kardiospezifischen CK-MB-Subtyps daher auf eine Schädigung von Kardiomyozyten hin [96-99].

NT-proBNP: Als Marker einer Herzinsuffizienz hat sich das B-type natriuretische Peptid (BNP) etabliert. BNP ist ein Polypeptid, das in den Kardiomyozyten als Vorläuferpeptid (proBNP) synthetisiert und sezerniert wird. ProBNP wird während der Sekretion zu gleichen Maßen in das biologisch aktive BNP und das inaktive NT-proBNP gespalten, welches sich laborchemisch nachweisen lässt. Die Ausschüttung von BNP als kardiales Hormon wird vor allem durch die Dehnung der Ventrikel getriggert und führt zu einer gesteigerten Natriurese sowie einer Vasodilatation. Ursächlich hierfür ist meist eine übermäßige Volumenbelastung, sodass es zur Verlaufskontrolle einer Herzinsuffizienz eingesetzt werden kann.

Normwerte sind alters- und geschlechtsabhängig, im allgemeinen gilt jedoch ein Wert über 100 pg/ml als erhöht [100-102].

hs-Troponin-T: Das Troponin bildet zusammen mit Tropomyosin, Myosin und Aktin die kontraktile Einheit aller quergestreiften Muskelzellen. Der freie, im Plasma gelöste Anteil erhöht sich durch Freisetzung aus geschädigten Myozyten. Insgesamt lassen sich drei Untereinheiten des Troponins unterscheiden, die zusammen einen Komplex bilden (Troponin I, T und C). Für das Troponin I und T sind zudem jeweils drei Isoformen bekannt, welche spezifisch für kardiale Muskelfasern, sowie langsame und schnelle Skelettmuskelfasern existieren. Für die Diagnostik eines Myokardinfarktes kann das myokardspezifische kardiale Troponin I oder T bestimmt werden. Moderne Laborsysteme nutzen hierfür hochsensitive Tests (hs-Troponin). Eine erhöhte hs-Troponin-T-Konzentration oberhalb von 14 pg/mL ist per Definition pathologisch, entspricht aber nicht automatisch einem akuten Myokardinfarkt. Ursächlich kann eine akute oder chronische Myokardschädigung sein, aber auch eine verminderte renale Ausscheidung führt zu erhöhten Troponin-Werten. Für eine Diagnosestellung ist daher immer der klinische Kontext und gegebenenfalls eine laborchemische Verlaufskontrolle notwendig [8, 103].

C-reaktives Protein (CRP): CRP gilt als Akute-Phase-Protein und wird als ein in der Leber gebildetes Plasmaprotein bei Entzündungsreaktionen freigesetzt. Die Bildung und Freisetzung von CRP wiederum wird durch Interleukin-6 reguliert. Als Bestandteil des Immunsystems setzt CRP die humorale und zelluläre Immunantwort in Gang, indem es sich als Opsonin an die Zellmembran von Bakterien und zerstörter Körperzellen anlagert. CRP ist in geringen Mengen immer im Serum vorhanden und lässt sich bei akuten Entzündungsprozessen in höherer Konzentration nachweisen. Als Grenzwert gilt bei Erwachsenen 0,5 mg/dl. Eine mäßige Erhöhung findet sich meist bei Virusinfektionen oder als Begleiterscheinung bei anderweitigen akuten Erkrankungen, wie zum Beispiel auch des Myokardinfarktes. Deutlich erhöhte Werte (meist über 4,0 mg/dl) finden sich vor allem bei bakteriellen Infektionen [104-106].

2.2.3 Herzkatheteruntersuchung

Das Ergebnis der Koronarangiographie wurde in der ETICS-Studie erfasst, falls eine entsprechende Untersuchung im Rahmen des primären Klinikaufenthaltes durchgeführt wurde. Dokumentiert wurden hierbei primär das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (KHK) sowie im Falle eines akuten Myokardinfarktes auch das für den Infarkt verantwortliche Herzkranzgefäß (RIVA, RCX, RCA oder linker Hauptstamm). Als zusätzliche Informationen wurden der zeitliche Ablauf von Ereignis bis zur Intervention sowie das Ergebnis der Intervention erfasst. Als relevante Koronarstenose im Sinne einer KHK war eine Lumeneinengung größer 50% definiert. Hieraus ergaben sich insgesamt sechs verschiedene Konstellationen für den Koronarstatus des Patienten (siehe Tabelle 13).

Koronarstatus des Patienten
Koronare Herzerkrankung (KHK)
<ul style="list-style-type: none"> • Keine KHK • Koronarsklerose (keine Stenose > 50%) • 1-Gefäß-KHK (1 Gefäß mit mindestens einer Stenose > 50%) • 2-Gefäß-KHK (2 Gefäße mit jeweils mindestens einer Stenose > 50%) • 3-Gefäß-KHK (3 Gefäße mit jeweils mindestens einer Stenose > 50%) • Hauptstammstenose (Stenose > 50% im linken Hauptstamm)

Tabelle 13: Koronarstatus des Patienten im Rahmen der Koronarangiographie

2.2.4 Echokardiographie

Eine Echokardiographie erfolgte den Patienten nach klinischem Bedarf bereits im Rahmen der Primärversorgung oder während des stationären Aufenthaltes. Zur Vergleichbarkeit wurde jedoch bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten eine qualifizierte Echokardiographie innerhalb der ersten vier Tage nach dem Akutereignis dokumentiert. Die hier evaluierten Werte bezogen sich vorwiegend auf die Dimensionen des linken Ventrikels, die linksventrikuläre systolische Pumpfunktion (LVEF), die diastolische Funktion, sowie dem Nachweis von Klappenvitien, Akutpathologien und Komplikationen (siehe Tabelle 14).

Echokardiographie während des primären Krankenhausaufenthaltes
Dimensionen linker Ventrikel und Vorhof
<ul style="list-style-type: none"> • Linksseitiger endsystolischer Ventrikeldurchmesser (LVEDs) • Linksseitiger enddiastolischer Ventrikeldurchmesser (LVEDd) • Intraventrikuläre enddiastolische Septumdicke (IVSd) • Enddiastolische Dicke der linksventrikulären Hinterwand (LVPWd) • Enddiastolischer linksseitiger Atriumdurchmesser
Systolische und diastolische Funktion
<ul style="list-style-type: none"> • Linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion (LVEF) • Mitraler PW-Doppler (a-Welle und e-Welle) • Tissue-Doppler (a`-Welle und e`-Welle)
Klappenvitien
<ul style="list-style-type: none"> • Mitralklappeninsuffizienz oder Mitralklappenstenose • Aortenklappeninsuffizienz oder Aortenklappenstenose • Pulmonalklappeninsuffizienz oder Pulmonalklappenstenose • Trikuspidalklappeninsuffizienz • Systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP)
Akutpathologien und Komplikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Regionale Wandbewegungsstörungen • Perikarderguss • Rechtsventrikuläre Dilatation • Spontaner Echokontrast • Intrakavitäre Thromben • Ventrikelaneurysma

Tabelle 14: Echokardiographie während des primären Krankenhausaufenthaltes

2.2.5 Elektrokardiogramm (EKG)

Ein Elektrokardiogramm (EKG) wurde benötigt, um die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme zu prüfen. Das erste EKG nach Akutereignis wurde meist schon sehr früh in der Prähospitalphase angefertigt. Von besonderem Interesse war hier der Nachweis von ST-Strecken-Hebungen und deren Zuordnung zu einem möglichen Infarktgebiet (siehe 1.2.3 Lokalisation des akuten Myokardinfarktes). Aber auch die für eine Myokarditis typischen EKG-Veränderungen (unspezifische ST-Hebungen oder ST-Senkungen und T-Negativierungen) sowie das Vorhandensein eines Schenkelblockbildes wurde

geprüft. Als weitere Parameter wurden die Herzfrequenz, der Grundrhythmus (Sinusrhythmus, Vorhofflimmern, Schrittmacherrhythmus) und der elektrische Herzlagetyp bestimmt. Auch das Vorhandensein linksventrikulärer Hypertrophiezeichen (Sokolow-Index), eines AV-Blocks sowie die PQ-, QRS- und QT-Zeit wurden erfasst.

Lown-Klassifikation der Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG	
Einfache ventrikuläre Extrasystolen	
Grad 0	Keine ventrikulären Extrasystolen (VES)
Grad I	Weniger als 30 monomorphe VES pro Stunde
Grad II	Mehr als 30 monomorphe VES pro Stunde
Komplexe ventrikuläre Rhythmusstörungen	
Grad IIIa	Polymorphe ventrikuläre Extrasystolen (VES)
Grad IIIb	Ventrikulärer Bigeminus
Grad IVa	Ventrikuläre Couples
Grad IVb	Ventrikuläre Salven
Grad V	R-auf-T-Phänomen

Tabelle 15: Lown-Klassifikation von Rhythmusstörungen [107]

Im Rahmen des primären Krankenhausaufenthaltes wurde nach Möglichkeit zudem ein 24-Stunden-Langzeit-EKG durchgeführt. Hier konnten neben der minimalen, mittleren und maximalen Herzfrequenz vor allem Rhythmusstörungen (AV-Block, supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystolen, sowie intermittierendes Vorhofflimmern) detektiert werden. Eine Einteilung der ventrikulären Arrhythmien erfolgte nach der Lown-Klassifikation (siehe Tabelle 15) [107].

2.2.6 Datenanalyse

In dieser Arbeit gezeigte Diagramme und dazugehörige statistische Berechnungen wurden mit SPSS® von IBM oder mit Microsoft Excel® angefertigt. Die deskriptive Statistik umfasste die Verwendung von Lagemaßen (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum) und Streuungsmaßen (Standardabweichung, 25./75. Perzentile). Dies erfolgte zudem separat auch für die entsprechenden Subgruppen.

Die Berechnungen der Gruppenvergleiche für nominale und ordinale Parameter erfolgten mittels des exakten Tests nach Fisher bzw. des Chi-Quadrat-Tests. Die Vergleiche metrischer Parameter wurden mittels T-Tests berechnet.

Ein signifikanter Gruppenunterschied wurde für alle Testverfahren bei einem (zweiseitigen) P-Wert von $< 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Kohortengröße und demographische Daten

Das Patientenkollektiv der prospektiven ETiCS-Studie umfasste insgesamt 366 Patienten. Von diesen erfüllten 226 Patienten die Einschlusskriterien für einen ersten akuten Myokardinfarkt (Studienarm 1b – FAMI) und 140 Patienten die Einschlusskriterien für eine akute Myokarditis (Studienarm 1a – AMitis). Aufgrund unzureichender oder inkongruenter Daten, einer vorzeitigen Beendigung der Studienteilnahme oder aufgrund fehlender Untersuchungsergebnisse konnten insgesamt 90 Patienten bei der endgültigen Datenauswertung nicht berücksichtigt werden (siehe Abbildung 6). Somit standen in der Gruppe der ersten akuten Myokardinfarkte insgesamt 180 Patienten und in der Gruppe der akuten Myokarditis 96 Patienten als endgültiges Studienkollektiv zur Verfügung.

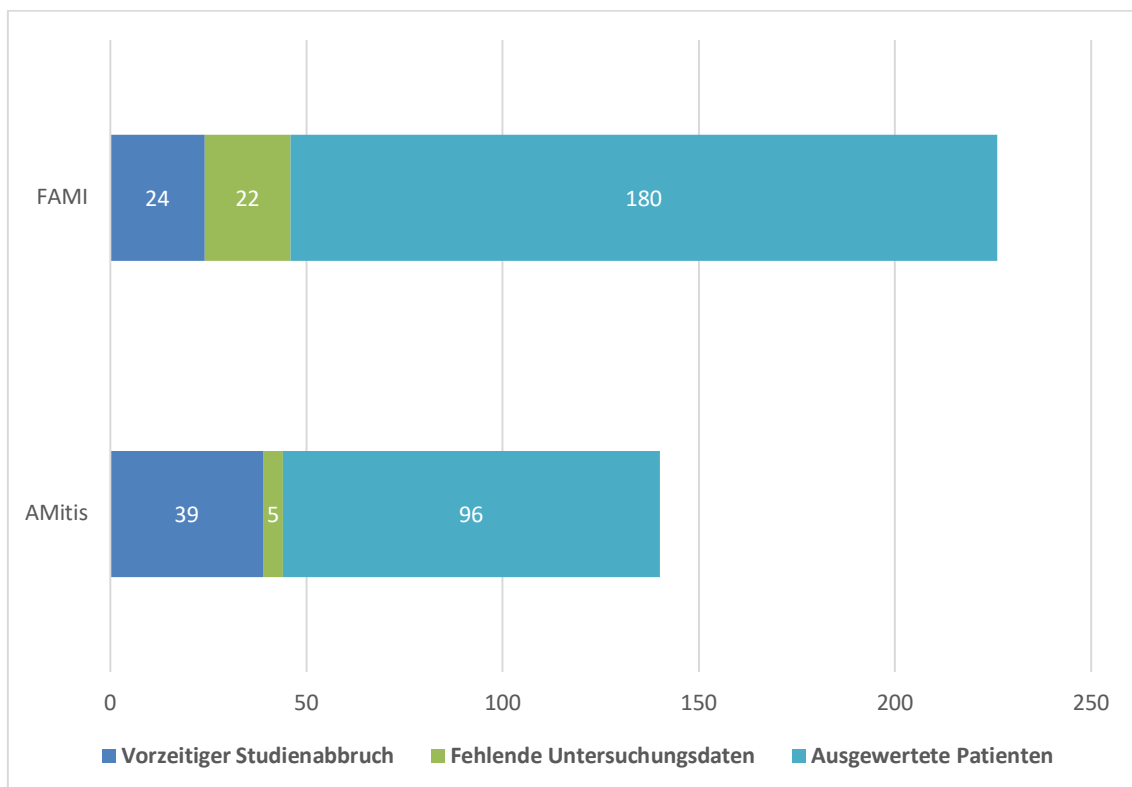


Abbildung 6: Einschlusszahlen der ETiCS-Studie

Geschlecht und Alter: Von den 180 FAMI-Patienten waren 148 (82%) männlichen und 32 (18%) weiblichen Geschlechtes. Das mediane Alter betrug 56 (49-65) Jahre. Dies unterschied sich im Geschlechtervergleich nicht signifikant ($p = 0,15$). Die Geschlechtsverteilung war bei den AMitis-Patienten mit 79 (82%) Männern und 17 (18%) Frauen vergleichbar. Das mediane Alter betrug 35 (24-47) Jahre. Somit zeigte sich ein signifikanter Altersunterschied zu den Patienten mit Myokardinfarkt ($p < 0,001$). Innerhalb des Myokarditis-Kollektives waren die männlichen Patienten zwar im Median jünger als die weiblichen, insgesamt war jedoch auch hier kein signifikanter Unterschied festzustellen ($p = 0,15$).

Vergleich der demographischen Daten				
	Gesamt N = 276	FAMI N = 180	AMitis N = 96	P
Geschlecht				
○ Männlich	227 (82%)	148 (82%)	79 (82%)	0,99
○ Weiblich	49 (18%)	32 (18%)	17 (18%)	0,99
Alter				
○ Gesamt	51 (40 – 61)	57 (49 – 65)	36 (23 – 48)	< 0,001
○ Männlich	50 (39 – 60)	56 (49 – 65)	36 (23 – 47)	< 0,001
○ Weiblich	52 (47 – 65)	60 (50 – 67)	45 (27 – 53)	< 0,001

Tabelle 16: Vergleich demographische Daten der Patienten
 (Geschlecht als Anzahl N sowie Prozentanteil, P-Wert im Vergleich FAMI/AMitis als exakter Test nach Fischer)
 (Alter als Median und 25./75. Perzentile, P-Wert im Vergleich FAMI/AMitis als t-Test)

3.2 CVRF sowie kardiale und nicht-kardiale Komorbiditäten

3.2.1 Gewicht und Body-Mass-Index (BMI)

Hinsichtlich des Körpergewichts, der Körpergröße sowie des Body-Mass-Index ergab sich weder innerhalb der einzelnen Studiengruppen noch im Vergleich zwischen den Studiengruppen ein signifikanter Unterschied. Auch ein Geschlechtsunterschied war nicht nachweisbar ($p=0,69$). Mit einem medianen Body-Mass-Index (BMI) von $26,7 \text{ kg/m}^2$ war ein Großteil der Patienten als übergewichtig einzustufen (Präadipositas).

Body-Mass-Index					
	Gesamt N = 276	FAMI N = 180	AMitis N = 96	P	
BMI					
○ Männlich	26,8 (24,5 – 29,6)	27,5 (24,9 – 30,1)	25,8 (22,7 – 28,3)	0,41	
○ Weiblich	26,3 (23,8 – 31,2)	26,3 (24,2 – 30,6)	26,3 (21,1 – 32,7)	0,28	
○ Alle	26,7 (24,3 – 30,0)	27,5 (24,8 – 30,4)	25,8 (22,6 – 28,6)	0,42	

Tabelle 17: Body-Mass-Index der Patienten im Vergleich
(BMI als Median und 25./75. Perzentile, P-Wert im Vergleich FAMI/AMitis als t-Test)

3.2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren erster Ordnung

Im Gesamtkollektiv wiesen mehr als 83% aller Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren erster Ordnung auf, hier ergab sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,30$), wenngleich Männer tendenziell mehr Risikofaktoren als Frauen boten. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch im Vergleich der Infarkt-Patienten mit den Myokarditis Patienten. Unter den Patienten, die gar keine kardiovaskulären Risikofaktoren aufwiesen, gab es deutlich mehr Myokarditis-Patienten ($p<0,001$). Das Kollektiv mit mehr als zwei kardiovaskulären Risikofaktoren wurde von den Infarkt-Patienten dominiert ($p<0,001$). Insgesamt hatten Patienten mit Infarkt deutlich mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren als Patienten mit einer Myokarditis (siehe Abbildung 7).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren 1. Ordnung				
	Gesamt N = 276	FAMI N = 180	AMitIs N = 96	P
Gesamtkollektiv				
○ Diabetes mellitus	27 (10%)	25 (14%)	2 (2%)	0,001
○ Arterielle Hypertonie	119 (43%)	89 (49%)	30 (31%)	0,005
○ Hyperlipidämie	94 (34%)	76 (42%)	18 (19%)	< 0,001
○ (Ex)-Nikotinabusus	179 (65%)	124 (69%)	55 (57%)	0,06
○ Familiäre Disposition	44 (16%)	32 (18%)	12 (13%)	0,30
○ Keine Risikofaktoren	47 (17%)	19 (11%)	28 (29%)	< 0,001
○ 1 Risikofaktor	83 (30%)	51 (28%)	32 (33%)	0,41
○ 2 Risikofaktoren	74 (27%)	49 (27%)	25 (26%)	0,89
○ > 2 Risikofaktoren	72 (26%)	61 (34%)	11 (11%)	< 0,001

Tabelle 18: Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren 1. Ordnung
(Risikofaktoren als Anzahl N sowie Prozentanteil, P-Wert im Vergleich FAMI/AMitIs als exakter Test nach Fischer)

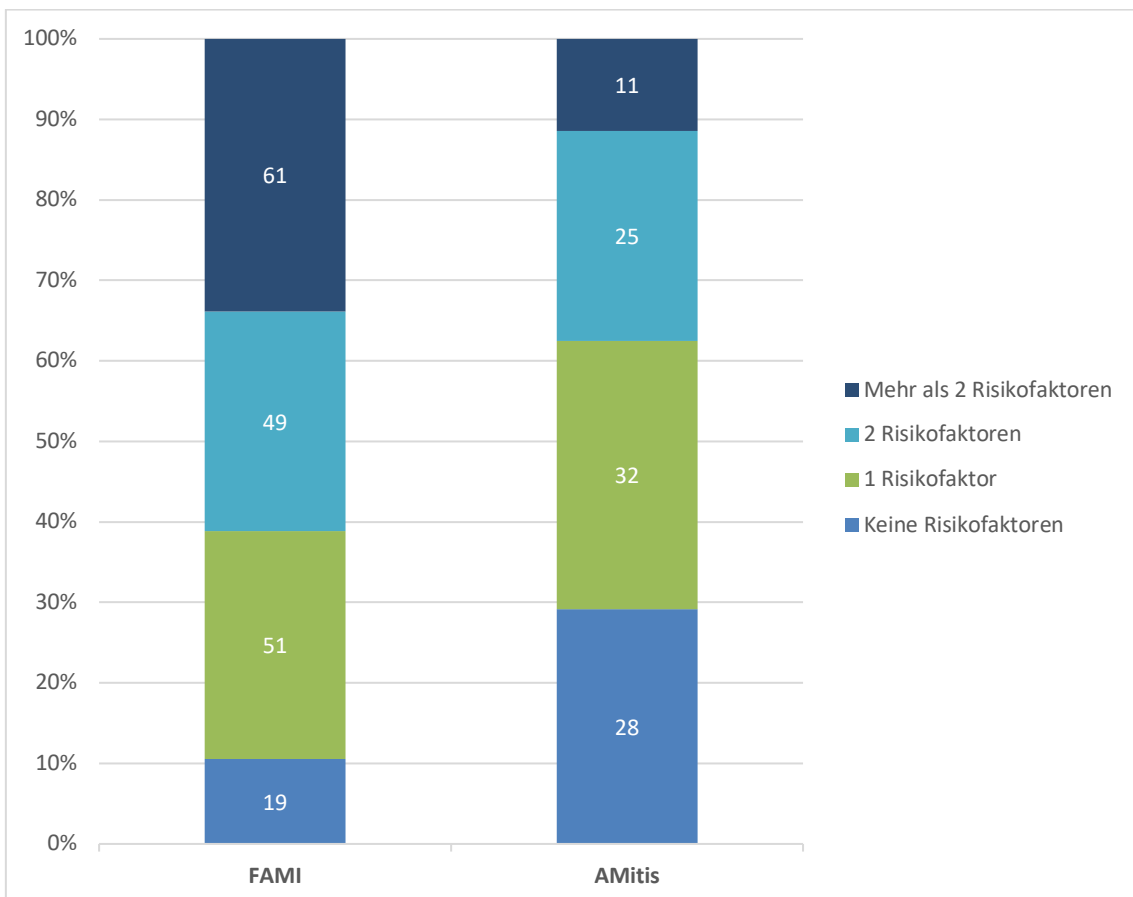


Abbildung 7: Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren im Vergleich

Der häufigste Risikofaktor war geschlechtsunabhängig der Nikotinabusus (43%) bzw. Ex-Nikotinabusus (22%), sodass insgesamt 65% der Patienten eine Raucheranamnese aufwiesen. Eine arterielle Hypertonie war bei 43% des Gesamtkollektivs vorhanden und auch eine Hyperlipoproteinämie bestand bei 34% der Patienten. Vergleichsweise wenige Patienten litten an einem Diabetes mellitus, der ebenfalls unabhängig vom Geschlecht bei 10% der Patienten bestand.

