

Aus der Klinik für Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin (CCBF)  
und  
der Humanwissenschaftlichen Fakultät  
Institut für Rehabilitationswissenschaften  
der Universität Potsdam

DISSERTATION

# Berufliche Wiedereingliederung bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Verdacht auf Myokarditis

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mortesa Rasawieh  
aus Neuss

Datum der Promotion: 18.12.2020

## **Vorwort**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Reibis R, Kühl U, Salzwedel A, Rasawieh M, Eichler S, Wegscheider K  
„Return to work in heart failure patients with suspected viral myocarditis“  
SAGE Open Med. 2017; 5: 2050312117744978  
Online publiziert am 12.12.2017

**Inhaltsverzeichnis**

	Seite
Inhaltsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Abstract (Deutsch) [1] .....	1
2 Abstract (Englisch) [1] .....	3
3 Einleitung .....	5
3.1 Definition und Historie .....	7
3.2 Klinik und Verlauf .....	7
3.2.1 Leitsymptom bei Anamnesebeginn .....	9
3.3 Epidemiologie .....	10
3.4 Ätiologie .....	10
3.5 Klinische Verdachtsdiagnose .....	11
3.6 Diagnostik .....	14
3.6.1 Ruhe-EKG .....	14
3.6.2 Transthorakale Echokardiographie .....	16
3.6.3 Labordiagnostik .....	16
3.6.4 Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung .....	17
3.6.5 Endomyokardbiopsie .....	18
3.6.6 Histologische, immunhistologische und molekularbiologische Analyse .....	18
3.6.7 Magnetresonanztomographie .....	22
3.7 Therapie .....	24
3.7.1 Standardtherapie .....	24
3.7.2 Spezifische Therapie .....	24
3.8 Prognose .....	28

3.9	Risikostratifikation .....	28
4	Fragestellung der Arbeit.....	31
5	Patienten und Methodik .....	32
5.1	Studiendesign und Patientenpopulation.....	32
5.2	Parameter des Myokardregisters .....	34
5.2.1	Soziodemographische Merkmale.....	34
5.2.2	Klinische Parameter .....	35
5.2.3	Parameter der nicht-invasiven Diagnostik.....	36
5.2.4	Parameter der invasiven Diagnostik .....	36
5.2.5	Pharmakotherapie .....	37
5.3	Statistik.....	38
6	Ergebnisse .....	39
6.1	Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe.....	39
6.2	Ergebnisse der Population mit vollständigem Datensatz .....	41
6.2.1	Anamnestische, klinische und laborchemische Daten .....	41
6.2.2	Apparative, funktionelle und morphologische Daten.....	43
6.2.3	Klinische Diagnose und Biopsiedaten .....	45
6.2.4	Pharmakotherapie.....	47
6.3	Berufliche Wiedereingliederung .....	48
6.4	Multivariate Analyse .....	49
6.4.1	Gesamtpopulation mit klinischem Verdacht auf Myokarditis.....	49
6.4.2	Subpopulation mit bioptisch gesicherter Myokarditis .....	51
7	Diskussion.....	52
8	Limitationen.....	58
9	Schlussfolgerung .....	61
10	Zusammenfassung .....	62
11	Literaturverzeichnis.....	67

12	Eidesstattliche Versicherung.....	89
13	Anteilerklärung .....	90
14	Lebenslauf .....	91
15	Publikationsliste .....	92
16	Danksagung.....	93

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
<b>Abbildung 1</b>	Diagnostischer Algorhythmus bei Myokarditis <i>nach Michels</i> [243]..... 15
<b>Abbildung 2</b>	Pathogenese der viral-entzündlichen Herzmuskelerkrankung und aus der Biopsiediagnostik resultierende Therapieentscheidungen <i>nach Kühl et al.</i> [4] ..... 26
<b>Abbildung 3</b>	Patientenpopulation im Verlauf der Studie [1] ..... 34
<b>Abbildung 4</b>	Anteil der Patienten ohne berufliche Wiedereingliederung in Abhängigkeit der Arbeitsschwere [1]..... 48
<b>Abbildung 5</b>	Cox-Regression der Prädiktoren für die berufliche Wiedereingliederung bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis [1]..... 50
<b>Abbildung 6</b>	Cox-Regression der Prädiktoren für die berufliche Wiedereingliederung bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis [1] ..... 51
<b>Abbildung 7</b>	Prädiktoren der beruflichen Wiedereingliederung [1] ..... 65