Geschlechtervergleich der Risikofaktoren				
	Gesamt N = 276	Männer N = 227	Frauen N = 49	P
○ Diabetes mellitus	27 (10%)	22 (10%)	5 (10%)	1,0
○ Arterielle Hypertonie	119 (43%)	95 (52%)	24 (49%)	0,43
○ Hyperlipidämie	94 (34%)	76 (34%)	18 (37%)	0,74
○ (Ex)-Nikotinabusus	179 (65%)	150 (66%)	29 (59%)	0,41
○ Familiäre Disposition	44 (16%)	38 (17%)	6 (12%)	0,52
○ Keine Risikofaktoren	47 (17%)	36 (16%)	11 (22%)	0,30
○ 1 Risikofaktor	83 (30%)	71 (31%)	12 (24%)	0,40
○ 2 Risikofaktoren	74 (27%)	63 (28%)	11 (22%)	0,48
○ > 2 Risikofaktoren	72 (26%)	57 (25%)	12 (24%)	0,47

Tabelle 19: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Geschlechtsvergleich
(Faktoren als Anzahl N sowie Prozentanteil, P-Wert im Vergleich Männer/Frauen als exakter Test nach Fischer)

Betrachtet man nur das FAMI-Kollektiv hatten 10% der Patienten gar keinen Risikofaktor, bei 28% der Patienten konnte ein kardiovaskulärer Risikofaktor nachgewiesen werden, 27% der Patienten wiesen zwei Risikofaktoren auf und 34% der Patienten boten mehr als zwei Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. In der AMitis-Gruppe war der Anteil von Patienten mit einem (33%) oder zwei (26%) kardiovaskulären Risikofaktoren ähnlich hoch wie in der FAMI-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied ergab sich bei den Patienten ohne Risikofaktor ($p < 0,001$) und bei denen mit mehr als zwei Risikofaktoren ($p < 0,001$).

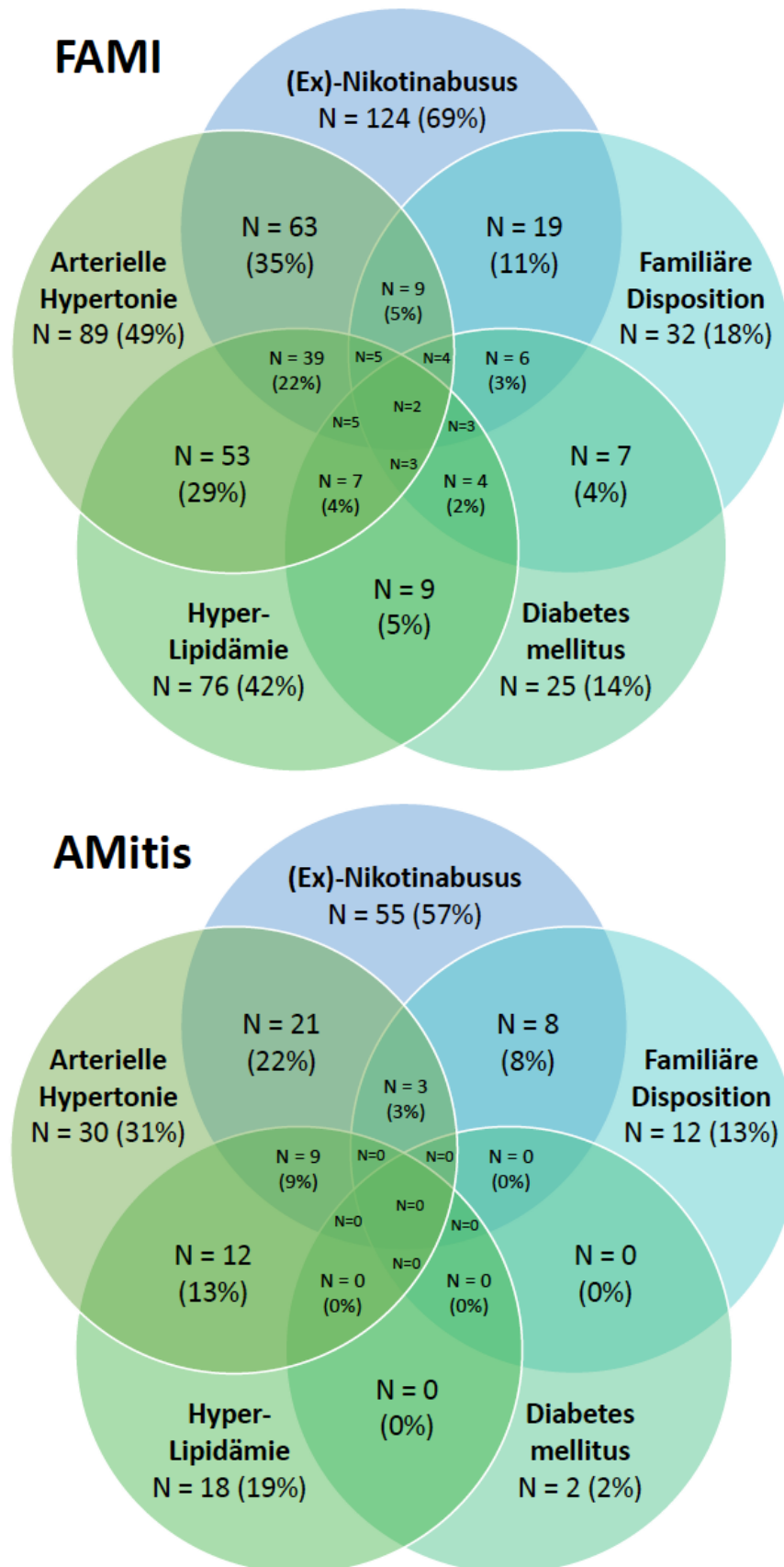


Abbildung 8: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren bei FAMI und AMitIs

3.2.3 Vordiagnosen und Begleiterkrankungen

Bei den Patienten mit erstmaligem akutem Myokardinfarkt wurde bei insgesamt 34% bereits eine koronare Herzerkrankung im Vorfeld diagnostiziert, jedoch ohne, dass diese bisher zu einem Infarkt ereignis geführt hatte. Gelegentliche pektanginöse Beschwerden wurden von 24% der FAMI-Patienten berichtet. Die Anzahl der vorbekannten Herzklappenerkrankungen oder Kardiomyopathien war in dieser Gruppe mit jeweils etwa einem Prozent äußerst gering.

Vordiagnosen der Studienpatienten					
	Gesamt N = 276	FAMI N = 180	AMitis N = 96	P	
Kardiale Vordiagnosen					
○ Bekannte KHK	65 (24%)	61 (34%)	4 (4%)	< 0,001	
○ Angina Pectoris	44 (16%)	44 (24%)	0 (0%)	0,001	
○ Myokardinfarkt	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0	
○ Klappenerkrankung	3 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	1,0	
○ Kardiomyopathie	40 (15%)	2 (1%)	38 (40%)	< 0,001	
Frühere Interventionen	8 (3%)	4 (2%)	4 (4%)	0,46	
○ Herzkatheter / PCI	4 (1%)	3 (2%)	1 (1%)	0,07	
○ Bypass-Operation	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0,31	
○ Klappen-Operation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0	
○ Herzschrittmacher	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1,0	
○ ICD	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0	
○ CRT-System	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0	
○ Assist-Device	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1,0	
○ Herztransplantation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0	
○ Reanimation	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	1,0	
Begleiterkrankungen	24 (9%)	17 (8%)	7 (7%)	0,66	
○ pAVK	4 (1%)	4 (2%)	0 (0%)	0,12	
○ Apoplex / ICB	3 (1%)	1 (1%)	2 (2%)	0,58	
○ Synkope	7 (3%)	6 (3%)	1 (1%)	0,23	
○ COPD	6 (2%)	4 (2%)	2 (2%)	1,0	
○ PAH	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0	
○ Depression	7 (3%)	6 (3%)	1 (1%)	0,23	
○ HIV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0	
○ Hepatitis B/C	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	0,40	
○ Leberzirrhose	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0	
○ Malignom	5 (2%)	5 (3%)	0 (0%)	0,08	

Tabelle 20: Vordiagnosen und vorhergehende Interventionen der Studienpatienten
(Diagnosen als Anzahl N sowie Prozentanteil, P-Wert im Vergleich FAMI/AMitis als exakter Test nach Fischer)

Das gegenteilige Bild bot sich in der AMitis-Gruppe. Hier hatten signifikant weniger Patienten eine bereits bekannte KHK (3%) oder pektanginöse Beschwerden, während die Anzahl der bekannten Kardiomyopathien mit 40% deutlich höher lag. Die Ätiologie der bereits vorbekannten Kardiomyopathien war in über der Hälfte der Fälle unbekannt. Bei 46% aller Patienten mit vorbestehender Kardiomyopathie lag eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) vor.

Frühere kardiale Interventionen stellten über alle Patientengruppen eine Ausnahme dar und wurden bei insgesamt nur 8 Patienten beschrieben. Die insgesamt vier Patienten mit früherer Herzkatheteruntersuchung und PCI wiesen keine Zeichen eines vorhergehenden Myokardinfarktes auf. Die Interventionen waren bei Nachweis einer koronaren Herzerkrankung erfolgt. Bei einem dieser Patienten war zudem eine operative Myokardrevaskularisation (Bypass-OP) notwendig.

Auch anderweitige Begleiterkrankungen waren in beiden Patientengruppen eher selten. Am häufigsten waren hier extrakardiale vaskuläre Erkrankungen (pAVK oder cerebrovaskuläre Erkrankungen) sowie COPD und Depressionen vorzufinden. In der FAMI-Gruppe gab es zudem insgesamt 5 Patienten mit einem Malignom, welches jedoch jeweils kurativ therapiert wurde und zum Einschlusszeitpunkt keine Chemotherapie oder Radiatio notwendig machte.

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied war weder bei den kardialen Vordiagnosen, noch bei den Interventionen oder Begleiterkrankungen festzustellen.

3.3 Klinische Präsentation im Rahmen der Erstvorstellung

3.3.1 Initiale Symptomatik bei Klinikaufnahme

Bei allen Patienten wurde die Symptomatik evaluiert, die zur Klinikaufnahme führte und die aktuellen Symptome und klinischen Untersuchungen dokumentiert. Die FAMI-Patienten präsentierten sich vorwiegend mit typischen pektanginösen Beschwerden. Zusätzliche Symptome waren weniger häufig und äußerten sich vornehmlich als Belastungsdyspnoe (19%) oder eine unspezifische Fatigue-Symptomatik (17%). Ein klinisch nachweisbares Korrelat für die berichtete Dyspnoe im Sinne einer pulmonalvenösen Stauung, relevanter Pleuraergüsse oder eines Lungenödems fanden sich nur in wenigen Fällen. Geschlechtsspezifisch ließ sich bei Männern eine signifikant höhere Anzahl an Fatigue-Symptomatik nachweisen ($p=0,031$), in den übrigen Punkten fanden sich keine Unterschiede.

Initiale Symptomatik bei Klinikaufnahme				
	Gesamt N = 276	FAMI N = 180	AMitis N = 96	P
○ Ruhedyspnoe	34 (12%)	14 (8%)	20 (21%)	0,003
○ Belastungsdyspnoe	86 (31%)	34 (19%)	52 (54%)	< 0,001
○ Periphere Ödeme	21 (8%)	5 (3%)	16 (17%)	< 0,001
○ Halsvenenstauung	3 (1%)	0 (0%)	3 (3%)	0,044
○ Feuchte RG	14 (5%)	3 (2%)	11 (11%)	0,001
○ Lungenödem	8 (3%)	3 (2%)	5 (5%)	0,13
○ Pleuraerguss	14 (5%)	4 (2%)	10 (10%)	0,006
○ Fatigue	73 (26%)	30 (17%)	43 (45%)	< 0,001

Tabelle 21: Initiale Symptomatik der Patienten bei Klinikaufnahme
(Symptome als Anzahl N sowie Prozentanteil, P-Wert im Vergleich FAMI/AMitis als exakter Test nach Fischer)

Die Patienten mit akuter Myokarditis (AMitis) hingegen zeigten ein breites Spektrum an Begleitsymptomatik. Führend war hier vorwiegend eine Dyspnoe-Symptomatik (21% Ruhedyspnoe und 54% Belastungsdyspnoe), welche signifikant häufiger als bei einem akuten Myokardinfarkt auftrat. Passend hierzu fanden sich auch häufiger feuchte Rasselgeräusche (RG, 11%) als Zeichen der pulmonalvenösen Stauung und periphere Ödeme (17%) sowie Pleuraergüsse (10%) als Ausdruck der kardialen Dekompensation. Auch eine unspezifische

Fatigue war mit 45% häufig als Symptom vorhanden. Geschlechtsspezifisch ließ sich bei Frauen ein signifikant höherer Anteil an Lungenödemen nachweisen ($p=0,037$), in den übrigen Punkten fand sich kein Unterschied.

3.3.2 Klinische Diagnosekriterien einer akuten Myokarditis

Die Haupt- und Nebenkriterien für die Diagnose einer akuten Myokarditis sind unter Punkt 2.1.2 beschrieben. Für den Einschluss in die ETiCS-Studie mussten mindestens ein Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien erfüllt sein. Bei den meisten Patienten lagen sogar mindestens 2 Hauptkriterien und 3-4 Nebenkriterien vor, welche die Diagnose einer akuten Myokarditis klinisch sehr wahrscheinlich machten. Als Hauptkriterien waren hier vor allem eine visuell reduzierte linksventrikuläre systolische Pumpfunktion (73%) und typische elektrokardiographische Veränderungen (50%) vorzufinden. Aber auch ventrikuläre Arrhythmien konnten bei 23% der AMitis-Patienten nachgewiesen werden. Ein Perikarderguss war initial als Diagnosekriterium bei 30% der Patienten vorhanden.

Haupt- und Nebenkriterien der akuten Myokarditis		
Hauptkriterien einer akuten Myokarditis		
○ Typische EKG-Veränderungen (siehe Punkt 2.2.5)	48	(50%)
○ Ventrikuläre Arrhythmien	22	(23%)
○ Perikarderguss	29	(30%)
○ Visuell reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion	70	(73%)
Nebenkriterien einer akuten Myokarditis (aufgetreten in den letzten 30 Tagen)		
○ Fieber > 38,0 °C	30	(31%)
○ Kürzlich zurückliegende Infektion	73	(76%)
○ Neu aufgetretene Dyspnoe	65	(68%)
○ Neu aufgetretene thorakale Schmerzen	64	(67%)
○ Palpitationen	34	(35%)

Tabelle 22: Vorhandene Haupt- und Nebenkriterien einer akuten Myokarditis
(Kriterien als Anzahl N sowie Prozentanteil)

Als wichtigste Nebenkriterien für die Diagnose einer akuten Myokarditis waren bei 76% der Patienten eine zurückliegende Infektion und bei 67% der Patienten

thorakale Schmerzen in den letzten 30 Tagen zu eruieren. Die Dyspnoe als Zeichen der Myokarditis war bei ebenfalls 68% der Patienten vorhanden. Fieber über 38 °C war nur bei 31% der Patienten nachweisbar. Passend zu einem Anteil von 23% der Patienten mit ventrikulären Arrhythmien, beklagten 35% der AMitis-Patienten Palpitationen. Geschlechtsspezifisch fanden sich in allen Punkten keine Unterschiede.

Myokarditis-Kriterien nach LVEF					
	LVEF < 50% N = 49		LVEF ≥ 50% N = 44		P
Hauptkriterien					
○ EKG-Veränderungen	14	(29%)	32	(73%)	< 0,001
○ Arrhythmien	13	(27%)	9	(20%)	0,63
○ Perikarderguss	15	(31%)	13	(30%)	1,0
Nebenkriterien					
○ Fieber	10	(20%)	19	(43%)	0,025
○ Infektion	36	(73%)	35	(80%)	0,63
○ Dyspnoe	41	(84%)	22	(50%)	0,001
○ Thoraxschmerz	26	(53%)	35	(80%)	0,009
○ Palpitationen	20	(41%)	13	(30%)	0,29
Kardiale Vordiagnosen					
○ Bekannte KHK	4	(8%)	0	(0%)	0,12
○ Angina Pectoris	0	(0%)	0	(0%)	1,0
○ Myokardinfarkt	0	(0%)	0	(0%)	1,0
○ Klappenerkrankung	1	(2%)	0	(0%)	1,0
○ Kardiomyopathie	22	(47%)	16	(39%)	0,30

Tabelle 23: Vergleich der Parameter in Abhängigkeit der LVEF
(Kriterien als Anzahl N sowie Prozentanteil, P-Wert im Vergleich der LVEF als exakter Test nach Fischer)

Unterteilt man die Patienten mit akuter Myokarditis in diejenigen mit nachweislich reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 50%) und diejenigen mit erhaltener Pumpfunktion (LVEF ≥ 50%), bestand bezüglich einzelner Haupt- und Nebenkriterien ein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 9). Insgesamt drei Patienten konnten hier nicht berücksichtigt werden, da keine Information über die echokardiographisch ermittelte LVEF vorlag. Bei den Patienten mit normaler Pumpfunktion waren häufiger signifikante EKG-Veränderungen nachweisbar (p<0,001). Auch Fieber (p=0,025) und Thoraxschmerzen (p=0,009) waren bei

den Patienten mit normaler LVEF signifikant häufiger vorhanden. Passend zur reduzierten Pumpfunktion präsentierten sich die Patienten mit einer LVEF < 50% jedoch vorwiegend mit Dyspnoe-Symptomatik ($p=0,001$). Bezüglich der Anzahl ventrikulärer Arrhythmien und dem Nachweis eines Perikardergusses waren keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit normaler und reduzierter Pumpfunktion nachweisbar.

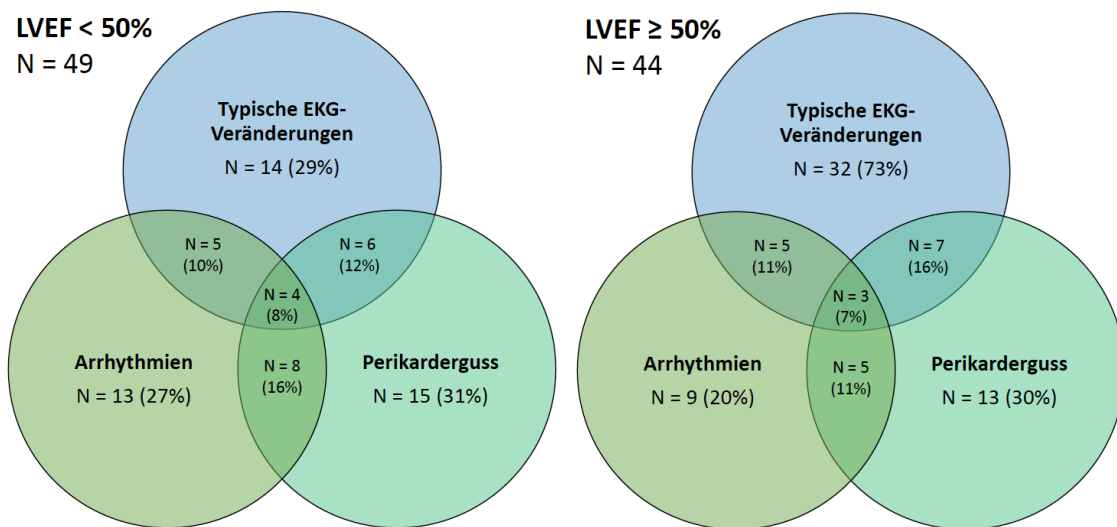


Abbildung 9: Hauptkriterien einer akuten Myokarditis in Abhängigkeit von der LVEF

3.4 Laborparameter und kardiospezifische Verlaufsparemeter

Die Labordiagnostik wurde bei allen Patienten schnellstmöglich nach Klinikaufnahme durchgeführt. Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurde die Blutentnahme standardmäßig erst nach der Koronarangiographie vorgenommen.

Nierenfunktionsparameter bei Klinikaufnahme				
	Gesamt N = 255	FAMI N = 178	AMitis N = 77	P
○ Kreatinin [mg/dl]	0,90 (0,80-1,00)	0,90 (0,80- 1,00)	0,92 (0,80-1,08)	0,20
○ GFR [ml/min/1,73m ²]	88 (74 – 100)	89 (76 – 99)	88 (62 – 111)	0,40
○ KDIGO G1	118 (46%)	84 (47%)	34 (44%)	0,68
○ KDIGO G2	121 (47%)	82 (46%)	39 (51%)	0,59
○ KDIGO G3a	14 (5%)	11 (6%)	3 (4%)	0,56
○ KDIGO G3b	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0,51
○ KDIGO G4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0
○ KDIGO G5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0

Tabelle 24: Nierenfunktionsparameter bei Klinikaufnahme
(Stadien als Anzahl N sowie Prozentanteil, P-Wert im Vergleich FAMI/AMitis als exakter Test nach Fischer)
(Laborwerte als Median und 25./75. Perzentile, P-Wert im Vergleich FAMI/AMitis als t-Test)

Die Nierenfunktion wurde bei allen Patienten mittels Serum-Kreatinin und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) geprüft, um auch aufgrund einer Niereninsuffizienz bedingte falsch hohe Herzenzyme auszuschließen. Hier war kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit akutem Myokardinfarkt und den Patienten mit akuter Myokarditis ersichtlich (siehe Tabelle 24).

Insgesamt zeigten 46% der Patienten eine normale Nierenfunktion (KDIGO G1), 47% der Patienten eine leicht erniedrigte Nierenfunktion (KDIGO G2), 5% der Patienten eine leicht- bis moderat erniedrigte Nierenfunktion (KDIGO G3a) und nur unter 1% der Patienten eine moderat- bis schwer erniedrigte Nierenfunktion (KDIGO G3b). Eine höhergradige Nierenfunktionseinschränkung mit einer GFR unter 30 ml/min/1,73m² war bei keinem der Patienten vorhanden.

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied ließ sich in keinem der ermittelten Laborparameter nachweisen.

Laborparameter im Verlauf des Klinikaufenthaltes				
	Gesamt N = 276	FAMI N = 180	AMitIs N = 96	P
Aufnahmetag				
○ CK [U/l]	229 (99-752)	437 (163-1248)	95 (59-160)	< 0,001
○ CK-MB [U/l]	31 (17-78)	44 (23-106)	16 (13-21)	< 0,001
○ NT-proBNP [pg/ml]	682 (185-1375)	808 (257-1512)	336 (123-1183)	0,55
○ hs-Troponin [pg/ml]	766 (72-2486)	1352 (279-3317)	64 (17-315)	< 0,001
○ CRP [mg/dl]	0,9 (0,3-2,1)	0,8 (0,3-2,0)	1,1 (0,4-2,2)	0,33
Tag 1				
○ CK-MB [U/l]	33 (21-56)	34 (23-62)	18 (13-31)	0,32
○ NT-proBNP [pg/ml]	694 (373-1899)	833 (460-2078)	238 (111-680)	0,09
○ hs-Troponin [pg/ml]	1408 (357-2992)	1886 (769-3348)	130 (45-488)	< 0,001
○ CRP [mg/dl]	1,5 (0,6-3,4)	1,5 (0,6-3,4)	1,4 (0,5-3,2)	0,70
Tag 4				
○ CK-MB [U/l]	18 (14-24)	19 (14-25)	12 (11-21)	0,39
○ NT-proBNP [pg/ml]	523 (207-1250)	539 (230-1385)	194 (40-520)	0,08
○ hs-Troponin [pg/ml]	808 (207-1757)	1098 (372-2000)	71 (17-648)	< 0,001
○ CRP [mg/dl]	1,3 (0,6-3,2)	1,5 (0,7-3,2)	1,0 (0,5-2,5)	0,98

Tabelle 25: Laborparameter im Verlauf des stationären Krankenhausaufenthaltes (Laborwerte als Median und 25./75. Perzentile, P-Wert im Vergleich FAMI/AMitIs als t-Test)

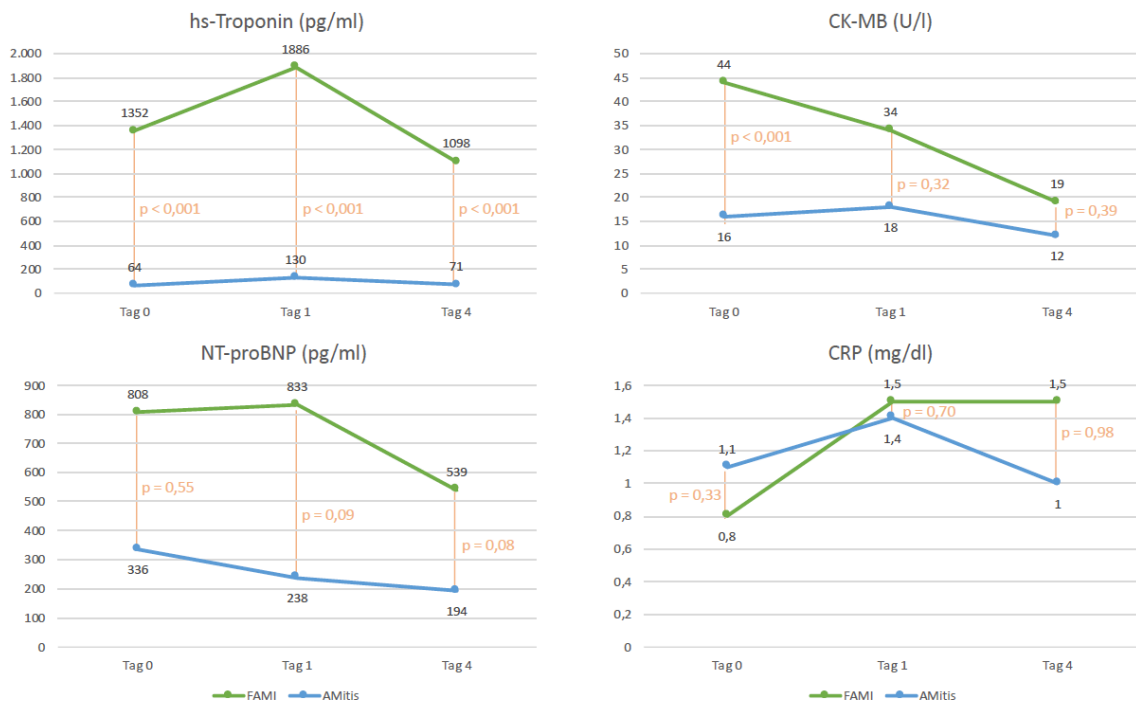


Abbildung 10: Verlauf der Laborparameter (Troponin / NT-proBNP / CK-MB / CRP)

3.4.1 Troponin

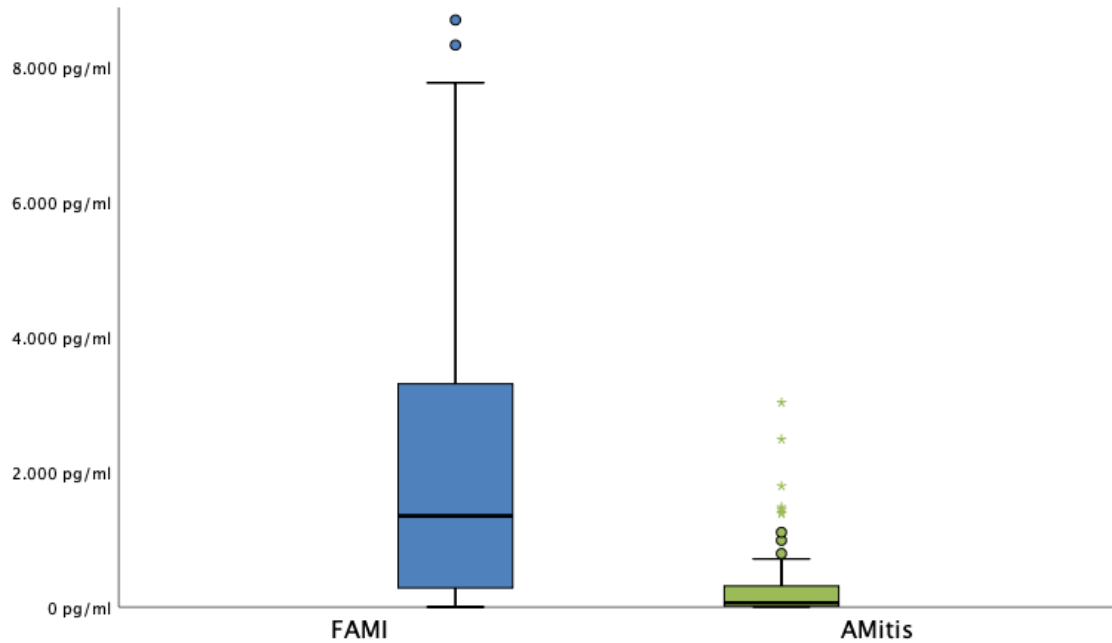


Abbildung 11: Troponin bei FAMI und AMitis (Boxplot)

Vergleich der Troponin-Werte im Verlauf		
FAMI		
	Troponin Tag 1 1886 pg/ml	Troponin Tag 4 1098 pg/ml
Troponin Tag 0 1352 pg/ml	P = 0,021	P < 0,001
Troponin Tag 1 1886 pg/ml	X	P < 0,001
AMitis		
	Troponin Tag 1 130 pg/ml	Troponin Tag 4 71 pg/ml
Troponin Tag 0 64 pg/ml	P = 0,78	P = 0,023
Troponin Tag 1 130 pg/ml	X	P < 0,015

Tabelle 26: Vergleich der Troponin-Werte im Verlauf
(P-Wert im Vergleich der Einzeltage als gepaarter t-Test)

Das hs-Troponin zeigte sich bei Aufnahme sowohl in der FAMI-Gruppe, als auch in der AMitis-Gruppe im Mittel über dem pathologischen Grenzwert von 14 pg/ml erhöht. Bei Patienten mit akutem Infarktgeschehen lag der gemessene Wert (1.352 pg/ml) jedoch signifikant höher ($p < 0,001$), als bei Patienten mit einer akuten Myokarditis (64 pg/ml). In beiden Fällen kam es innerhalb des ersten Tages nach Akutereignis zu einem Anstieg des Troponins. Dieser war allerdings nur in der FAMI-Gruppe auch signifikant. Der Peak erschien sowohl beim akuten Myokardinfarkt (1.886 pg/ml), als auch bei der akuten Myokarditis (130 pg/ml) an Tag 1 erreicht. Nachfolgend ließ sich an Tag 4 in beiden Patientengruppen ein signifikanter Abfall der Troponin-Werte nachweisen.

3.4.2 Creatininkinase (CK) und CK-MB

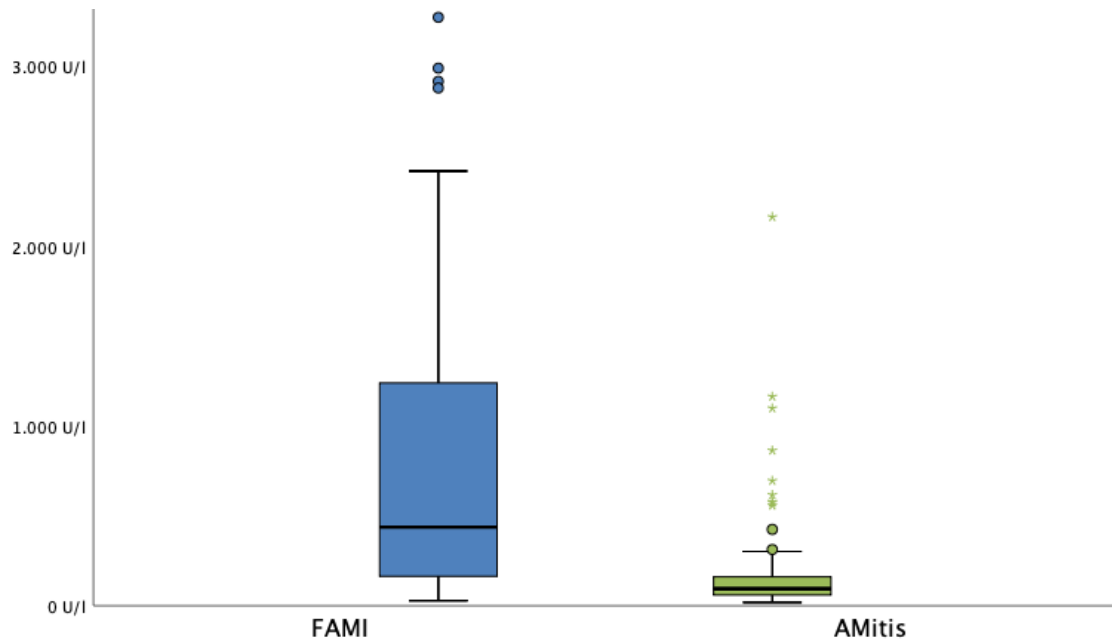


Abbildung 12: Creatininkinase bei FAMI und AMitis (Boxplot)

Vergleich der CK-MB-Werte im Verlauf		
FAMI		
	CK-MB Tag 1 34 U/l	CK-MB Tag 4 19 U/l
CK-MB Tag 0 44 U/l	P = 0,08	P < 0,001
CK-MB Tag 1 34 U/l	X	P = 0,010
AMitis		
	CK-MB Tag 1 18 U/l	CK-MB Tag 4 12 U/l
CK-MB Tag 0 16 U/l	P = 0,19	P = 0,011
CK-MB Tag 1 18 U/l	X	P = 0,047

Tabelle 27: Vergleich der CK-MB-Werte im Verlauf
(P-Wert im Vergleich der Einzeltage als gepaarter t-Test)

Die Creatinkinase zeigte ebenfalls bereits im initialen Labor (Tag 0) einen signifikanten Unterschied zwischen der FAMI-Gruppe (437 U/l) und der AMitis-Gruppe (95 U/l). Hinzu kam, dass dieser Laborparameter in der AMitis-Gruppe auch nicht den Grenzwert von 145 U/l (Frauen) bzw. 170 U/l (Männer) überstieg. Insofern war der kardiospezifische CK-MB-Anteil bei den Patienten mit akuter Myokarditis nicht verwertbar niedrig. Bei den Patienten mit akutem Myokardinfarkt ließ sich auch der prozentuale Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK suffizient bestimmen. Dieser lag mit 10% im geforderten Bereich für den Nachweis einer relevanten Myokardischämie.

Als Verlaufparameter standen in dieser Arbeit nur die CK-MB-Werte zur Verfügung. Während beim Myokardinfarkt die CK-MB-Werte in der initialen Laborentnahme ihr Maximum zeigten und während der Verlaufskontrollen in den Normbereich absanken, ließ sich bei den Myokarditis-Patienten ein Peak am ersten Tag nach Klinikaufnahme erkennen, der aber nicht signifikant erschien. Nachfolgend normalisierten sich auch bei den Myokarditis-Patienten die Werte am Tag 4.

3.4.3 NT-proBNP

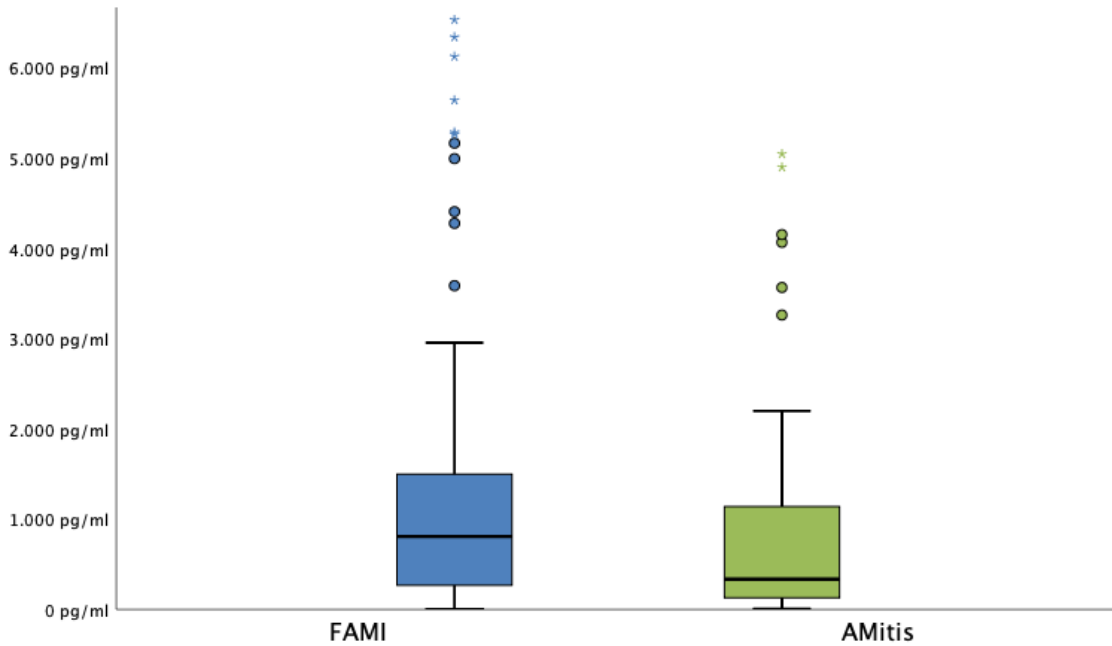


Abbildung 13: NT-proBNP bei FAMI und AMititis (Boxplot)

Vergleich der NT-proBNP-Werte im Verlauf		
FAMI		
	NT-proBNP Tag 1 833 pg/ml	NT-proBNP Tag 4 539 pg/ml
NT-proBNP Tag 0 808 pg/ml	P = 0,31	P = 0,015
NT-proBNP Tag 1 833 pg/ml	X	P < 0,001
AMititis		
	NT-proBNP Tag 1 238 pg/ml	NT-proBNP Tag 4 194 pg/ml
NT-proBNP Tag 0 336 pg/ml	P = 0,022	P = 0,047
NT-proBNP Tag 1 238 pg/ml	X	P = 0,78

Tabelle 28: Vergleich der NT-proBNP-Werte im Verlauf
(P-Wert im Vergleich der Einzeltage als gepaarter t-Test)

Das NT-proBNP als Marker einer Herzinsuffizienz war in beiden Patientengruppen über den allgemeinen Grenzwert von 100 pg/ml erhöht. Hier ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt und den Patienten mit akuter Myokarditis feststellen. Bei den Patienten mit akutem Myokardinfarkt kam es am Tag 1 zu einem nicht signifikanten Anstieg der Werte. Im zeitlichen Intervall jedoch imponierte in beiden Gruppen ein Abfall des NT-pro-BNP hin zum Normbereich.