## Tabellenverzeichnis

	Seite
<b>Tabelle 1</b>	Ätiologie der humanen infektiösen und nichtinfektiösen entzündlichen Kardiomyopathie <i>nach Kühl et al. [4]</i> ..... 11
<b>Tabelle 2</b>	Klinische Merkmale und diagnostische Kriterien bei klinischem Verdacht auf Myokarditis <i>nach Caforio et al. [7]</i> ..... 13
<b>Tabelle 3</b>	Klinische Präsentation bei Myokarditis und die korrelierende Ätiologie <i>nach Caforio et al.[7]</i> ..... 21
<b>Tabelle 4</b>	Therapie der verschiedenen Myokarditisformen <i>nach Tschöpe et al. [61]</i> ..... 27
<b>Tabelle 5</b>	Einteilung der Arbeitsschwere <i>nach DRV [178]</i> ..... 35
<b>Tabelle 6</b>	Vergleich des evaluierten und des nicht-evaluierten Patientenkollektivs ..... 40
<b>Tabelle 7</b>	Anamnestische und klinische Daten der Patienten mit vollständigem Datensatz [1]..... 42
<b>Tabelle 8</b>	Laborchemische Daten der Patienten mit vollständigem Datensatz [1,188].. 43
<b>Tabelle 9</b>	Apparative, funktionelle und morphologische Daten der Patienten mit EMB und sozialmedizinischem Datensatz [1,183,184,189,190] ..... 44
<b>Tabelle 10</b>	Klinische Diagnose und Biopsiedaten [1] ..... 46
<b>Tabelle 11</b>	Medikamentöse Therapie bei Entlassung [1] ..... 47

## Abkürzungsverzeichnis

- 6-MGT 6-Minuten Gehstest
- ACCF American College of Cardiology Foundation
- ACS Akutes Koronarsyndrom
- AHA American Heart Association
- AP Angina Pectoris
- ASS Acetylsalicylsäure
- ATG Antithymozytäres Immunglobulin
- ATS American Thoracic Society
- BMI Body Mass Index
- BPM Schläge pro Minute
- BSA Body Surface Area
- CCBF Universitätsmedizin der Charité, Campus Benjamin Franklin
- cDNA komplementäre DNS
- CI Konfidenzintervall
- ciHHV Chromosomal integriertes Humanes Herpesvirus
- CK Creatinkinase
- CK-MB Muscle-Brain type CK
- COPD Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- CRP C-reaktives Protein
- DCM Dilatative Kardiomyopathie
- DCMi Dilatative inflammatorische Kardiomyopathie
- DRV Deutsche Rentenversicherung
- EKG Elektrokardiogramm
- EMB Endomyokardbiopsie
- ERST Erregungsrückbildungsstörungen
- GI Gastrointestinal
- Hb Haemoglobin
- HF Herzfrequenz
- HHV6 A/B Humanes Herpesvirus A/B
- HI Herzinsuffizienz
- HLP Hyperlipoproteinämie
- HPF Hauptgesichtsfeld
- HR Hazard Ratio