3.4.4 Entzündungsparameter

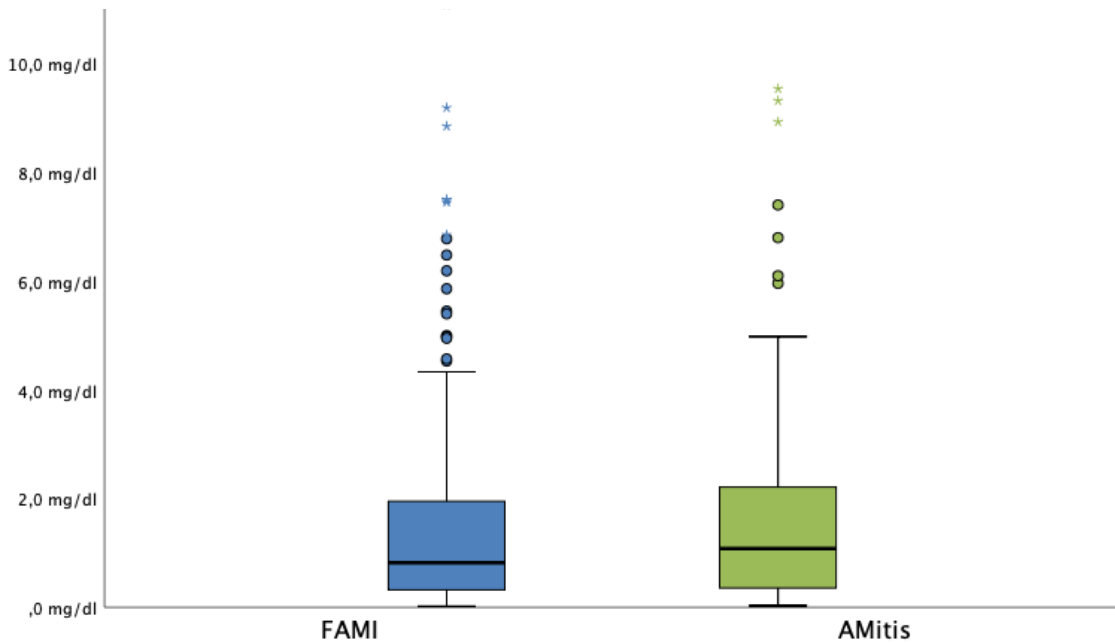


Abbildung 14: CRP bei FAMI und AMitis (Boxplot)

Vergleich der CRP-Werte im Verlauf		
FAMI		
	CRP Tag 1 1,5 mg/dl	CRP Tag 4 1,5 mg/dl
CRP Tag 0 0,8 mg/dl	P = 0,001	P = 0,26
CRP Tag 1 1,5 mg/dl	X	P = 0,12
AMitis		
	CRP Tag 1 1,4 mg/dl	CRP Tag 4 1,0 mg/dl
CRP Tag 0 1,1 mg/dl	P = 0,51	P = 0,30
CRP Tag 1 1,4 mg/dl	X	P = 0,06

Tabelle 29: Vergleich der CRP-Werte im Verlauf
(P-Wert im Vergleich der Einzeltage als gepaarter t-Test)

Als typische Entzündungsparameter wurde das CRP bestimmt. Im Aufnahmelabor imponierte das CRP zwar sowohl in der FAMI-Gruppe, als auch in der AMitis-Gruppe über dem Grenzwert von 0,5 mg/dl erhöht, jedoch zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied. Auch im Verlauf der Tage 1 und 4 ließ sich hier trotz eines primär leichten CRP-Anstiegs kein signifikanter Unterschied eruieren. Der CRP-Verlauf in beiden Gruppen präsentierte sich parallel zum Troponin und zur Creatininkinase mit einem Peak um den ersten Tag.

3.5 Elektrokardiographische Veränderungen

Bei allen Patienten wurde sobald nach stationärer Aufnahme möglich eine 12-Kanal-EKG-Untersuchung durchgeführt. Da diese im Falle eines STEMI den Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung nicht verzögern durfte, musste zur Auswertung vielfach das 12-Kanal-EKG verwendet werden, welches durch den Rettungsdienst aufgezeichnet wurde. Hieraus ergibt sich ein Anteil von insgesamt 2% Elektrokardiogrammen, bei denen ST-Strecken-Hebungen elektronisch gesichtet aber nicht dokumentiert wurden.

3.5.1 Diagnosekriterien eines akuten Myokardinfarktes

Bei den FAMI-Patienten ließen sich bei 34% typische ST-Hebungen über der Hinterwand (Ableitungen II, III, aVF) und bei 42% der Patienten typische ST-Hebungen über der Vorderwand (Ableitungen I, aVL und V1-4) nachweisen. Bei den übrigen Patienten lag entweder ein Linksschenkelblock vor (2%), oder die Zuordnung der ST-Hebungen zu einem Wandabschnitt waren nicht eindeutig möglich (19%). Da die Herzseitenwand und die Herzvorderwand sich in einzelnen Ableitungen überschneidet (I, aVL) und vor allem die Ableitungen V5-6 auch im Rahmen eines Hinterwandinfarktes Hebungen zeigen konnte, wurden Seitenwandinfarkte nicht getrennt aufgeführt und finden sich zum Teil auch in den Elektrokardiogrammen ohne eindeutige Zuordnung wieder. Ein geschlechtsspezifischer Unterschied ließ sich in der elektrokardiographischen Lokalisation der Myokardinfarkt nicht nachweisen.

Diagnosekriterien eines akuten Myokardinfarktes		
Primäres 12-Kanal-EKG		
○ ST-Hebungen der Vorderwand (I, aVL, V1-V4)	75	(42%)
○ ST-Hebungen der Hinterwand (II, III, aVF)	62	(34%)
○ Linksschenkelblock	4	(2%)
○ Keine eindeutige Zuordnung	35	(19%)
○ Keine Hebungen	4	(2%)

Tabelle 30: 12-Kanal-EKG bei akutem Myokardinfarkt
(Kriterien als Anzahl N sowie Prozentanteil)

3.5.2 12-Kanal-EKG-Diagnostik

Zusammenfassend zeigte sich bei beinahe allen Patienten als Grundrhythmus ein Sinusrhythmus im normofrequenten Bereich (75/min), wobei die AMitis-Patienten eine durchschnittlich signifikant höhere Herzfrequenz aufwiesen, als die FAMI-Patienten. Passend hierzu imponierten auch die frequenzabhängigen Zeiten (PQ-Zeit und QT-Zeit) in der AMitis-Gruppe signifikant kürzer, allerdings insgesamt normwertig. Die QRS-Dauer zeigte sich im Median ebenfalls normwertig und ohne relevanten Unterschied zwischen den Subgruppen.

Primäre EKG-Veränderungen							
	Gesamt N = 276		FAMI N = 180		AMitis N = 96		P
Grundrhythmus							
○ Sinusrhythmus	263	(95%)	173	(96%)	90	(94%)	0,39
○ Vorhofflimmern	13	(5%)	7	(4%)	6	(6%)	0,39
○ Sonstiger	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	1,0
EKG-Messwerte							
○ Frequenz [bpm]	75	(65-89)	71	(63-82)	86	(71-99)	< 0,001
○ PQ-Intervall [ms]	161	(142-188)	170	(150-190)	150	(130-179)	0,001
○ QRS-Breite [ms]	97	(89-104)	100	(90-108)	92	(82-100)	0,83
○ QT-Intervall [ms]	390	(360-416)	400	(373-420)	366	(340-397)	0,024
Schenkelblock							
○ LSB	12	(4%)	4	(2%)	8	(8%)	0,027
○ RSB	14	(5%)	8	(4%)	6	(6%)	0,57
ST-Hebungen							
○ Hinterwand	65	(24%)	62	(34%)	3	(3%)	< 0,001
○ Vorderwand	86	(31%)	75	(42%)	11	(11%)	< 0,001
○ Keine Hebung	58	(21%)	4	(2%)	54	(56%)	< 0,001
○ Schenkelblock	12	(4%)	4	(2%)	8	(8%)	0,027
○ Nicht eindeutig	55	(20%)	35	(19%)	20	(21%)	0,07

Tabelle 31: Primäre 12-Kanal-EKG-Diagnostik
(Befunde als Anzahl N sowie Prozentanteil, P-Wert im Vergleich FAMI/AMitis als exakter Test nach Fischer)
(Messwerte als Median und 25./75. Perzentile, P-Wert im Vergleich FAMI/AMitis als t-Test)

Eindeutig zuordenbare ST-Hebungen der Hinterwand oder Vorderwand ließen sich bei insgesamt 76% der FAMI-Patienten und bei nur 14 der AMitis-Patienten nachweisen. Bei 56% der Patienten mit akuter Myokarditis waren gar keine ST-Hebungen vorhanden. Hiermit ergab sich hier ein signifikanter Unterschied

($p < 0,001$). Bei 20% der ST-Hebungen in der Gesamtgruppe konnte keine eindeutige Zuordnung auf ein Wandsegment erfolgen, hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den FAMI-Patienten und den AMItis-Patienten. Auch geschlechtsspezifisch war in keinem der Punkte ein signifikanter Unterschied nachweisbar.

3.5.3 Langzeit-EKG-Untersuchung

Ein ähnliches Bild zeigte sich in den Langzeit-EKG-Untersuchungen. Auch hier lag die mittlere Herzfrequenz über 24 Stunden unabhängig vom Geschlecht oder der Hauptdiagnose mit 70 bpm (62-78 bpm) im Normbereich.

Primäre Langzeit-EKG-Veränderungen				
	Gesamt N = 228	FAMI N = 154	AMItis N = 74	P
Herzfrequenz [bpm]				
○ Mittlere HF	70 (62-78)	67 (61-77)	72 (67-83)	<0,001
○ Minimale HF	52 (46-62)	52 (45-60)	54 (48-63)	0,82
○ Maximale HF	102 (91-115)	98 (89-110)	109 (100-129)	<0,001
Vorhof-Ektopie				
○ 0 – 240/d	197 (86%)	144 (94%)	53 (72%)	0,002
○ 241 – 1000/d	15 (7%)	5 (3%)	10 (14%)	0,003
○ 1001 – 2400/d	8 (4%)	4 (3%)	4 (6%)	0,25
Ventrikel-Ektopie				
○ 0 – 240/d	189 (83%)	138 (90%)	51 (69%)	0,002
○ 241 – 1000/d	18 (8%)	10 (6%)	8 (11%)	0,29
○ 1001 – 2400/d	16 (7%)	5 (3%)	11 (15%)	0,002
Lown-Klasse				
○ Lown-Klasse 0	53 (23%)	32 (21%)	21 (28%)	0,17
○ Lown-Klasse I	72 (31%)	52 (34%)	20 (27%)	0,54
○ Lown-Klasse II	10 (4%)	6 (4%)	4 (5%)	0,51
○ Lown-Klasse IIIa	45 (20%)	40 (26%)	5 (7%)	0,001
○ Lown-Klasse IIIb	5 (2%)	4 (3%)	1 (1%)	0,57
○ Lown-Klasse IVa	16 (7%)	13 (8%)	3 (4%)	0,40
○ Lown-Klasse IVb	20 (9%)	5 (3%)	15 (20%)	<0,001
○ Lown-Klasse V	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0

Tabelle 32: Langzeit-EKG-Untersuchung während des primären Krankenhausaufenthaltes (Rhythmus als Anzahl N sowie Prozentanteil, P-Wert im Vergleich FAMI/AMItis als exakter Test nach Fischer) (Herzfrequenz als Median und 25./75. Perzentile, P-Wert im Vergleich FAMI/AMItis als t-Test)

Allerdings konnte im Langzeit-EKG ein signifikanter Unterschied der mittleren Herzfrequenz sowie der maximalen Herzfrequenz zwischen den Infarkt- und Myokarditis-Patienten nachgewiesen werden. Diejenigen mit einer akuten Myokarditis zeigten im Median eine schnellere Herzfrequenz. Die maximale Herzfrequenz lag allerdings insgesamt eher niedrig, dies ist am ehesten der nur geringen körperlichen Belastung während des stationären Aufenthaltes geschuldet. Ein signifikanter Unterschied ergab sich zudem bei der Anzahl ventrikulärer Extrasystolen und höhergradiger ventrikulärer Rhythmusstörungen. Hier konnte in der AMitis-Gruppe eine deutlich höhere ventrikuläre Ektopieneigung nachgewiesen werden ($p = 0,002$). Passend hierzu fanden sich auch signifikant mehr Patienten mit ventrikulären Salven, entsprechend einer Lown-Klasse IVb ($p < 0,001$). Ein geschlechtsspezifischer Unterschied war in keinem der Punkte nachweisbar.

3.6 Pathologien in der Echokardiographie

In einer Echokardiographie innerhalb der ersten vier Tage nach primärer Klinikaufnahme zeigte sich über alle Patienten gemittelt eine leichtgradige eingeschränkte systolische Pumpfunktion (LVEF 51%). Hier imponierte jedoch ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Patienten mit akutem Myokardinfarkt (LVEF 54%) und den Patienten mit akuter Myokarditis (LVEF 46%). Trotz erhaltener Pumpfunktion der FAMI-Patienten waren jedoch auch nach erfolgreicher Koronarangiographie in dieser Gruppe signifikant häufiger regionale Wandbewegungsstörungen nachweisbar ($p < 0,001$).

Befunde der Echokardiographie				
	Gesamt N = 266	FAMI N = 173	AMitIs N = 93	P
Visuelle Bestimmung				
○ Wandbewegungsstörung	135 (51%)	108 (62%)	27 (29%)	< 0,001
○ Perikarderguss	32 (12%)	11 (6%)	21 (23%)	< 0,001
○ RV-Dilatation	12 (5%)	2 (1%)	10 (11%)	0,001
○ LV-Thrombus	3 (1%)	3 (2%)	0 (0%)	0,22
○ RV-Thrombus	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,17
○ LV-Aneurysma	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	1,0
○ RV-Aneurysma	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Messwerte				
○ LVEDd [mm]	49 (45-54)	48 (44-51)	52 (47-60)	< 0,001
○ IVSd [mm]	11 (9-12)	11 (10-12)	10 (9-12)	0,86
○ LVPWd [mm]	10 (9-12)	10 (9-12)	10 (9-12)	0,38
○ LVEF [%]	51 (44-57)	54 (45-58)	46 (30-57)	< 0,001
○ sPAP [mmHg]	26 (20-32)	26 (19-30)	26 (20-35)	0,13

Tabelle 33: Befunde der Echokardiographie
 (Visuelle Werte als Anzahl N sowie Prozentanteil, P-Wert im Vergleich FAMI/AMitIs als exakter Test nach Fischer)
 (Messwerte als Median und 25./75. Perzentile, P-Wert im Vergleich FAMI/AMitIs als t-Test)

Der Durchmesser des linken Ventrikels (LVEDd) wurde unabhängig von der Subgruppe normwertig bestimmt. Im Geschlechtsvergleich imponierte bei Frauen zwar ein signifikant kleinerer Durchmesser (LVEDd Frau 47,5 mm / Mann 51,2 mm / $p = 0,003$), aber auch dies entsprach der geschlechtsspezifischen Norm. Hier bestand jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit akuter Myokarditis und den Patienten mit Myokardinfarkt. Passend zum höheren

Anteil an Patienten mit bereits bekannter (dilatativer) Kardiomyopathie ließ sich hier durchschnittlich ein größerer Ventrikeldurchmesser nachweisen. Auch der Anteil an Patienten mit rechtsventrikulärer Dilatation erschien signifikant höher.

Die linksventrikuläre septale (IVSd) und posteriore (LVPWd) Wanddicke zeigten sich bei einem Grenzwert von 10 mm im Median grenzwertig bis leicht erhöht, ohne signifikanten Unterschied bezüglich der Subgruppe (FAMI/AMitis) oder des Geschlechts. Vor allem septal ließ sich passend zum hohen Anteil der Patienten mit arterieller Hypertonie eine leichte Hypertrophie nachweisen. Hier existierte kein geschlechtsspezifischer Unterschied.

Ein Perikarderguss war signifikant häufiger bei Patienten mit akuter Myokarditis vorhanden ($p < 0,001$). Obwohl als Einschlusskriterium für eine akute Myokarditis in der orientierenden Echokardiographie initial 29 Patienten einen Perikarderguss aufwiesen, ließ sich dieser in der qualifizierten Untersuchung (meist am Tag 3-4 nach Aufnahme) nicht mehr bei allen Patienten verifizieren. Intracavitäre Thromben oder ein Ventrikulaneurysma stellten insgesamt seltene echokardiographische Befunde dar und zeigten im Vergleich der einzelnen Kohorten keinen signifikanten Unterschied in ihrer Häufigkeit. Auch ein geschlechtsspezifischer Unterschied war in keinem der Punkte nachweisbar.

3.7 Pathologien in der Koronarangiographie

Eine Koronarangiographie wurde bei allen FAMI-Studienpatienten durchgeführt. Bei insgesamt vier der Myokarditis-Patienten lag jedoch keine Dokumentation vor. Im Rahmen der Primärdiagnostik konnte bei insgesamt 71% aller untersuchten Patienten, eine koronare Herzkrankheit nachgewiesen werden. Da alle Patienten mit akutem Myokardinfarkt entsprechend den Einschlusskriterien auch eine signifikante KHK aufwiesen, zeigte sich natürlich ein signifikanter Unterschied zu den Patienten mit akuter Myokarditis (3/92, entsprechend 3%). Die wenigen Patienten mit Myokarditis und Nachweis einer signifikanten KHK (insgesamt 3 Patienten), hatten alle eine Eingefäßerkrankung. Mehrgefäßerkrankungen waren in dieser Gruppe nicht nachweisbar.

Befunde der Koronarangiographie				
	Gesamt N = 272	FAMI N = 180	AMitis N = 92	P
○ Keine relevante KHK	80 (29%)	0 (0%)	80 (87%)	< 0,001
○ Koronarsklerose	9 (4%)	0 (0%)	9 (10%)	< 0,001
○ 1-Gefäß-KHK	90 (33%)	87 (48%)	3 (3%)	< 0,001
○ 2-Gefäß-KHK	48 (18%)	48 (27%)	0 (0%)	< 0,001
○ 3-Gefäß-KHK	44 (16%)	44 (24%)	0 (0%)	< 0,001
○ Hauptstammstenose	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	1,0

Tabelle 34: Befunde der Koronarangiographie
(KHK als Anzahl N sowie Prozentanteil, P-Wert im Vergleich FAMI/AMitis als exakter Test nach Fischer)

Bei den Patienten mit akutem Myokardinfarkt lag zu 48% eine koronare Eingefäßerkrankung vor. Eine Mehrgefäßerkrankung war bei insgesamt 52% dieser Patienten nachweisbar. Passend zum elektrokardiographischen Primärbefund (siehe Kapitel 3.5.1) fand sich bei 40% der Patienten als verantwortliche Läsion ein Verschluss oder eine hochgradige Stenose der RCA und bei 37% der Patienten wurde der RIVA als Infarktgefäß lokalisiert. Insgesamt selten wurden signifikante Stenosen im RCX (13%) oder im Hauptstamm (nur 1 Fall) beschrieben. Bei 10% der Infarktpatienten war eine Hauptstamm-Bifurkationsstenose (RIVA/RCX) ursächlich für die Problematik. Ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied fand sich in keinem der Punkte.

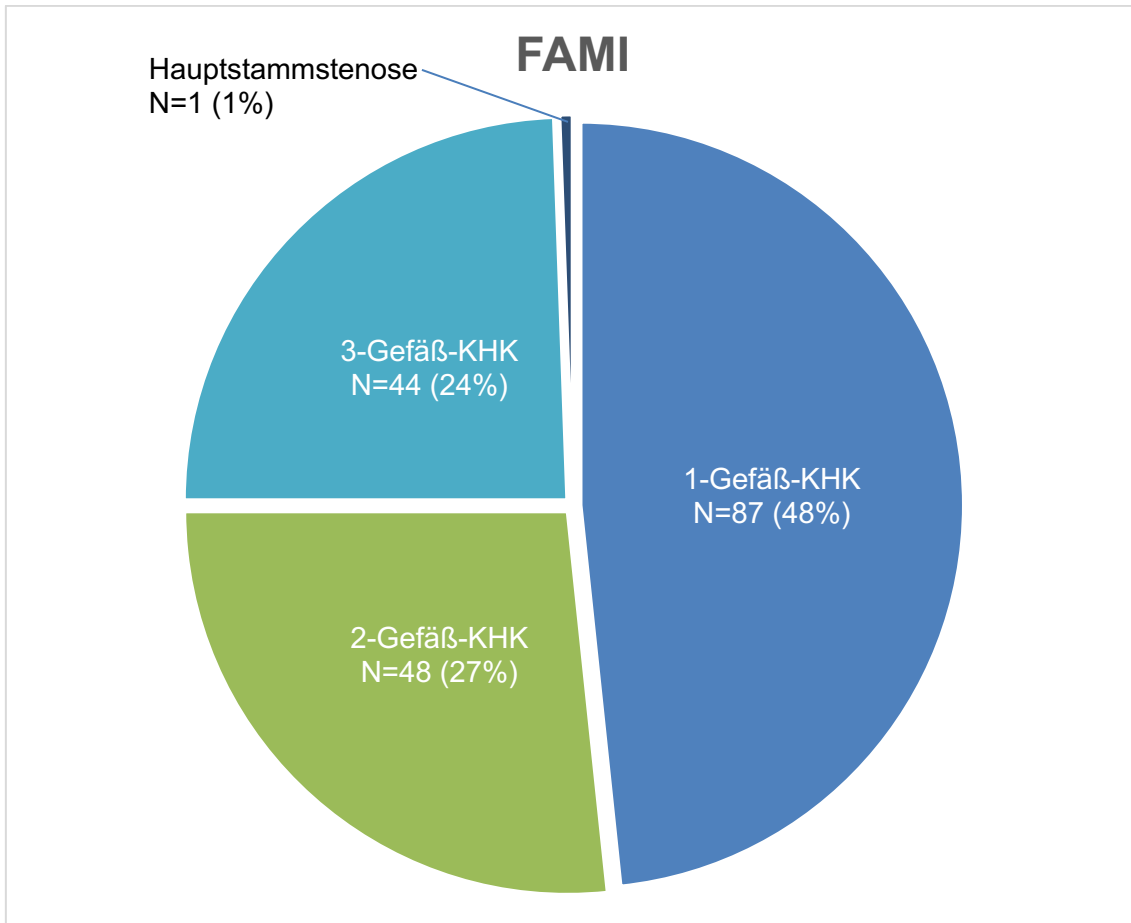


Abbildung 15: Anzahl der betroffenen Gefäße bei akutem Myokardinfarkt

Altersadaptiert zeigte sich zwar eine Tendenz von mehr Multigefäßerkrankungen bei älteren Patienten. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die drei Patienten mit akuter Myokarditis und Nachweis einer koronaren Eingefäßerkrankung waren zwischen 38 und 43 Jahren alt (Median 41,3 Jahre) und zeigten kein besonderes Risikoprofil.

Altersabhängiger Schweregrad der KHK bei FAMI				
	Gesamt N = 180	Alter ≤ 50 N = 57	Alter > 50 N = 123	P
○ 1-Gefäß-KHK	87 (48%)	33 (58%)	54 (44%)	0,11
○ 2-Gefäß-KHK	48 (27%)	15 (26%)	33 (27%)	1,0
○ 3-Gefäß-KHK	44 (24%)	8 (14%)	36 (29%)	0,06
○ Hauptstammstenose	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	0,31

Tabelle 34: Befunde der Koronarangiographie (KHK als Anzahl N sowie Prozentanteil, P-Wert im Vergleich FAMI/AMitis als exakter Test nach Fischer)

4 Diskussion

In die prospektive ETiCS-Studie konnten wir insgesamt 180 Patienten mit erstmaligem akutem Myokardinfarkt (FAMI) und 96 Patienten mit erstmaliger Myokarditis (AMitis) einschließen und umfassend charakterisieren. Tatsächlich zeigten sich hierbei neben offensichtlichen Unterschieden auch substantielle Gemeinsamkeiten, welche die Differenzierung zwischen Myokardinfarkt und Myokarditis bei Erstkontakt schwierig gestaltet. Im Folgenden sollen die Unterschiede und Gemeinsamkeiten weiter ausgeführt werden.

4.1 Analyse und Vergleich der CVRF und Komorbiditäten

Patienten mit akutem Myokardinfarkt waren älter und wiesen insgesamt signifikant häufiger kardiovaskuläre Risikofaktoren als Patienten mit Myokarditis auf. Dies zeigte sich vorwiegend bei den Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie. Der (Ex-)Nikotinabusus war hingegen in beiden Gruppen in etwa gleich häufig vorzufinden (66% *versus* 59%, $P=0,06$). Auch die Häufigkeit einer familiären Prädisposition war bei Myokardinfarkt und Myokarditis nicht signifikant unterschiedlich. In beiden Subgruppen waren etwa viermal häufiger Männer als Frauen betroffen (Gesamt 82% *versus* 18%, $p<0,001$), wobei sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit zwischen Myokardinfarkt und Myokarditis (82% *versus* 82%, $P=0,99$) ergab. Dies entspricht in etwa der aus der Literatur bekannten Geschlechterverteilung [8, 26, 29, 30, 108].

Als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Myokardinfarktes gelten allgemein neben der familiären Disposition, der Diabetes mellitus, die arterielle Hypertonie und die Hyperlipidämie [8]. Die Myokarditis ist ein vorwiegend infektiologisches Krankheitsbild (virale und in seltenen Fällen auch bakterieller Erreger) [29, 30]. Ein Nikotinabusus stellt sowohl einen Risikofaktor für die Entstehung einer KHK als auch einen Risikofaktor für infektiöse

Erkrankungen dar [109-111] und war als Risikofaktor in beiden Subgruppen vorhanden. Das männliche Geschlecht ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen [18, 108]. Auch das Risiko an einer Myokarditis zu erkranken ist bei Männern in der Literatur etwa doppelt so hoch wie bei Frauen [112-114]. Hinzu kommt, dass Frauen seltener an randomisierten Studien teilnehmen [115], sodass die unterschiedliche Geschlechtsverteilung in beiden Patientengruppen hinreichend erklärt werden kann.

Bekannte Herzklappenerkrankungen und frühere kardiale Interventionen wurden in beiden Patientengruppen eher selten berichtet. Dies kann vor allem dadurch erklärt werden, dass bei FAMI-Patienten das erstmalige Ereignis ein Einschlusskriterium darstellte und in allen Patientengruppen ein metallisches Implantat (Herzschrittmacher / CRT-System / Assist-Device) eine geforderte kardiale MRT-Untersuchung deutlich erschwerte oder unmöglich machte. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch in der Prävalenz der vorbekannten KHK und der bereits vorbestehenden pektanginösen Beschwerden. Diese waren in der FAMI-Gruppe deutlich häufiger zu finden. Da ein akuter Myokardinfarkt nicht selten auf dem Boden einer bereits vorbestehenden KHK entsteht, und Patienten in der FAMI Gruppe generell älter waren, ist der Unterschied zur AMitis Gruppe nicht verwunderlich [8, 108].

Bei den AMitis-Patienten lag die Anzahl der vorbekannten Kardiomyopathien mit 41% signifikant höher als bei Infarkt-Patienten. Etwa die Hälfte der vorbekannten Kardiomyopathien ließ sich als dilatative Kardiomyopathie klassifizieren. Eine Kardiomyopathie an sich ist bisher nicht als Risikofaktor für die Entstehung einer Myokarditis beschrieben. Allerdings lässt sich bei bereits früherer (auch inapparenter) Myokarditis eine Rezidivrate von über 10% eruieren [4, 116].

Schwerwiegende Begleiterkrankungen waren sowohl bei FAMI-Patienten (10%) als auch bei AMitis-Patienten (12%) nur selten vorhanden. Vorwiegend fanden sich hier pAVK, cerebrovaskuläre Erkrankungen, Synkopen, COPD und Depression. Die Synkopen können als Ausdruck der bereits vorbestehenden

KHK oder Kardiomyopathie mit entweder rhythmogenen Ereignis oder (medikamentenassoziierter) Hypotonie gesehen werden. Die pAVK und cerebrovaskulären Erkrankungen sind erwartete Begleiterkrankungen einer KHK als Ausdruck der Systemerkrankung „Atherosklerose“ [117, 118]. Ein Nikotinabusus ist sowohl für eine KHK oder Myokarditis als auch für eine COPD als Risikofaktor identifiziert [119, 120]. Auch eine Depression ist nachweislich mit Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz vergesellschaftet [121]. Ein signifikanter Unterschied zwischen FAMI und AMitIs konnte allerdings nicht festgestellt werden.

Die insgesamt niedrige Rate an Begleiterkrankungen war sicherlich auch dem eher jungen Patientenkollektiv geschuldet. Bei den Myokarditis-Patienten entsprach das mediane Alter unseres Kollektivs den in der Literatur beschriebenen Werten [114]. Diese liegen im Mittel bei 33 Jahren (23-50 Jahre) und - vergleichbar mit dem ETICS-Kollektiv - waren Männer bei der Erstdiagnose im Durchschnitt jünger, als Frauen (36 Jahre *versus* 45 Jahre, $p < 0,001$) [114]. Die FAMI-Patienten hingegen waren deutlich jünger als die Durchschnittspatienten in anderen publizierten Studien. Hier lag das Durchschnittsalter bei erstmaligem Myokardinfarkt bei Männern um 65 Jahre, bei Frauen um 70 Jahre [21]. In unserem Kollektiv lag das mediane Alter für Männer bei 56 Jahren und für Frauen bei 60 Jahren.

Zusammenfassend entsprechen die Patienten der prospektiven ETICS-Studie im Allgemeinen den durchschnittlich berichteten Patientencharakteristika, mit dem interessanten Unterschied, dass unsere Infarkt-Patienten deutlich jünger waren, als der Durchschnittspatient mit erstmaligem Myokardinfarkt. Dies ist vermutlich vor allem den Einschlusskriterien und dem geplanten Untersuchungsprogramm geschuldet. Hier wurden gezielt Patienten eingeschlossen, die problemlos in der Lage waren, mehrmalige MRT-Untersuchungen zu absolvieren und auch selbstständig zu den Folgeuntersuchungen zu erscheinen. Für die Hauptfragestellung der Gesamtstudie (ETICS) ist dies jedoch unproblematisch, da für die Entstehung von Autoantikörpern der erstmalige Infarkt unabhängig vom

Patientenalter relevant ist. Die Myokarditis-Patienten entsprechen zwar altersmäßig den aus der Literatur bekannten Durchschnittswerten, aber in unserem Studienkollektiv imponiert die hohe Anzahl der bereits vorbekannten Kardiomyopathien. Dies könnte für die Hauptfragestellung ein Problem darstellen, da ein wirklicher erstmaliger Antigen-Kontakt mit dem Immunsystem nicht in allen Fällen abgeleitet werden kann.

In der Praxis lässt sich durch die akribische Erhebung der Anamnese und des kardiovaskulären Risikoprofils beim Erstkontakt eines Patienten mit unklaren kardialen Beschwerden eine gewisse Vorhersage der Wahrscheinlichkeit für einen akuten Myokardinfarkt oder eine akute Myokarditis erreichen. Bei älteren Patienten mit mehreren Risikofaktoren steigt die Wahrscheinlichkeit für eine relevante KHK mit akuter Myokardischämie, wohingegen bei jungen Patienten ohne Risikofaktoren eher an eine Myokarditis gedacht werden muss. Durch das Geschlecht, eine familiäre Disposition oder einen bekannten Nikotinabusus hingegen kann kein Rückschluss auf eine mögliche Ursache der Beschwerden gezogen werden.

4.2 Analyse und Vergleich der klinischen Symptomatik

Entsprechend der allgemein beschriebenen typischen Symptomatik für einen akuten Myokardinfarkt und eine akute Myokarditis präsentierten sich auch die in die ETiCS-Studie eingeschlossenen Patienten [8, 108]. Diejenigen mit akutem Myokardinfarkt berichteten vorwiegend über typische pektanginöse Beschwerden. Falls weitere Symptome vorhanden waren, wurden diese vor allem als Dyspnoe und als Fatigue beschrieben. Die Patienten mit akuter Myokarditis hingegen zeigten vorwiegend Symptome einer akuten Herzinsuffizienz wie Belastungsdyspnoe, Ruhedyspnoe, periphere und pulmonale Ödeme. Auch diese Symptome entsprechen der klassischen Symptomatik bei der Primärdiagnose einer Myokarditis [29, 30].

Als Hauptkriterium für eine akute Myokarditis ließ sich in unserem ETiCS-Kollektiv mit 73% die reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion anführen. Bei den Patienten mit nachweislicher LVEF unter 50% (51% des AMitis-Kollektivs), zeigten sich entsprechend auch mehr herzinsuffizienzspezifische Symptome [5]. In Anbetracht der Tatsache, dass 40% der Patienten mit akuter Myokarditis eine vorbekannte Kardiomyopathie aufwiesen, ist die Frage berechtigt, ob eine Myokarditis bei entsprechend vorbelasteten Patienten tatsächlich akkurat diagnostiziert werden kann. Zudem erscheint problematisch, dass bei den Hauptkriterien der Myokarditis ventrikuläre Rhythmusstörungen und bei den Nebenkriterien Palpitationen aufgeführt sind. Da neben supraventrikulären auch ventrikuläre Rhythmusstörungen natürlich zu Palpitationen führen können, würde ein erfülltes Hauptkriterium unter Umständen auch gleichzeitig ein Nebenkriterium beinhalten [122, 123]. Da für die Studienteilnahme neben dem Hauptkriterium auch zwei Nebenkriterien erfüllt sein mussten **und** im Verlauf entweder eine Myokardbiopsie oder eine kardiale MRT-Untersuchung den Nachweis einer Myokarditis erbringen musste (ansonsten wurden die Patienten ausgeschlossen), ist ein grundsätzlicher Zweifel an den Einschlusskriterien allerdings nicht angebracht.

Die Einschlusskriterien wurden bei allen Patienten erfüllt, jedoch war retrospektiv nicht in allen Fällen die primäre Dokumentation der Untersuchungsergebnisse und Befunde genau nachvollziehbar. Dies war vorwiegend dem Akutgeschehen geschuldet und wurde in dieser Situation mitunter vernachlässigt. Die Kriterien waren zwar im entsprechenden CRF dokumentiert, basierten aber primär auf der Anamnese (erstmaliger Infarkt, Symptome), auf rettungsdienstlichen Untersuchungen (12-Kanal-EKG am Monitor) oder auf eine bettseitigen Untersuchungen (Echokardiographie), sodass sich nicht bei allen Patienten mit reduzierter LVEF oder Perikarderguss als Einschlusskriterium dies auch in der qualifizierten Echokardiographie an Tag 3 bis 5 nach primärer Aufnahme nachweisen ließ. Auch in der auswertbaren elektrokardiographischen Diagnostik konnte nicht bei jedem STEMI auch eine ST-Hebung nachvollzogen werden (21%), da das auswertbare 12-Kanal-EKG meist erst **nach** der notfallmäßigen Koronarangiographie angefertigt wurde.

In der Praxis ist die klinische Präsentation eines akuten Myokardinfarktes und die einer akuten Myokarditis mit Thoraxschmerz und Dyspnoesyndromatik ähnlich. Eine klare Unterscheidung lässt sich rein anhand klinischer Parameter nicht sicher erzielen. Jedoch sollte bei führender (Belastungs-)Dyspnoe und typischen Nebenkriterien einer Myokarditis (Fieber, kürzliche Infektion oder Palpitationen) auch primär an diese gedacht werden. Hier kann zur weiteren Diagnosefindung eine bettseitige Echokardiographie mit Nachweis einer globalen Hypokinesie oder eines Perikardergusses hilfreich sein (siehe auch Kapitel 4.5). Unabhängig von der Diagnosefindung ist eine klinische Untersuchung sowohl beim Myokardinfarkt als auch bei der Myokarditis jedoch essentiell, um mögliche Komplikationen früh zu erkennen. In unserem Kollektiv konnte bei insgesamt 3% der Patienten ein Lungenödem und bei 5% ein relevanter Pleuraerguss nachgewiesen werden.

4.3 Analyse und Vergleich der Laborparameter

Laborparameter wurden bei den prospektiven ETICS-Patienten baldmöglichst nach Primäraufnahme sowie am Tag 1 und 4 des stationären Aufenthaltes ermittelt. Dies entspricht auch der allgemeinen Empfehlung zur laborchemischen Diagnostik eines akuten Myokardinfarktes [8, 10, 97, 103].

Bei den FAMI-Patienten ließ sich erwartungsgemäß ein deutlich erhöhter Troponinwert sowie erhöhte Creatininkinase-Werte mit signifikantem CK-MB-Anteil nachweisen. Auch der Verlauf der Laborparameter mit initialem Anstieg am ersten Tag nach Akutereignis mit nachfolgender Normalisierung entsprach der klinischen Praxis. Bei den Patienten mit akuter Myokarditis zeigten sich die kardialen Ischämieparameter (Troponin, Creatininkinase, CK-MB) ebenfalls über den Normbereich erhöht. Auch dies entspricht den in der Literatur beschriebenen typischen Laborveränderungen [4, 29, 33], allerdings imponierten die Werte deutlich niedriger als bei akutem Myokardinfarkt.

NT-proBNP als Herzinsuffizienz-Parameter war zwar bei einer akuten Myokarditis deutlich erhöht, zeigte aber keinen signifikanten Unterschied zum akuten Infarkt. Vor allem in der Akutphase einer kardialen Erkrankung lässt sich NT-proBNP nicht zur Differenzierung der Genese verwenden, da hier anderweitige Einflussfaktoren wie Myokardischämie, Niereninsuffizienz, Infektionen und der durch eine möglicherweise erforderliche Infusionstherapie beeinflusste Volumenstatus des Patienten die Werte stark beeinflussen können. Sinnvoll erscheint dieser Wert vor allem im ambulanten Bereich zur Diagnosesicherung einer Herzinsuffizienz sowie zur Verlaufsbeurteilung einer chronischen Herzinsuffizienz. Die aktuelle ESC-Leitlinie zur Herzinsuffizienz sieht hier als Grenzwert zur Diagnosesicherung ein NT-proBNP von 125 pg/ml in Kombination mit einer relevanten strukturellen Herzerkrankung oder einer diastolischen Dysfunktion vor [5, 100, 102].

CRP als typischer Infektparameter zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen AMitIs und FAMI. In beiden Gruppen war der Wert leicht erhöht nachweisbar und änderte sich dann im Verlauf spiegelbildlich. Bei einer akuten Myokarditis sind die leicht erhöhten Entzündungswerte durch das zugrundeliegende Entzündungsgeschehen erklärt [29, 30]. Aber auch die Akute-Phase-Reaktion bei einem akuten Myokardinfarkt bzw. der Herzkatheter mit Punktion der Leistenarterie können zu einem relevanten Anstieg des CRP führen [104, 105].

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass laborchemische Ischämieparameter (CK, CK-MB, Troponin) zwar eine zugrundeliegende kardiale Erkrankung implizieren, aber nicht klar zwischen einem Myokardinfarkt und einer Myokarditis unterscheiden können. Je höher die gemessenen Werte sind, desto wahrscheinlicher ist aber eine akute Myokardischämie. Hingegen kann mithilfe von Entzündungsparametern oder NT-proBNP wohl keinesfalls eine sichere Differenzierung zwischen einer ischämischen oder entzündlichen Genese der kardialen Erkrankung getroffen werden.