- HRQoL Health-Related Quality of Life
- HRST Herzrhythmusstörungen
- HZV Herzzeitvolumen
- ID Identifikationsnummer
- IFN- $\beta$  Interferon-Beta
- KG Körpergewicht
- KHK Koronare Herzkrankheit
- KM Kardiomyopathie
- LA Linker Vorhof
- LSB Linksschenkelblock
- LV Linksventrikulär
- LVEDD Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
- LVEDP Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
- LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- MC-BL Borderline-Myokarditis
- MCa Akute Myokarditis
- MCc Chronische Myokarditis
- MCNo Keine Myokarditis
- MI Myokardinfarkt
- mRNA Messenger Ribonukleinsäure
- MTA Medizinisch-technische Assistentin
- NYHA New York Heart Association
- oAK Orale Antikoagulation
- PHT Plötzlicher Herztod
- PVB19 Parvovirus B19
- PVBKop Intramyokardiale Viruslast bei PVB19 Infektion
- RAD Rechsatrialer Druck
- REFA Rechsauausschuss für Arbeitszeitermittlung
- RISER Registry Information Service on European Residents
- RR Blutdruck
- RRdia Diastolischer Blutdruck
- RRsys Systolischer Blutdruck
- RSB Rechtsschenkelblock
- RTW Berufliche Wiedereingliederung
- RV Rechtsventrikulär
- RVDP diastolischer rechtsventrikulärer Druck

- RVSP systolischer rechtsventrikulärer Druck
- sPAP Systolischer Spitzen-PAP
- SR Sinusrhythmus
- SWE Selbstwahrnehmungserwartung
- TAPSE Tricuspid annular plane systolic excursion
- Trop-T Troponin-T
- VHF Vorhofflimmern

## 1 Abstract (Deutsch) [1]

Der nachfolgende Text entspricht zu mehrheitlichem Anteil der Übersetzung des Abstracts der Arbeit:

Reibis R, Kühl U, Salzwedel A, Rasawieh M, Eichler S, Wegscheider K, Völler H: Return to work in heart failure patients with suspected viral myocarditis - SAGE Open Med. 2017; Online publiziert am 12.12.2017. doi: 10.1177/2050312117744978

*Übersetzung durch den Autor Mortesa Rasawieh*

### Einleitung

Das klinische Bild der systolischen Herzinsuffizienz wird im 3.-5. Lebensjahrzehnt prävalierend durch eine virale Myokarditis verursacht [2]. Bislang konnte diesen Patienten keine evidenzbasierte Empfehlung zur Aufnahme körperlicher Aktivität und somit zur beruflichen Wiedereingliederung (RTW) ausgesprochen werden [3]. Inzwischen ist aufgrund immunhistologischer und molekularbiologischer Diagnostik eine definitive Klassifizierung der Myokarditiden mit konsekutiver Differentialtherapie möglich [4]. Ungeklärt ist jedoch, ob diese Erkenntnisse Einfluss auf die RTW haben und somit der Endomyokardbiopsie (EMB) eine eigenständige prädiktive sozialmedizinische Bedeutung zukommt.

### Patienten und Methodik

In den Jahren 2005-2012 wurde bei 1.153 Patienten im berufsfähigen Alter mit Verdacht auf Myokarditis monozentrisch eine Myokardbiopsie durchgeführt [1]. Neben soziodemographischen und klinischen Variablen wurden eine kardiale nichtinvasive (Ruhe-, Belastungs-EKG, Dopplerechokardiographie) und invasive (Rechts- und Linksherzkatheter) Funktionsdiagnostik sowie eine qualitative Virusdiagnostik und Immunhistologie durchgeführt [1]. Bei vorliegendem Einverständnis wurden die Variablen mit den sozialmedizinischen Daten des zuständigen Rentenversicherungsträgers (Tage sozialversicherungspflichtiger Beschäftigung, Berentung) zusammengeführt und mittels Cox-Regression analysiert [1].