In der Praxis ist anhand der Laborparameter der Ausschluss einer akuten Myokardischämie und eines akuten entzündlichen Geschehens zwar mit großer Sicherheit möglich, bei erhöhten Laborparametern müssen diese jedoch immer auch im Kontext der Klinik (siehe Kapitel 4.2) und der elektrokardiographischen Untersuchung (siehe Kapitel 4.4.) gewertet werden. Vor allem bei Patienten mit akuter Dyspnoe kann in der Notaufnahme oder im ambulanten Bereich das NT-proBNP zur Differentialdiagnose einer kardialen oder pulmonalen Erkrankung herangezogen werden. Da allerdings Troponin und die Creatinin-Kinase sowohl bei einem Infarktgeschehen als auch bei einer akuten Myokarditis deutlich erhöht sein können, muss bei unklaren Befunden somit auch bei jungen Patienten eine Koronarangiographie diskutiert werden.

4.4 Analyse und Vergleich der EKG-Diagnostik

In der primären 12-Kanal-EKG-Diagnostik zeigten sich erwartungsgemäß bei 98% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt eine ST-Strecken-Hebung, aber auch im Rahmen einer akuten Myokarditis konnten bei insgesamt 36% der Patienten ST-Strecken-Hebungen nachgewiesen werden. Dies lag zum einen daran, dass ST-Hebungen Bestandteil der Diagnosekriterien beider Erkrankungen sind [8, 29, 30]. Zum anderen war der Zeitpunkt der elektrokardiographischen Diagnostik nicht klar definiert gewesen und gerade in der FAMI-Gruppe wurden viele Elektrokardiogramme erst **nach** erfolgreicher Koronartherapie aufgezeichnet, sodass Hebungen zum Teil nicht mehr ersichtlich bzw. nicht mehr eindeutig zuzuordnen waren.

Typischerweise liegen die nachweisbaren ST-Hebungen bei einem Myokardinfarkt im Bereich eines Gefäßgebietes (Vorderwand / Hinterwand). Dies ließ sich auch bei unserem FAMI-Kollektiv in 76% der Fälle nachvollziehen. Bei den Myokarditis-Patienten war eine eindeutige Zuordnung zu einem Herzabschnitt vielfach nicht gegeben, allerdings ließen sich auch hier 14% der nachweisbaren ST-Hebungen der Vorder- oder Hinterwand zuordnen. Diesbezüglich ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Umgekehrt waren im AMItis-Kollektiv in 54% der Fälle gar keine klaren ST-Strecken-Hebungen ersichtlich. Dies entspricht auch den elektrokardiographischen Diagnosekriterien einer Myokarditis, die neben unspezifischen ST-Hebungen auch ST-Senkungen und T-Wellen-Negativierungen als typische Diagnosekriterien anführen [8, 29, 30].

Ebenfalls passend zur vorhandenen Literatur war bei insgesamt 2% der Patienten mit akutem Infarkt ein Schenkelblock nachweisbar. Auch hier ergab sich ein signifikanter Unterschied zu den Patienten mit akuter Myokarditis [124]. Am ehesten im Rahmen der akuten Entzündungsreaktion mit unspezifischer Schädigung der myokardialen Reizleitungsstrukturen können im Rahmen einer Myokarditis sehr häufig Schenkelblockbilder auftreten [125, 126]. Alle Patienten

mit Schenkelblock erhielten im Rahmen der Primärdiagnostik eine Koronarangiographie. Hier konnte bei allen Patienten mit akutem Myokardinfarkt eine KHK nachgewiesen und bei allen Patienten mit Myokarditis eine relevante KHK ausgeschlossen werden (siehe auch Kapitel 4.6). Somit kann bei Linksschenkelblock kein Rückschluss auf die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines akuten Koronarsyndroms gezogen werden.

Auffällig war sowohl im Ruhe-EKG als auch im Langzeit-EKG eine signifikant höhere Herzfrequenz in der Myokarditisgruppe. Diese lässt sich durch die stärkere Tachykardieneigung [127, 128], sowie den höheren Anteil einer Beta-Blocker Therapie in der Infarktgruppe erklären [8, 129]. In der Langzeit-EKG-Diagnostik ließ sich zudem eine deutlich ausgeprägtere ventrikuläre Ektopieneigung bei Patienten mit akuter Myokarditis nachweisen. Dies ist passend zu den Haupt- und Nebenkriterien der Myokarditis (Ventrikuläre Rhythmusstörungen und Palpitationen) und entspricht einer allgemein berichteten Arrhythmie-Rate von 34% aller Myokarditis-Patienten mit führenden ventrikulären Arrhythmien [128, 130].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass als signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Myokardinfarkt und Myokarditis eine erhöhte Rate an (ventrikulären) Rhythmusstörungen bei Patienten mit Myokarditis nachzuweisen war. In dieser Gruppe lag auch die Herzfrequenz signifikant höher. ETiCS-Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigten zwar häufig, aber eben nicht immer klar lokalisierbare ST-Hebungen über einem definierten Wandabschnitt. Zudem waren in unserer Studie lokalisierte Hebungen auch bei Patienten mit Myokarditis nachweisbar, sodass einzig auf Basis des 12-Kanal-EKGs eine eindeutige Differenzierung zwischen Myokardinfarkt und Myokarditis grundsätzlich nicht möglich erscheint.

In der Praxis ist die 12-Kanal-EKG-Diagnostik ein unverzichtbarer Bestandteil zur Diagnostik eines akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes [8]. Vor allem bei ST-Strecken-Hebungen passend zu einem definierten Wandabschnitt (Vorderwand

/ Hinterwand) muss von einem akuten Myokardinfarkt ausgegangen werden. Im Umkehrschluss lässt sich allerdings bei Patienten mit unspezifischen Befunden oder ST-Hebungen ohne klare Zuordnung zu einem koronaren Versorgungsgebiet ein akuter Myokardinfarkt nicht sicher ausschließen. Folglich sollte eine akute Koronarangiographie Patienten nicht aufgrund fehlender elektrokardiographischer Infarktzeichen verwehrt werden. Bei typischer Klinik und unklarem EKG kann zur Diagnosesicherung die Echokardiographie (siehe Kapitel 4.5) oder die Labordiagnostik (siehe Kapitel 4.3) zwar oft weiterhelfen, jedoch sollte bei Verdacht auf ein akutes Infarktgeschehen hierdurch keine große Zeitverzögerung bis zur Entscheidung für eine invasive Diagnostik entstehen [8, 131].

Auch bei Patienten mit einer akuten Myokarditis lässt sich die Diagnose anhand des elektrokardiographischen Befundes nicht sicher bestätigen oder ausschließen. ST-Hebungen, welche sich unabhängig von einem Wandabschnitt nachweisen lassen und nicht in benachbarten Ableitungen auftreten sind zwar typisch für eine Myokarditis, allerdings findet sich in der entsprechenden Literatur nur bei etwa der Hälfte aller betroffenen Patienten ein klarer Befund im 12-Kanal-EKG [8, 29, 30]. Gerade in diesen Fällen, mit passender Klinik, aber unspezifischem EKG-Befund sollte sich daher eine weitere Bildgebung anschließen (Echokardiographie und ggf. cMRT).

Aufgrund der deutlich erhöhten ventrikulären Ektopieneigung bei Patienten mit akuter Myokarditis muss bei gesichertem Verdacht auch über eine verlängerte Monitor-Überwachungsphase und/oder einen Schutz mittels Life-Vest (tragbarer externer automatischer Defibrillator) nachgedacht werden. In unserer Studie lag der Zeitpunkt der Langzeit-EKG-Untersuchung in der Regel 3 bis 5 Tage nach initialer Klinikaufnahme. In diesem Zeitintervall waren bei Myokarditis-Patienten noch eine deutlich erhöhte Anzahl ventrikulärer Rhythmusstörungen zu detektieren. Wie lange dieses Zeitintervall anhält und ab wann eine Normalisierung zu erwarten ist, lässt sich anhand der im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit ausgewerteten Daten nicht beurteilen. Wegen der

nachfolgenden Langzeit-EKG-Untersuchungen nach 2-3 Monaten, 6 Monaten und 12 Monaten ist dies jedoch ein Gesichtspunkt der im Rahmen anderer Arbeiten gezielt betrachtet werden soll.

4.5 Analyse und Vergleich der Echokardiographie

Eine Echokardiographie wurde regelhaft bei allen Patienten innerhalb der ersten vier Tage des primären stationären Aufenthaltes durchgeführt. Hierbei entsprachen die Herzdurchmesser (rechter Ventrikel, linker Ventrikel, Wanddicken) und der pulmonalarterielle Druck (sPAP) im Wesentlichen „Normalwerten“ [132, 133]. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen bestanden hinsichtlich der Anzahl regionaler Wandbewegungsstörungen, der Anzahl von Perikardergüssen und der linksventrikulären systolischen Funktion.

Bei ETICS-Patienten mit FAMI ließen sich regionale linksventrikuläre Wandbewegungsstörungen erwartungsgemäß signifikant häufiger nachweisen (54%). Diese können entweder als persistierende Infarkt Narbe dauerhaft bestehen bleiben, oder als „stunned myocardium“ nach akuter Ischämie trotz erfolgreich reperfundiertem Myokard noch über Stunden bis Tage reversibel nachweisbar sein [134-136]. Signifikant seltener fanden sich Wandbewegungsstörungen in unserem Myokarditis-Kollektiv (31%). Dies entspricht in etwa dem in der aktuellen Literatur angegebenen Anteil von 36% der Myokarditis-Patienten mit dokumentierten regionalen Wandbewegungsstörungen. Ursächlich hierfür ist vermutlich eine fokale Entzündungsreaktion, die im Bereich des betroffenen Myokards eine entsprechende Hypo- oder Akinesie nach sich zieht [137, 138].

Passend zur reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion als festgelegtes Hauptkriterium für eine akute Myokarditis zeigte sich in unserem AMitis-Kollektiv auch eine signifikant reduzierte LVEF im Vergleich zu den Patienten mit Myokardinfarkt [5, 30, 137]. Der bei unseren Myokarditis-Patienten signifikant größere linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDd) ist am ehesten durch die Pathophysiologie der Myokarditis begründet, zum Teil bereits mit Übergang in eine dilatative Kardiomyopathie. Aber auch die höhere Anzahl der

(anamnestisch) bereits vorbekannten Kardiomyopathien in dieser Gruppe kann dies erklären [137, 138].

Auch ein Perikarderguss zählt zu den typischen Diagnosekriterien einer (Peri-)myokarditis und ließ sich signifikant häufiger in unserem AMitis-Kollektiv nachweisen [137, 138]. Die Anzahl der Patienten mit Perikarderguss bei akuter Myokarditis wird in der Literatur im Einklang mit unseren Ergebnissen mit etwa 30 - 40% angegeben [30, 137, 138]. Jedoch ließ sich auch bei 6% unserer ETiCS-Patienten mit akutem Myokardinfarkt ein relevanter Perikarderguss nachweisen. Passend hierzu wird in der Literatur bei bis zu 28% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt ein dezenter Begleiterguss beschrieben [139]. Da ein (hämodynamisch meist nicht relevanter) Perikarderguss in der Regel erst mehrere Tage nach dem Infarktereignis auftritt und oft von perimyokardialem Fettgewebe nicht sicher zu unterscheiden ist, lässt sich die Differenz der Prozentangaben gut erklären.

Ein Ventrikulaneurysma oder intrakavitäre Thromben waren nur bei insgesamt 4 Patienten nachweisbar, sodass hier kein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Kollektive vorhanden ist. Ein Herzwandaneurysma und/oder ein Ventrikulthrombus zählen als Spät komplikationen nach Myokardinfarkt und entstehen meist erst Tage bis Wochen nach dem Akutereignis [140]. Im Rahmen der studienspezifischen Diagnostik erfolgt die Echokardiographie innerhalb der ersten vier Tage nach dem Akutereignis, sodass ein Aneurysma oder Thrombus zu diesem Zeitpunkt unter Umständen noch gar nicht nachweisbar war.

Zusammenfassend ist echokardiographisch eine regionale Wandbewegungsstörung im Bereich des Versorgungsgebietes eines Koronargefäßes der typische Befund für eine akute Myokardischämie, während eine globale Pumpfunktionseinschränkung sowie ein Perikarderguss eher häufiger bei der akuten Myokarditis nachgewiesen werden können. Trotz signifikanter Unterschiede zwischen unseren beiden Studienkollektiven (FAMI *versus* AMitis) ist die Schnittmenge jedoch relativ groß. So sollte trotz Nachweis einer regional

begrenzten Wandbewegungsstörung an eine akute oder auch persistierende Myokarditis gedacht werden, wenn die Anamnese hierfür typisch erscheint. Umgekehrt können auch Patienten mit einer globalen Pumpfunktions-einschränkung aber typischen pektanginösen Beschwerden einen akuten Myokardinfarkt haben. Als problematisch bei der Auswertung der Echokardiographie-Daten in der vorliegenden Arbeit erwies sich der relativ frühe Zeitpunkt der Basis-Echokardiographie innerhalb der ersten vier Tage nach Akutereignis. Einerseits waren hier eventuell noch Wandbewegungsstörungen bzw. ein Perikarderguss sichtbar, die sich unter Umständen in den darauffolgenden Tagen zurückgebildet hätten. Andererseits konnten zu diesem relativ frühen Zeitpunkt der Basis-Echokardiographie typische Spätkomplikationen wie Ventrikulaneurysmen oder intracavitäre Thromben noch gar nicht detektiert werden.

In der Praxis ist die Echokardiographie vor allem für Patienten mit unklarem EKG-Befund oder solche mit pathologischen Laborparametern (erhöhtes Troponin / CK / NT-proBNP) ohne typische klinische Beschwerden als nicht-invasives Bildgebungsverfahren unverzichtbar. Zwar lässt sich eine akute Myokardischämie oder eine akute Myokarditis mit Hilfe der Echokardiographie nicht sicher differenzieren, aber bei regionalen Wandbewegungsstörungen oder global reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion sollte eine relevante Ischämie oder ein entzündliches Geschehen zumindest angenommen werden. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer weiterführenden bildgebenden Diagnostik (Koronarangiographie und/oder cMRT) und gegebenenfalls auch einer entsprechenden Therapie [5, 8].

4.6 Analyse und Vergleich der Koronarangiographie

Im Rahmen der ETiCS-Studie wurde bei allen Patienten mit akuter Myokardischämie (FAMI) eine sofortige Koronarangiographie durchgeführt. Bei den Myokarditis-Patienten war eine Koronarangiographie zwar nicht zwingend erforderlich, aber auch hier sind bis auf insgesamt vier Patienten für alle Patienten des AMitis-Kollektivs die entsprechenden Untersuchungsergebnisse vorhanden.

Erwartungsgemäß fand sich bei den FAMI-Patienten signifikant häufiger eine koronare Herzerkrankung als bei den AMitis-Patienten. Allerdings war eine relevante Eingefäß-KHK (Koronarstenose > 50%) auch bei immerhin 3% (3 von 92) der ausgewerteten Myokarditis-Patienten nachweisbar. In der vorhandenen Literatur finden sich zwar einige Fallberichte zur Koinzidenz von koronarer Herzerkrankung und Myokarditis, grundsätzlich stellt die KHK per se aber keinen Risikofaktor für das Auftreten einer Myokarditis dar [141, 142]. Eine Myokarditis wiederum kann über die Entzündungsreaktion und den damit verbundenen erhöhten Sauerstoffverbrauch (Myokardinfarkt Typ 2) oder über Vasospasmen theoretisch zu einer akuten Myokardischämie führen [143-145].

Prinzipiell sind in der Literatur auch Patienten mit typischen ST-Hebungen (STEMI) aber nachfolgendem Ausschluss einer relevanten Koronarstenose beschrieben. Solche Patienten gab es in der ETiCS-Studie aufgrund der strengen Ein- und Ausschlusskriterien jedoch nicht. In der Gesamtbevölkerung ist allerdings eine Prävalenz von bis zu 14% der Patienten mit Myokardinfarkt ohne Nachweis einer obstruktiven Koronarsklerose (MINOCA) beschrieben [8, 146]. Ursächlich hierfür können bereits aufgelöste Koronarthromben, bestimmte Herzmuskelerkrankungen (Taku-Tsubo-Kardiomyopathie), eine Lungenarterienembolie oder aber extrakardiale Erkrankungen (z.B. Koronarinfiltration oder -kompression durch Tumore) sein [8, 146].

In der untersuchten FAMI-Gruppe lag bei etwa der Hälfte der Infarktpatienten eine koronare Eingefäßerkrankung vor. Die übrigen Patienten hatten wiederum zu etwa 50% eine Zwei- oder Dreigefäß-KHK. Mit höherem Alter nahm zwar die Anzahl der Mehrgefäßerkrankungen zu, dieser Zusammenhang war aber nicht signifikant. Im Einklang mit unseren Befunden findet sich hierzu in der Literatur ein Anteil um 40% von Infarktpatienten mit Mehrgefäßerkrankungen. Diese Patienten sind im Durchschnitt deutlich älter als Patienten mit einer Eingefäßerkrankung [147].

Zusammenfassend fand sich in der ETiCS-Studie bei allen FAMI-Patienten entsprechend der Einschlusskriterien auch eine signifikante Koronarstenose. Bei der Hälfte der FAMI-Patienten lag eine koronare Eingefäßerkrankung vor, die andere Hälfte hatte eine Mehrgefäßerkrankung. Aufgrund der klaren Einschlusskriterien entspricht das FAMI-Kollektiv nicht ganz der in der Allgemeinbevölkerung erhobenen Daten, da bei Patienten mit ST-Hebungen im EKG gelegentlich auch keine Koronarstenose nachgewiesen werden kann und zudem subakute Infarkte, bzw. Reinfarkte in der ETiCS-Studie ausgeschlossen wurden. Bei den AMitis-Patienten gibt es eine verschwindend kleine Anzahl von Patienten mit KHK und akuter Myokarditis (N = 3/92). Diese drei männlichen Patienten waren im Mittel 41 (41 ± 2) Jahre alt und wiesen kein besonderes Risikoprofil auf. Zudem wies keiner dieser Patienten eindeutige ST-Hebungen im Rahmen der primären EKG-Diagnostik auf.

In der Praxis kann die Indikation zur Koronarangiographie daher in Zusammenschau von EKG-Befund, Biomarker-Erhöhung (Troponin) und klinischer Symptomatik (Pektangina) gestellt werden. Patienten mit signifikanten ST-Hebungen müssen selbstverständlich einer sofortigen Koronarangiographie (in der Regel mit perkutaner Angioplastie und Stent-Versorgung) zugeführt werden. Bei Patienten ohne signifikante EKG-Veränderungen und ohne Troponin-Erhöhung, kann aber zunächst auch eine weiterführende nicht-invasive Diagnostik erfolgen. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem jungen Patienten mit typischer Klinik und Anamnese für eine akute Myokarditis bei gleichzeitig

blandem kardiovaskulärem Risikoprofil eine relevante KHK vorliegt ist sehr gering. Sollte sich im Rahmen der weiterführenden Diagnostik jedoch eine Myokarditis nicht zweifelsfrei nachweisen lassen oder sich der Verdacht auf eine relevante Ischämie ergeben, sollte auch in solchen Fällen eine KHK ausgeschlossen werden. Bei klinisch geringer Wahrscheinlichkeit könnten hier aber zunächst auch nicht-invasive Verfahren wie die Kardio-CT-Diagnostik, eine Myokard-Szintigraphie (in Ruhe und unter Belastung) oder ein Stress-MRT eingesetzt werden [8, 146].

4.7 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Betrachtet man in unserer prospektiven ETiCS-Studie die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei akutem Myokardinfarkt (FAMI-Kollektiv) bzw. bei akuter Myokarditis (AMitis-Kollektiv), ließ sich in den meisten der untersuchten Parameter kein signifikanter Unterschied feststellen. Am auffälligsten war allerdings, dass in beiden Studien-Kollektiven (FAMI / AMitis) signifikant mehr Männer als Frauen betroffen waren (18% Frauen *versus* 82% Männer). Einen Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen FAMI- und AMitis-Patienten ergab sich interessanter Weise somit nicht. Mögliche Gründe für den höheren relativen Anteil männlicher Patienten in beiden Kollektiven wurden bereits in Kapitel 4.1 diskutiert.