### Ergebnisse

Insgesamt wurden 391 Patienten ( $48.9 \pm 12.4$  Jahre, 66.2% männlich) mit positiver Antwort evaluiert. In 220 Fällen ergab sich dabei ein verwertbarer Datensatz [1]. Lediglich das Alter (48.9 vs. 45.7 Jahre) und der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus (13.7% vs. 9.0%) sowie mit leicht bis mittelschwerer Arbeit (13.0% vs. 7.7%) waren im Vergleich zur nichtevaluierten Kontrollgruppe (n = 757) signifikant different [1]. In 1.8% lag eine akute Myokarditis, in 24.5% eine Borderline-Myokarditis und in 21.4% eine dilatative Kardiomyopathie vor [1]. Bei 51.4%

konnten keine Myokarditis-assoziierten Veränderungen objektiviert werden [1]. Ein Virusnachweis gelang bei drei Viertel der Patienten (Parvovirus 54.2%, andere/Mischinfektionen 16.7%) [1]. Die mittlere LVEF betrug  $47.1 \pm 18.6\%$  [1]. Im Mittel gelang die RTW nach  $168.8 \pm 347.7$  Tagen (nach 6, 12 und 24 Monaten bei 61.3%, 72.2% bzw. 76.4%) [1]. In der multivariaten Regressionsanalyse waren lediglich das Alter (pro 10 Jahre, HR 1.27, 95% CI 1.10-1.46,  $p = 0.001$ ) sowie die LVEF (pro 5% Zunahme, HR 1.07, 95% CI 1.03 – 1.12,  $p = 0.002$ ) mit signifikant höherer, die berufliche Arbeitsschwere (schwer vs. leicht, HR 0.58; 95% CI 0.34-0.99,  $p < 0,049$ ) mit geringerer Wahrscheinlichkeit der RTW assoziiert (s. Abb. 1) [1].

## **Diskussion**

Im Vergleich zu etablierten Faktoren, wie Alter, LVEF sowie Arbeitsschwere leistet die EMB bei Verdacht auf Myokarditis keinen unabhängigen Beitrag zur Einschätzung der RTW [1]. Obwohl zur Diagnosesicherung und differentialtherapeutischer Entscheidung zweifelsfrei indiziert, ist der Nutzen der EMB aus sozialmedizinischer Sicht limitiert [1].

## **Schlussfolgerung**

Bei Verdacht auf Myokarditis bleibt die Empfehlung zur Aufnahme der beruflichen Tätigkeit eine an klinischen Gesichtspunkten orientierte Einzelfallentscheidung [1].

## 2 Abstract (Englisch) [1]

Der nachfolgende Text entspricht zu mehrheitlichem Anteil dem Abstract der Arbeit:

Reibis R, Kühl U, Salzwedel A, Rasawieh M, Eichler S, Wegscheider K, Völler H: Return to work in heart failure patients with suspected viral myocarditis - SAGE Open Med. 2017; Online publiziert am 12.12.2017. doi: 10.1177/2050312117744978

### Background

The clinical presentation of systolic heart failure between the third and fifth decade of life is predominantly caused by viral myocarditis [2]. Thus far no evidence-based recommendations for reuptake of physical activity or for professional reintegration could be made for these patients [3]. To establish the diagnosis in patients with suspected myocarditis „endomyocardial biopsy (EMB) is still considered as the gold standard“ [1]. Immunohistological and molecular pathological analysis now allows the definitive classification of myocarditis and consecutively the administration of a differential therapy [4]. „In our research we aimed to evaluate the impact of bioptic findings on prediction of successful return to work (RTW).“ [1]

### Methods

Between 2005 and 2012 an EMB was performed in 1153 patients under the age of 65, „who were hospitalized due to symptoms of left heart failure and on suspicion of myocarditis“ [1]. Besides clinical, laboratory and sociodemographic data, noninvasive and invasive cardiac variables including parameters derived from EMB were collected, linked with RTW information „from the German statutory pension insurances and subsequently analyzed by Cox regression“ [1].