Bezüglich der Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit oder eine Myokarditis, der kardialen Vorerkrankungen, vorhergehender Interventionen, bestehender Begleiterkrankungen und auch bezüglich der Laborparameter ließen sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede feststellen. Einzig bei der Symptomatik wurde bei Männern in unserem FAMI-Kollektiv eine signifikant höhere Anzahl an Fatigue-Symptomatik und bei Frauen in unserem AMitis-Kollektiv ein signifikant höherer Anteil an Lungenödemem nachgewiesen. Das gehäufte Auftreten von unspezifischer Fatigue bei Infarktpatienten findet sich auch in der aktuellen Literatur wieder. Hier wird von einer initial hohen Fatigue-Rate im Rahmen des akuten Infarktgeschehens bei beiden Geschlechtern berichtet. Während Frauen sich jedoch schnell erholen, besteht bei Männern auch nach 30 Tagen noch eine erhöhte Rate an Fatigue-Symptomen [148]. Eine erhöhte Anzahl an kardialen Dekompensationen und Pleuraergüssen bei Frauen mit akuter Myokarditis ließ sich in der aktuellen Literatur jedoch nicht nachvollziehen. Hierbei sollte aber auch beachtet werden, dass von unseren AMitis-Patientinnen sowieso nur insgesamt drei einen Pleuraerguss aufwiesen, sodass die statistische Aussagekraft in Frage gestellt werden muss.

Auffällig ist in beiden unserer ETiCS-Kollektive zudem ein fast identischer Anteil an (Ex-)Nikotinabusus bei Frauen und Männern. Bei den weiblichen ETiCS-Patientinnen ließ sich zwar mit 59% numerisch ein etwas geringerer Anteil an Nikotinkonsum nachweisen, statistisch ergab sich aber im Vergleich zu den männlichen ETiCS-Patienten (66% Raucher) kein signifikanter Unterschied. Betrachtet man ältere Literaturangaben, müsste eigentlich von einem deutlich höheren Anteil an Männern mit Nikotinabusus ausgegangen werden, da am Ende des 20. Jahrhunderts Frauen deutlich seltener aktiv Nikotin konsumierten. Mittlerweile hat sich dies jedoch gewandelt und passend zu aktuellen Literaturangaben ist der Anteil an Rauchern heutzutage in beiden Geschlechtern ähnlich groß [149-151].

Echokardiographisch zeigten Messwerte, die von der Körpergröße und Körperoberfläche abhängig sind (LVEDd) natürlich einen geschlechtsspezifischen Unterschied [132]. Bei allen anderen Messwerten ergaben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Auch die EKG- sowie Langzeit-EKG-Befunde und die koronarangiographischen Untersuchungsergebnisse ergaben keine geschlechtsspezifischen Besonderheiten.

Zusammenfassend besteht der Hauptunterschied zwischen Männern und Frauen in unserer prospektiven ETiCS-Studie in der Häufigkeit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankungen und im Alter der Erstmanifestation. Im Einklang mit unseren Ergebnissen sind auch nach aktuellen Literaturangaben Männer insgesamt häufiger von Myokardinfarkten und einer akuten Myokarditis betroffen. Frauen erkranken seltener an diesen Herzerkrankungen und sind bei Erstmanifestation der Erkrankung in der Regel älter als Männer [114, 148, 152]. Stellt sich jedoch eine Patientin oder ein Patient mit akutem Myokardinfarkt oder akuter Myokarditis in der Klinik vor, lässt sich weder bezüglich der klinischen Symptome oder der kardiovaskulären Risikofaktoren, noch bezüglich der elektrokardiographischen, echokardiographischen oder laborchemischen Befunde ein geschlechtsspezifischer Unterschied feststellen.

5 Zusammenfassung

Die ETiCS-Studie (**E**tiology, **T**itre-**C**ourse, and **e**ffect on **S**urvival) ist die bisher größte prospektive europäische Studie, die Ursachen und Entstehungsmechanismen kardialer Autoimmunphänomene untersucht. Ziel dieser Dissertation war die umfassende Charakterisierung der beiden prospektiven ETiCS-Kollektive sowie der Vergleich ihrer demographischen, klinischen, laborchemischen und apparativen Charakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Die prospektive ETiCS-Studie umfasste im FAMI-Kollektiv (erster akuter Myokardinfarkt) insgesamt n=180 Patienten und im AMitis-Kollektiv (erste akute Myokarditis) n=96 Patienten. Die demographischen Daten, das kardiovaskuläre Risikoprofil sowie die klinische Symptomatik unserer Patienten entsprachen im Wesentlichen den in der Literatur bereits beschriebenen ähnlichen Vergleichskollektiven, mit dem interessanten Unterschied, dass unsere Infarkt-Patienten deutlich jünger waren (57 ± 8 Jahre), als der Durchschnittspatient mit erstmaligem Myokardinfarkt.

Als Besonderheiten bei den FAMI-Patienten waren diese signifikant älter und wiesen insgesamt häufiger kardiovaskuläre Risikofaktoren auf, als AMitis-Patienten. Dies zeigte sich vorwiegend bei den Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und Hyperlipidämie. Laborchemisch zeigten sich in diesem Kollektiv erwartungsgemäß deutlich höhere Troponin- und Creatinkinase-Werte mit signifikantem CK-MB-Anteil. Auch typische ST-Hebungen im Bereich des Versorgungsgebiets entweder der rechten oder der linken Herzkranzarterie ließen sich bei unserem FAMI-Kollektiv in 76% der Fälle nachweisen. Entsprechend der Einschlusskriterien fand sich bei allen FAMI-Patienten eine signifikante Koronarstenose, wobei etwa die Hälfte der Patienten eine koronare Eingefäßerkrankung, die andere Hälfte eine Mehrgefäßerkrankung hatte.

Als Besonderheit bei den AMitis-Patienten lag die Anzahl der anamnestisch vorbekannten Kardiomyopathien mit 41% signifikant höher als bei den FAMI-Patienten. In etwa 50% der Fälle waren diese als DCM zu klassifizieren. Als Hauptkriterium für eine akute Myokarditis ließ sich in unserem Kollektiv mit 73% eine reduzierte Pumpfunktion nachweisen, passend hierzu imponierte bei den AMitis-Patienten in der Akutphase im Vergleich zu den FAMI-Patienten auch eine

signifikant reduzierte LVEF. Die kardialen Ischämie marker (Troponin, CK) waren auch bei AMitis-Patienten über den Normbereich erhöht, allerdings lagen die Werte signifikant niedriger als bei FAMI-Patienten. In der EKG-Diagnostik zeigten 54% der AMitis-Patienten keine deutlichen ST-Hebungen, jedoch ließen sich auch hier 14% der dokumentierten ST-Hebungen entweder der Herzvorder- oder hinterwand zuordnen. Darüber hinaus zeigte sich bei AMitis-Patienten schon bei Einschluss eine signifikant erhöhte Rate an (ventrikulären) Herzrhythmusstörungen. Auch eine relevante Eingefäß-KHK (Koronarstenose > 50%) konnte bei immerhin 3 von 92 (3%) der AMitis-Patienten nachgewiesen werden.

Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede ließ sich bei den meisten der untersuchten Parameter kein signifikanter Unterschied feststellen, allerdings waren in beiden Studien-Kollektiven (FAMI/AMitis) signifikant mehr Männer als Frauen betroffen (18% Frauen *versus* 82% Männer). Auffällig war in beiden Kollektiven zudem ein fast identischer Anteil an (Ex-)Nikotinkonsumenten bei Frauen und Männern, der älteren Literaturangaben zu widersprechen scheint, sich aber durch den Ende des 20-ten Jahrhunderts angestiegenen Zigarettenkonsum bei Frauen leicht erklären lässt.

Als Schlussfolgerung dieser Arbeit für die klinische Praxis lässt sich durch akribische Erhebung der Anamnese und des kardiovaskulären Risikoprofils eines Patienten mit unklaren kardialen Beschwerden mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit ein akuter Myokardinfarkt oder eine akute Myokarditis vorhersagen. Das führende klinische Symptom ist mit Thoraxschmerz und Dyspnoe bei beiden Krankheitsbildern recht ähnlich, jedoch sollte bei führender Belastungsdyspnoe und zeitgleich typischen Nebenkriterien (Fieber, Palpitationen, Infektanamnese) primär an eine Myokarditis gedacht werden. Anhand der Ischämie marker ist der Ausschluss einer akuten Myokardischämie oder einer akuten Herzmuskelentzündung zwar mit großer Sicherheit möglich, bei erhöhten Werten muss jedoch für eine weitere Differenzierung auch die Klinik, die EKG-Diagnostik und die Echokardiographie mit betrachtet werden. Auch bei nicht eindeutigem EKG-Befund sollte die Indikation zur Koronarangiographie nur in Zusammenschau der genannten Befunde gestellt werden. Sobald sich jedoch der Verdacht auf ein akutes Infarktgeschehen erhärtet, sollte ohne Zeitverzögerung eine invasive Diagnostik erfolgen.

6 Literaturverzeichnis

1. Bundesamt, S., *Todesursachen in Deutschland*. 2019. **12**(4).
2. 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.
3. Stewart S, M.K., Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ., *More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure*. *Eur J HeartFail*, 2001. **3**: p. 315-322.
4. McMurray, J.J., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(14): p. 1787-847.
5. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016. **69**(12): p. 1167.
6. Jackson, G., et al., *ABC of heart failure. Pathophysiology*. *BMJ*, 2000. **320**(7228): p. 167-70.
7. Lohse, M.J., S. Engelhardt, and T. Eschenhagen, *What is the role of beta-adrenergic signaling in heart failure?* *Circ Res*, 2003. **93**(10): p. 896-906.
8. 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)*. *Eur Heart J*, 2018. **39**(2): p. 119-177.
9. Ibanez, B., et al., *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017. **70**(12): p. 1082.
10. Van de Werf, F., et al., *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(1): p. 28-66.
11. Hurwitz, M. and R.S. Eliot, *Arrhythmias in Acute Myocardial Infarction*. *Dis Chest*, 1964. **45**: p. 616-26.
12. Smolina, K., et al., *Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study*. *BMJ*, 2012. **344**: p. d8059.
13. Arenja, N., et al., *Prevalence, extent, and independent predictors of silent myocardial infarction*. *Am J Med*, 2013. **126**(6): p. 515-22.

14. Canto, J.G., et al., *Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: myth vs reality*. Arch Intern Med, 2007. **167**(22): p. 2405-13.
15. Van Camp, G., et al., *Summary of 2017 ESC guidelines on valvular heart disease, peripheral artery disease, STEMI and on dual antiplatelet therapy*. Acta Cardiol, 2017: p. 1-7.
16. Capewell, S. and M. O'Flaherty, *What explains declining coronary mortality? Lessons and warnings*. Heart, 2008. **94**(9): p. 1105-8.
17. Kosuge, M., et al., *Differences between men and women in terms of clinical features of ST-segment elevation acute myocardial infarction*. Circ J, 2006. **70**(3): p. 222-6.
18. Ferreira-Gonzalez, I., *The epidemiology of coronary heart disease*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2014. **67**(2): p. 139-44.
19. Gosswald, A., et al., *[Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5-6): p. 650-5.
20. Peeters, A., et al., *Age-specific trends in cardiovascular mortality rates in the Netherlands between 1980 and 2009*. Eur J Epidemiol, 2011. **26**(5): p. 369-73.
21. Roger, V.L., et al., *Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2012. **125**(1): p. e2-e220.
22. Schmidt, M., et al., *25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study*. BMJ, 2012. **344**: p. e356.
23. Palmieri, L., et al., *Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000*. Am J Public Health, 2010. **100**(4): p. 684-92.
24. Wijeyesundera, H.C., et al., *Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005*. JAMA, 2010. **303**(18): p. 1841-7.
25. Arif, M., I.A. Malagore, and F.A. Afsar, *Detection and localization of myocardial infarction using K-nearest neighbor classifier*. J Med Syst, 2012. **36**(1): p. 279-89.
26. Nudi, F., et al., *Temporal Trends in the Prevalence, Severity, and Localization of Myocardial Ischemia and Necrosis at Myocardial Perfusion Imaging After Myocardial Infarction*. Am J Cardiol, 2017. **120**(8): p. 1238-1244.
27. Lima, E.G., et al., *Ischemic left ventricle systolic dysfunction: An evidence-based approach in diagnostic tools and therapeutics*. Rev Assoc Med Bras (1992), 2017. **63**(9): p. 793-800.
28. Yokoshiki, H., et al., *Cardiac resynchronization therapy in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy*. J Arrhythm, 2017. **33**(5): p. 410-416.
29. Caforio, A.L., et al., *Clinical presentation and diagnosis of myocarditis*. Heart, 2015. **101**(16): p. 1332-44.
30. Caforio, A.L.P., et al., *Myocarditis: A Clinical Overview*. Curr Cardiol Rep, 2017. **19**(7): p. 63.

31. 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.
32. Dec, G.W., Jr., et al., *Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 1992. **20**(1): p. 85-9.
33. Kindermann, I., et al., *Update on myocarditis*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(9): p. 779-92.
34. Maisch, B., et al., *Pathophysiology of viral myocarditis: the role of humoral immune response*. Cardiovasc Pathol, 2002. **11**(2): p. 112-22.
35. Narula, J., et al., *Brief report: recognition of acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction*. N Engl J Med, 1993. **328**(2): p. 100-4.
36. Noutsias, M., et al., *Phenotypic characterization of infiltrates in dilated cardiomyopathy - diagnostic significance of T-lymphocytes and macrophages in inflammatory cardiomyopathy*. Med Sci Monit, 2002. **8**(7): p. CR478-87.
37. Salvi A., D.L., Di Lenarda A., Silvestri F., Della Grazia E., Pinamonti B., et al., *Clinical presentation and evolution in treated and untreated myocarditis*. Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF, eds. Advances in Cardiomyopathies. Berlin: Springer Verlag, 1990: p. 316-24.
38. Kandolf, R., et al., *Mechanisms and consequences of enterovirus persistence in cardiac myocytes and cells of the immune system*. Virus Res, 1999. **62**(2): p. 149-58.
39. Kühl, U., et al., *Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction*. Circulation, 2005. **112**(13): p. 1965-70.
40. Maisch, B., et al., *[Dilated cardiomyopathy and myocarditis. Current diagnostic requirements and therapeutic possibilities]*. Internist (Berl), 2002. **43 Suppl 1**: p. S45-6, S49-65.
41. McCarthy, R.E., 3rd, et al., *Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis*. N Engl J Med, 2000. **342**(10): p. 690-5.
42. Nakamura, H., et al., *Autoimmune response in chronic ongoing myocarditis demonstrated by heterotopic cardiac transplantation in mice*. Circulation, 1996. **94**(12): p. 3348-54.
43. Nugent, A.W., et al., *The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia*. N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1639-46.
44. Sinagra, G., et al., *[Clinical polymorphic presentation and natural history of active myocarditis: experience in 60 cases]*. G Ital Cardiol, 1997. **27**(8): p. 758-74.
45. 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.
46. Osterziel, K.J., et al., *[Genetics of dilated cardiomyopathy]*. Z Kardiol, 2001. **90**(7): p. 461-9.
47. Olbrich, H.G., *[Epidemiology-etiology of dilated cardiomyopathy]*. Z Kardiol, 2001. **90 Suppl 1**: p. 2-9.

48. Keeling, P.J., et al., *Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom*. Br Heart J, 1995. **73**(5): p. 417-21.
49. Kasner, M., et al., *Simultaneous estimation of NT-proBNP on top to mitral flow Doppler echocardiography as an accurate strategy to diagnose diastolic dysfunction in HFNEF*. Int J Cardiol, 2011. **149**(1): p. 23-9.
50. 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.
51. Towbin, J.A., *Myocarditis and pericarditis in adolescents*. Adolesc Med, 2001. **12**(1): p. 47-67.
52. 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.
53. Mahfoud, F., et al., *Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility?* Eur Heart J, 2011. **32**(7): p. 897-903.
54. Aretz, H.T., *Myocarditis: the Dallas criteria*. Hum Pathol, 1987. **18**(6): p. 619-24.
55. Aretz, H.T., et al., *Myocarditis. A histopathologic definition and classification*. Am J Cardiovasc Pathol, 1987. **1**(1): p. 3-14.
56. Friedrich, M.G., et al., *Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(17): p. 1475-87.
57. Martin, A.B., et al., *Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children*. Circulation, 1994. **90**(1): p. 330-9.
58. Friman, G., et al., *The epidemiology of infectious myocarditis, lymphocytic myocarditis and dilated cardiomyopathy*. Eur Heart J, 1995. **16 Suppl O**: p. 36-41.
59. Gravanis, M.B. and N.H. Sternby, *Incidence of myocarditis. A 10-year autopsy study from Malmo, Sweden*. Arch Pathol Lab Med, 1991. **115**(4): p. 390-2.
60. Sole, M.J. and P. Liu, *Viral myocarditis: a paradigm for understanding the pathogenesis and treatment of dilated cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 1993. **22**(4 Suppl A): p. 99A-105A.
61. Theleman, K.P., J.J. Kuiper, and W.C. Roberts, *Acute myocarditis (predominately lymphocytic) causing sudden death without heart failure*. Am J Cardiol, 2001. **88**(9): p. 1078-83.
62. Nixdorff, U., et al., *[Normal values for dobutamine stress echocardiography]*. Dtsch Med Wochenschr, 1995. **120**(51-52): p. 1761-7.
63. Dec, G.W. and V. Fuster, *Idiopathic dilated cardiomyopathy*. N Engl J Med, 1994. **331**(23): p. 1564-75.
64. 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.

65. Di Lenarda, A., et al., *Long-term effects of carvedilol in idiopathic dilated cardiomyopathy with persistent left ventricular dysfunction despite chronic metoprolol*. *The Heart-Muscle Disease Study Group*. J Am Coll Cardiol, 1999. **33**(7): p. 1926-34.
66. Grunig, E., et al., *Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(1): p. 186-94.
67. Manolio, T.A., et al., *Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop)*. Am J Cardiol, 1992. **69**(17): p. 1458-66.
68. Mestroni, L., et al., *Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity*. *Heart Muscle Disease Study Group*. J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(1): p. 181-90.
69. Michels, V.V., et al., *The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. N Engl J Med, 1992. **326**(2): p. 77-82.
70. Mestroni, L., et al., *Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies*. *Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy*. Eur Heart J, 1999. **20**(2): p. 93-102.
71. Noutsias, M., et al., *Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy*. Circulation, 1999. **99**(16): p. 2124-31.
72. Caforio, A.L., et al., *Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance*. Eur J Heart Fail, 2002. **4**(4): p. 411-7.
73. Freedman, N.J. and R.J. Lefkowitz, *Anti-beta(1)-adrenergic receptor antibodies and heart failure: causation, not just correlation*. J Clin Invest, 2004. **113**(10): p. 1379-82.
74. Jahns, R., V. Boivin, and M.J. Lohse, *Beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmunity as a cause of dilated cardiomyopathy in rats*. Int J Cardiol, 2006. **112**(1): p. 7-14.
75. Jahns, R., V. Boivin, and M.J. Lohse, *beta(1)-Adrenergic receptor function, autoimmunity, and pathogenesis of dilated cardiomyopathy*. Trends Cardiovasc Med, 2006. **16**(1): p. 20-4.
76. Jahns, R., et al., *Autoantibodies activating human beta1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure*. Circulation, 1999. **99**(5): p. 649-54.
77. Kawai, C., *From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future*. Circulation, 1999. **99**(8): p. 1091-100.
78. Limas, C.J., I.F. Goldenberg, and C. Limas, *Autoantibodies against beta-adrenoceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy*. Circ Res, 1989. **64**(1): p. 97-103.
79. Luppi, P., et al., *Idiopathic dilated cardiomyopathy: a superantigen-driven autoimmune disease*. Circulation, 1998. **98**(8): p. 777-85.
80. MacLellan, W.R. and A.J. Lusis, *Dilated cardiomyopathy: learning to live with yourself*. Nat Med, 2003. **9**(12): p. 1455-6.