### Results

In total 391 patients ( $48.9 \pm 12.4$  years, 66.2% male) with positive response were evaluated, of which 220 patients ultimately had a complete and utilisable set of clinical and socio-medical data. „Three quarters of patients were virus-positive (54.2% parvovirus B19, other or mixed infection 16.7%). Mean invasive left ventricular ejection fraction (LVEF) was  $47.1\% \pm 18.6\%$  (LVEF <45% in 46.3%). RTW was achieved after a mean interval of  $168.8 \pm 347.7$  days (after 6, 12, and 24 months in 61.3%, 72.2%, and 76.4%). In multivariate regression analysis only age (per 10 years, HR 1.27; 95% CI, 1.10–1.46;  $p = 0.001$ ) and LVEF (per 5% increase, HR 1.07; 95% CI 1.03–1.12;  $p = 0.002$ ) were associated with a higher probability of RTW“ [1], whereas elevated work intensity (heavy vs light, HR 0.58; 95% CI, 0.34–0.99;  $p < 0.049$ ) reduced the likeliness of a professional reintegration (see Abb. 2). „None of the

endomyocardial biopsy–derived parameters were significantly associated with return to work“ [1], neither for suspected nor for biopsy-proven myocarditis.

### **Conclusion**

„Added to established predictors, like age, LVEF and work intensity bioptic data demonstrated no additional impact on the return to work probability. Thus, socio-medical evaluation of patients with suspected myocarditis furthermore remains an individually oriented process based primarily on clinical and functional parameters“ [1].

### 3 Einleitung

Das klinische Bild der systolischen Herzinsuffizienz wird in Europa im 3.-5. Lebensjahrzehnt prävalierend durch eine viral induzierte Myokarditis verursacht [2]. Eine Myokarditis ist als herdförmig oder diffus ausbreitende, akute oder chronisch rezidivierende Entzündung des Myokards sowohl infektiöser als auch nicht-infektiöser Ätiologie mit polymorphem Krankheitsbild definiert [5]. Histologisch ist gemäß den sogenannten Dallas-Kriterien eine Myokarditis durch lymphozytäre Zellinfiltrate und nicht-ischämisch bedingte Nekrosen von Myozyten gekennzeichnet [2,6–8].

Häufig verläuft eine Myokarditis als Begleiterkrankung bei Virusinfekten zwar klinisch inapparent, kann aber auch durch langwierige Krankheitsverläufe geprägt sein [9–11]. Wenn im klinischen Alltag neu auftretende unklare Herzrhythmusstörungen, linkventrikuläre Kinetikstörungen oder fluktuierende EKG-Veränderungen mit einer zuvor nicht bestehenden Kardiomyopathie einhergehen, eingeschränkte Belastbarkeit, generelle Schlaptheit, Angina Pectoris (AP) oder Dyspnoe beklagt werden und es sich um einen vergleichsweise jungen Patienten mit geringem kardiovaskulären Risikoprofil handelt, ist die Myokarditis stets eine wichtige Differentialdiagnose [12]. Aufgrund der heterogenen und teilweise unspezifischen Manifestation ist die Diagnosefindung und die Abgrenzung von anderen Krankheitsbildern wie beispielsweise einem Myokardinfarkt, zunächst oft schwierig [13–15]. Die Diagnostik beruht heute auf einem integrativen, meist jedoch uneinheitlichen Ansatz aus initialen klinischen Tests wie Anamnese, klinischer Untersuchung, Labor, EKG, Echokardiographie und MRT. Diese Verfahren können im klinischen Kontext aber nur richtungsweisende Hinweise liefern, da die meist unspezifischen Befunde nicht eindeutig auf eine Myokarditis hinweisen [16]. Zwar können so möglicherweise andere Erkrankungen mit jeweils vergleichbarer Symptomatik abgegrenzt werden, inzwischen ist aufgrund histologischer, immunhistologischer und molekularbiologischer Diagnostik jedoch eine definitive Klassifizierung der Myokarditiden möglich [5,17,18]. Hierdurch können sowohl unterschiedliche Ätiologien der Myokarditis erkannt als auch prognostisch gefährdete Patienten mit progredienter, potenziell rhythmogen bedeutsamer Herzinsuffizienz identifiziert und einer spezifischen Differenzialtherapie zugeführt werden [5,18–24]. Da durch Etablierung der kardialen MRT mittlerweile entzündliche Veränderungen des Myokards auf struktureller Ebene detektiert werden und es so möglich ist, einen relativ sicheren Verdacht auf eine Myokarditis zu begründen, mag eine nicht-invasive Diagnostik besonders auch im Hinblick auf die hohe Spontanheilungsrate rückblickend gerechtfertigt sein [9]. Nichtsdestotrotz wird als Grundlage einer kausalen Therapie die Endomyokardbiopsie (EMB) bei der Diagnosefindung einer Myokarditis immer noch als Goldstandard angesehen und sollte gemäß Empfehlung der europäischen und

amerikanischen Fachgesellschaften möglichst frühzeitig durchgeführt werden, wenn andere Differentialdiagnosen, wie eine KHK oder Klappenvitien, ausgeschlossen wurden [19,25].

Meist heilt eine Myokarditis spontan aus, dennoch sind körperlich aktive Menschen einem höheren Risiko für kardiale Ereignisse ausgesetzt [7,26,27]. Bei unzureichender Schonung ist eine Myokarditis häufig verantwortlich für den plötzlichen Herztod junger und insbesondere körperlich aktiver Menschen [7,27–31]. Obwohl bislang nur wenige empirische, nicht-randomisierte Daten und keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Wiederaufnahme körperlicher Arbeit bei Myokarditis existieren, raten die kardiologischen Fachgesellschaften gemäß aktuellem Konsens generell zur körperlichen Schonung über 3 bis 6 Monate [7,32–34]. Da es vorwiegend junge, berufstätige Erwachsene sind, die an einer Myokarditis erkranken, kommt es daher häufig zur Unterbrechung der Erwerbsbiographie. Bislang ist jedoch nicht geklärt, ob die immunhistologischen und molekularpathologischen Erkenntnisse der EMB einen unabhängigen Beitrag zur prädiktiven Einschätzung der beruflichen Wiedereingliederung leisten.



### 3.1 Definition und Historie

Die „Entzündung des Myokards“ als pathologische Definition der Myokarditis ist keine einheitliche Entität. Unter dem Begriff lassen sich zahlreiche unterschiedliche Formen der Herzmuskelentzündung zusammenfassen. Die Geschichte des 1837 eingeführten Begriffs ist ein anschaulicher Beleg für den medizinischen Wandel des letzten Jahrhunderts, der in enger Korrelation mit den voranschreitenden diagnostischen Möglichkeiten steht [35]. Bis in die ersten Jahrzehnte des 19. Jahrhunderts kannte man lediglich die chronische Myokarditis als entzündliche Erkrankung des Herzmuskels [36]. Im Laufe der zwanziger und dreißiger Jahre gewann schließlich auch die Diagnose der „akuten Myokarditis“ in der Klinik an Gewicht [37].

Nachdem durch Einführung neuer Untersuchungstechniken Störungen der kontraktile Funktion sehr viel besser differenziert werden konnten, blieb jedoch eine Gruppe von Myokarderkrankungen übrig, deren Ätiologie keine Zuordnung zu bekannten pathogenetischen Mechanismen erkennen ließ [38]. Im Jahr 1957 wurde hierfür der Begriff „primäre Kardiomyopathie“ geprägt. Die Einteilung der World Health Organization (WHO) von 1980 erweiterte anhand ätiologischer, morphologischer und funktioneller Kriterien die Definition auf „Herzmuskelerkrankungen unbekannter Ursache“. Die 1995 veröffentlichte WHO-Klassifikation definierte eine Myokarditis schließlich als eine durch histologische, immunologische und immunohistochemische Kriterien diagnostizierte "Herzmuskelerkrankung, die zur Fehlfunktion des Herzens führt" [5].