81. Magnusson, Y., A. Hjalmarson, and J. Hoebeke, *Beta 1-adrenoceptor autoimmunity in cardiomyopathy*. *Int J Cardiol*, 1996. **54**(2): p. 137-41.
82. Mobini, R., H. Maschke, and F. Waagstein, *New insights into the pathogenesis of dilated cardiomyopathy: possible underlying autoimmune mechanisms and therapy*. *Autoimmun Rev*, 2004. **3**(4): p. 277-84.
83. Neumann, D.A., et al., *Circulating heart-reactive antibodies in patients with myocarditis or cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol*, 1990. **16**(6): p. 839-46.
84. Okazaki, T., et al., *Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice*. *Nat Med*, 2003. **9**(12): p. 1477-83.
85. Pankuweit, S., et al., *[Cardiotropic DNA viruses and bacteria in the pathogenesis of dilated cardiomyopathy with or without inflammation]*. *Med Klin (Munich)*, 1998. **93**(4): p. 223-8.
86. Schulze, K., et al., *Antibodies to ADP-ATP carrier--an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy--impair cardiac function*. *Circulation*, 1990. **81**(3): p. 959-69.
87. Störk, S., et al., *Stimulating autoantibodies directed against the cardiac beta1-adrenergic receptor predict increased mortality in idiopathic cardiomyopathy*. *Am Heart J*, 2006. **152**(4): p. 697-704.
88. Deubner, N., et al., *Cardiac beta1-adrenoceptor autoantibodies in human heart disease: rationale and design of the Etiology, Titre-Course, and Survival (ETiCS) Study*. *Eur J Heart Fail*, 2010. **12**(7): p. 753-62.
89. Jahns, R., et al., *Pathological autoantibodies in cardiomyopathy*. *Autoimmunity*, 2008. **41**(6): p. 454-61.
90. Nikolaev, V.O., et al., *A novel fluorescence method for the rapid detection of functional beta1-adrenergic receptor autoantibodies in heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **50**(5): p. 423-31.
91. Kroenke, K., R.L. Spitzer, and J.B. Williams, *The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure*. *J Gen Intern Med*, 2001. **16**(9): p. 606-13.
92. 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.
93. Hunt, S.A., et al., *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society*. *Circulation*, 2005. **112**(12): p. e154-235.
94. Andrassy, K.M., *Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'*. *Kidney Int*, 2013. **84**(3): p. 622-3.
95. Stevens, P.E., A. Levin, and M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, *Evaluation and management of*

- chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline.* Ann Intern Med, 2013. **158**(11): p. 825-30.
96. Schlattner, U., et al., *Isoenzyme-directed selection and characterization of anti-creatine kinase single chain Fv antibodies from a human phage display library.* Biochim Biophys Acta, 2002. **1579**(2-3): p. 124-32.
97. Wallimann, T., et al., *Creatine kinase: an enzyme with a central role in cellular energy metabolism.* MAGMA, 1998. **6**(2-3): p. 116-9.
98. Wallimann, T. and U. Schlattner, *Creatine kinases: a cornerstone for structural research in the phosphagen kinase family.* FASEB J, 2010. **24**(1): p. 7.
99. Wallimann, T., M. Tokarska-Schlattner, and U. Schlattner, *The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine.* Amino Acids, 2011. **40**(5): p. 1271-96.
100. Knebel, F., et al., *NT-ProBNP in acute heart failure: correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation.* J Card Fail, 2005. **11**(5 Suppl): p. S38-41.
101. Pacho, C., et al., *Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients.* BMC Geriatr, 2018. **18**(1): p. 109.
102. Weber, T., J. Auer, and B. Eber, *The diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptide and aminoterminal (nt)-pro brain natriuretic peptide.* Curr Pharm Des, 2005. **11**(4): p. 511-25.
103. Bertsch T., e.a., *Konsensus-Papier zum klinischen Einsatz von Troponin T high sensitive (Round Table Diskussion Frankfurt/Main).* 2009.
104. Fowler, C., *CRP & cardiovascular disease. Measuring C-reactive protein can help assess a patient's CVD risk.* Adv NPs PAs, 2011. **2**(12): p. 23-7; quiz 28.
105. Li, Y., et al., *Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis.* Atherosclerosis, 2017. **259**: p. 75-82.
106. Wei, P., et al., *Effect of ticagrelor on the serum level of hs-CRP, ESM-1 and short-term prognosis of patients with acute STEMI.* Exp Ther Med, 2017. **13**(2): p. 604-608.
107. Romano, M., et al., *[Ventricular hyperkinetic arrhythmia and left ventricular function in recent myocardial infarct. Relation of the radioisotopic ejection fraction and the modified Lown classification].* Minerva Cardioangiol, 1987. **35**(12): p. 659-64.
108. Sanchis-Gomar, F., et al., *Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome.* Ann Transl Med, 2016. **4**(13): p. 256.
109. Razani-Boroujerdi, S., et al., *Chronic nicotine inhibits inflammation and promotes influenza infection.* Cell Immunol, 2004. **230**(1): p. 1-9.
110. Bae, S., et al., *Exacerbation of acute viral myocarditis by tobacco smoke is associated with increased viral load and cardiac apoptosis.* Can J Physiol Pharmacol, 2010. **88**(5): p. 568-75.
111. Mishra, A., et al., *Harmful effects of nicotine.* Indian J Med Paediatr Oncol, 2015. **36**(1): p. 24-31.

112. Cocker, M.S., et al., *Age and gender effects on the extent of myocardial involvement in acute myocarditis: a cardiovascular magnetic resonance study*. Heart, 2009. **95**(23): p. 1925-30.
113. Fairweather, D., et al., *Autoimmune heart disease: role of sex hormones and autoantibodies in disease pathogenesis*. Expert Rev Clin Immunol, 2012. **8**(3): p. 269-84.
114. Kyto, V., J. Sipila, and P. Rautava, *The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood*. Heart, 2013. **99**(22): p. 1681-4.
115. Killien, M., et al., *Involving minority and underrepresented women in clinical trials: the National Centers of Excellence in Women's Health*. J Womens Health Gen Based Med, 2000. **9**(10): p. 1061-70.
116. Kyto, V., J. Sipila, and P. Rautava, *Rate and patient features associated with recurrence of acute myocarditis*. Eur J Intern Med, 2014. **25**(10): p. 946-50.
117. Polak, J.F., M. Szklo, and D.H. O'Leary, *Associations of Coronary Heart Disease with Common Carotid Artery Near and Far Wall Intima-Media Thickness: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(9): p. 1114-21.
118. Zabalza, M., et al., *Association Between Coronary Artery Disease Genetic Variants and Subclinical Atherosclerosis: An Association Study and Meta-analysis*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2015. **68**(10): p. 869-77.
119. Kim, D.K., et al., *Epidemiology, radiology, and genetics of nicotine dependence in COPD*. Respir Res, 2011. **12**: p. 9.
120. Soumagne, T., et al., *Cardiovascular Risk in COPD: Deciphering the Contribution of Tobacco Smoking*. Chest, 2019.
121. Wallenborn, J. and C.E. Angermann, *Comorbid depression in heart failure*. Herz, 2013. **38**(6): p. 587-96.
122. Kopp, D.E. and D.J. Wilber, *Palpitations and arrhythmias. Separating the benign from the dangerous*. Postgrad Med, 1992. **91**(1): p. 241-4, 247-8, 251.
123. Thavendiranathan, P., et al., *Does this patient with palpitations have a cardiac arrhythmia?* JAMA, 2009. **302**(19): p. 2135-43.
124. Trappe, H., *ECG findings in special cardiac diseases*. Kardiologe, 2017: p. 11: 398.
125. Cunha, B.A., et al., *Lyme carditis with isolated left bundle branch block and myocarditis successfully treated with oral doxycycline*. IDCases, 2018. **11**: p. 48-50.
126. De Martino, G., et al., *Myocarditis as a cause of alternating left bundle branch block*. J Interv Card Electrophysiol, 2004. **11**(1): p. 19-20.
127. Schultz, J.C., et al., *Diagnosis and treatment of viral myocarditis*. Mayo Clin Proc, 2009. **84**(11): p. 1001-9.
128. Baksi, A.J., G.S. Kanaganayagam, and S.K. Prasad, *Arrhythmias in viral myocarditis and pericarditis*. Card Electrophysiol Clin, 2015. **7**(2): p. 269-81.
129. Noble, S. and M. Roffi, *Routine beta-blocker administration following acute myocardial infarction: why still an unsolved issue?* J Thorac Dis, 2017. **9**(11): p. 4191-4194.

130. Adegbala, O., et al., *Predictors, Burden, and the Impact of Arrhythmia on Patients Admitted for Acute Myocarditis*. Am J Cardiol, 2019. **123**(1): p. 139-144.
131. Greulich, S., et al., *Time-Dependent Myocardial Necrosis in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Without Angiographic Collateral Flow Visualized by Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Results From the Multicenter STEMI-SCAR Project*. J Am Heart Assoc, 2019. **8**(12): p. e012429.
132. Shah, B.N., *Normal reference range values in adult echocardiography: Further evidence that race matters*. Indian Heart J, 2016. **68**(6): p. 758-759.
133. de Simone, G., et al., *Echocardiography in Arterial Hypertension*. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2018. **25**(2): p. 159-166.
134. Mast, S.T. and S. Borges-Neto, *Myocardial hibernation and stunning: still much to learn*. J Nucl Med, 2000. **41**(7): p. 1235-6.
135. Guaricci, A.I., et al., *Current interpretation of myocardial stunning*. Trends Cardiovasc Med, 2018. **28**(4): p. 263-271.
136. Vaidya, Y., S.M. Cavanaugh, and A.S. Dhamoon, *Myocardial Stunning and Hibernation*, in *StatPearls*. 2020: Treasure Island (FL).
137. 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.
138. Felker, G.M., et al., *Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(1): p. 227-32.
139. Kober, L., J.E. Moller, and C. Torp-Pedersen, *Moderate pericardial effusion early after myocardial infarction: left ventricular free wall rupture until proven otherwise*. Circulation, 2010. **122**(19): p. 1898-9.
140. Diaz-Navarro, R. and P. Nihoyannopoulos, *Post-myocardial infarction left ventricular pseudoaneurysm diagnosed incidentally by echocardiography*. Echo Res Pract, 2017. **4**(4): p. K37-K40.
141. Tandon, V., et al., *Severe Coronary Artery Disease Disguised as Myocarditis*. Cureus, 2019. **11**(2): p. e4159.
142. Fujita, S., et al., *Fulminant myocarditis in a patient with severe coronary artery disease*. J Cardiol Cases, 2014. **9**(1): p. 15-17.
143. Ang, K.P., et al., *Acute myocarditis mimicking ST-elevation myocardial infarction: A diagnostic challenge for frontline clinicians*. Med J Malaysia, 2019. **74**(6): p. 561-563.
144. van Nierop, J., A. Limburg, and C.E.E. van Ofwegen-Hanekamp, *Myocarditis mimicking acute myocardial infarction*. Neth Heart J, 2015. **23**(10): p. 502-504.
145. Kumar, A., et al., *Acute myocarditis triggering coronary spasm and mimicking acute myocardial infarction*. World J Cardiol, 2014. **6**(9): p. 1045-8.
146. Ballesteros-Ortega, D., et al., *Characteristics of patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) from the ARIAM-SEMICYUC registry: development of a score for predicting MINOCA*. Vasc Health Risk Manag, 2019. **15**: p. 57-67.

147. Kolte, D., et al., *Culprit Vessel-Only Versus Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Cardiogenic Shock Complicating ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Collaborative Meta-Analysis*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017. **10**(11).
148. Fennessy, M.M., et al., *Gender differences in fatigue associated with acute myocardial infarction*. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2010. **30**(4): p. 224-30.
149. Vogel, E.A., et al., *Sexual and gender minority young adults' smoking characteristics: Assessing differences by sexual orientation and gender identity*. *Addict Behav*, 2019. **95**: p. 98-102.
150. Smith, P.H., et al., *Sex/gender differences in smoking cessation: A review*. *Prev Med*, 2016. **92**: p. 135-140.
151. Syamlal, G., J.M. Mazurek, and S.R. Dube, *Gender differences in smoking among U.S. working adults*. *Am J Prev Med*, 2014. **47**(4): p. 467-75.
152. Mosca, L., E. Barrett-Connor, and N.K. Wenger, *Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes*. *Circulation*, 2011. **124**(19): p. 2145-54.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigste Todesursachen in Deutschland 2017 (statistisches Bundesamt) [1]

Abbildung 2: Verlauf und Therapie einer akuten Virusmyokarditis [2, 45-48]

Abbildung 3: Aufbau und Studiendesign der ETiCS-Studie [88]

Abbildung 4: Basisuntersuchungen und Folgeuntersuchungen der ETiCS-Studie [88]

Abbildung 5: Die 13 nationalen und internationalen Studienzentren der ETiCS-Studie [88]

Abbildung 6: Einschlusszahlen der ETiCS-Studie

Abbildung 7: Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren im Vergleich

Abbildung 8: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren bei FAMI und AMitis

Abbildung 9: Hauptkriterien einer akuten Myokarditis in Abhängigkeit von der LVEF

Abbildung 10: Verlauf der Laborparameter (Troponin / NT-proBNP / CK-MB / CRP)

Abbildung 11: Troponin bei FAMI und AMitis (Boxplot)

Abbildung 12: Creatininkinase bei FAMI und AMitis (Boxplot)

Abbildung 13: NT-proBNP bei FAMI und AMitis (Boxplot)

Abbildung 14: CRP bei FAMI und AMitis (Boxplot)

Abbildung 15: Anzahl der betroffenen Gefäße bei akutem Myokardinfarkt

8 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Kategorisierte Tabelle der Ätiologie der Herzinsuffizienz in Anlehnung an die ESC-Richtlinien der Herzinsuffizienz und die Klassifikationen der Kardiomyopathie [2, 4, 5]
- Tabelle 2: Einteilung der Herzinsuffizienz nach Pumpfunktionseinschränkung gemäß ESC-Leitlinien 2016 [5]
- Tabelle 3: STEMI-Kriterien nach ESC-Leitlinien 2017 [9]
- Tabelle 4: Infektiöse Ursachen einer akuten Myokarditis [33, 37, 38]
- Tabelle 5: Einteilung der Myokarditiden [54, 55]
- Tabelle 6: Einteilung der primären Kardiomyopathien [2, 45-48]
- Tabelle 7: Einschlusskriterien für die prospektive ETiCS-Studie [88]
- Tabelle 8: Ausschlusskriterien für die prospektive ETiCS-Studie [88]
- Tabelle 9: Anamnestische Angaben im Basis-Datensatz der ETiCS-Studie
- Tabelle 10: Laborwerte am Aufnahmetag (Tag 0 des primären Krankenhausaufenthaltes)
- Tabelle 11: Laborwerte an den Tagen 1 und 4 nach Aufnahme
- Tabelle 12: Einteilung der Niereninsuffizienz anhand der GFR nach KDIGO [94, 95]
- Tabelle 13: Koronarstatus des Patienten im Rahmen der Koronarangiographie
- Tabelle 14: Echokardiographie während des primären Krankenhausaufenthaltes
- Tabelle 15: Lown-Klassifikation von Rhythmusstörungen [107]
- Tabelle 16: Vergleich demographische Daten der Patienten
- Tabelle 17: Body-Mass-Index der Patienten im Vergleich
- Tabelle 18: Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren 1. Ordnung
- Tabelle 19: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Geschlechtsvergleich
- Tabelle 20: Vordiagnosen und vorhergehende Interventionen der Studienpatienten

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 22: Initiale Symptomatik der Patienten bei Klinikaufnahme
- Tabelle 22: Vorhandene Haupt- und Nebenkriterien einer akuten Myokarditis
- Tabelle 23: Vergleich der Parameter in Abhängigkeit der LVEF
- Tabelle 24: Nierenfunktionsparameter bei Klinikaufnahme
- Tabelle 25: Laborparameter im Verlauf des stationären Krankenhausaufenthaltes
- Tabelle 26: Vergleich der Troponin-Werte im Verlauf
- Tabelle 27: Vergleich der CK-MB-Werte im Verlauf
- Tabelle 28: Vergleich der NT-proBNP-Werte im Verlauf
- Tabelle 29: Vergleich der CRP-Werte im Verlauf
- Tabelle 30: 12-Kanal-EKG bei akutem Myokardinfarkt
- Tabelle 31: Primäre 12-Kanal-EKG-Diagnostik
- Tabelle 32: Langzeit-EKG-Untersuchung während des primären Krankenhausaufenthaltes
- Tabelle 33: Befunde der Echokardiographie
- Tabelle 34: Befunde der Koronarangiographie

9 Abkürzungsverzeichnis

β1-AAk	Beta-1-Autoantikörper
°C	Grad Celcius
ACC	American college of cardiology
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American heart association
AMitIs	Akute Myokarditis
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AV	Atroventrikulär
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Natriuretisches Peptid Typ B
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CK	Creatininkinase
CK-MB	MB-Anteil der Creatininkinase
cMRT	Kardiale Magnetresonanztomographie
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
d	Tag
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DZHI	Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg
eCRF	Elektronisches Case Report Form (Datenerhebungsbogen)
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMF	Endomyokardfibrose

Abkürzungsverzeichnis

ESC	European Society of Cardiology
ETiCS	Etiology, Titer-Course and Survival
FAMI	Erster akuter Myokardinfarkt
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HES	Hypereosinophilen Syndrom
HF	Herzfrequenz
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Pumpfunktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNCM	Hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie
HOcm	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
ICB	Intracerebrale Blutung
ICD	Implantierbarer Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
IVSd	Intraventrikuläre enddiastolische Septumdicke
KDIGO	Kidney Diseases – Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzerkrankung
LCA	Linke Herzkranzarterie
LDL	Low-density Lipoprotein (Cholesterin-Unterform)
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linker Ventrikel
LVEDd	Linksventrikulärer enddiastolischer Ventrikeldurchmesser
LVEDs	Linksventrikulärer endsystolischer Ventrikeldurchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVPWd	Enddiastolische Dicke der linksventrikulären Hinterwand
m ²	Quadratmeter
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg/dl	Milligramm pro Deziliter

Abkürzungsverzeichnis

MINOCA	Myokardinfarkt ohne okkludierte Koronararterie
ml/min	Milliliter pro Minute
MRT	Magnetresonanztomographie
mV	Millivolt
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
NYHA	Klinische Schweregradeinteilung der Herzinsuffizienz
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
pg/ml	Picogram pro Milliliter
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
PW	Gepulster Doppler
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCA	Rechte Herzkranzarterie
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
RCX	Ramus Circumflexus
RG	Rasselgeräusch
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
RNA	Ribonukleinsäure
RSB	Rechtsschenkelblock
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
RV	Rechter Ventrikel
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
TIA	Transiente Ischämische Attacke
U/l	Einheiten pro Liter
VES	Ventrikuläre Extrasystole

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mir diese Dissertation ermöglicht und mich auf dem langen Weg bis zur endgültigen Erstellung unterstützt und begleitet haben.

Zunächst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Roland Jahns für das entgegengebrachte Vertrauen und die Möglichkeit an einer so groß angelegten Studie teilweise eigenverantwortlich und ohne große Vorkenntnisse erste medizinische Erfahrungen sammeln zu können. Durch seine Unterstützung und das motivierte und großartige Team der ETiCS-Studie war es nicht schwer mich schon während meiner Studienzeit für das Gebiet der Inneren Medizin und Kardiologie zu begeistern. Diesem Umstand und der wohlwollenden Fürsprache habe ich es auch zu verdanken, dass ich in der Medizinischen Klinik I der Universität Würzburg meine Karriere bis zum Facharzt voranbringen konnte. Dementsprechend gilt mein Dank natürlich auch Herrn Prof. Dr. Georg Ertl und Herrn Prof. Dr. Stefan Frantz.

Neben dem ETiCS-Studententeam möchte ich mich aber auch bei allen anderen Mitarbeitern des Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg bedanken, die mich offen und herzlich in ihre Reihen aufgenommen haben und mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ein großer und besonderer Dank gilt aber natürlich Frau Prof. Dr. Gülmisal Güder. Sie hat es sich zur persönlichen Aufgabe gemacht mich bei meiner Dissertation in jeder Hinsicht zu unterstützen. Liebe Gül, herzlichen Dank für Deinen Beistand.

Zu guter Letzt bin ich meinen Eltern zu größtem Dank verpflichtet. Sie haben es mir ermöglicht, den Weg bis hierher zu gehen. Wer weiß, wo ich heute ohne eure Unterstützung stehen würde.