Die aktuellste Leitlinie zur Diagnosefindung beruht weiterhin auf den 1987 veröffentlichten Dallas-Kriterien [39], welche seit Einführung der endokardialen Biopsie die histologische Diagnose in vivo ermöglicht und noch heute die gültige histopathologische Klassifikation zur Charakterisierung einer aktiven, fortlaufenden, abheilenden oder ausgeheilten Myokarditis darstellt [39]. In Anlehnung an die Dallas-Kriterien wurden wiederholt neue Empfehlungen zur histopathologischen Klassifikation einer Myokarditis veröffentlicht, zuletzt die ISFC Klassifikation von 1998, welche sich jedoch nicht vollständig durchgesetzt haben.

### 3.2 Klinik und Verlauf

Trotz des wissenschaftlichen Fortschritts und der sich erweiternden diagnostischen Verfahren stellt die Verdachtsdiagnose Myokarditis angesichts einer höchst vielfältigen klinischen Variabilität den Arzt in der täglichen Praxis weiterhin vor eine große Herausforderung. Patienten mit Myokarditis stellen sich dabei oft mit unspezifischen Symptomen vor, die zunächst nicht als kardial bedingt eingestuft werden. Häufig geht eine Infektion der oberen Atemwege oder des Gastrointestinaltraktes voraus. Bei über der Hälfte (60%) der Patienten bestand vor Anamnesebeginn ein grippaler Infekt [15]. Das klinische Bild reicht von plötzlich

einsetzender AP über Kurzatmigkeit und Arrhythmien bis hin zu fulminantem Herzversagen. Neu aufgetretene oder persistierende Belastungsdyspnoe nach einem bereits abgeklungenen Infekt, Palpitationen, AP, Fieber, generelles Unwohlsein, Müdigkeit oder eine sich akut entwickelnde Einschränkung der Leistungsfähigkeit sind jedoch letztlich meist die Symptome, die den Patienten zum Kardiologen führen und eine Herzbeteiligung in Betracht ziehen lassen.

Das individuelle Ausmaß der Erkrankung ist durch klinisch unterschiedliche, zum Teil jedoch auch langwierige Krankheitsverläufe gekennzeichnet [9–11]. Besonders „der langfristige Verlauf hängt dabei vom auslösenden Erreger, dem Ausmaß und der Art der Entzündung sowie vom initial entstandenen Myokardschaden ab“ [4] und kann letztlich in drei Stadien eingeteilt werden. Die erste Phase ist von einer myokardialen Schädigung geprägt [40] und kann durch zwei Mechanismen verursacht werden. Einerseits durch unmittelbaren Untergang der Myozyten, bedingt durch eine intrazelluläre Virusreplikation [41], andererseits durch zytotoxische Auswirkungen der humoralen und zellulären Immunantwort [42]. In letzterem Fall zerstören beispielsweise zytotoxische T-Lymphozyten (CD4+ und CD8+) virusinfizierte Myozyten und leiten durch Perforine den Zelluntergang ein [43]. Während dieser meist asymptomatischen Phase ist die Immunantwort limitiert und der anfängliche Schaden kann ausheilen. In 5-10% der Fälle führt eine unkontrollierte Reaktion des Immunsystems jedoch zu einem fulminanten Verlauf mit akutem Herzversagen [15, 44]. Auslöser einer Chronifizierung sind möglicherweise autoimmunologische Mechanismen, bei denen der infektiöse Erreger nicht rechtzeitig durch das Immunsystem eliminiert werden kann [4,45]. Viruspersistenz [44] oder molekulare Mimikry [46] können dabei zu fortlaufender Aktivität des Immunsystems führen und so bei einigen Patienten eine zweite Phase der Erkrankung bedingen, welche durch progrediente Schädigung des Myokards meist mit Beschwerden einer Herzinsuffizienz einhergeht und letztlich eine chronische Verschlechterung der Krankheitssymptome zur Folge hat [45]. Kardiales Remodeling führt in der dritten Phase schließlich zur Ausbildung einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) und so häufig zu einer weiteren Zunahme der Symptome [40,49]. Ob hierfür die anfängliche Infektion mit dem Virus [47] oder eher dessen Persistenz [48] verantwortlich ist steht, weiterhin zur Diskussion.

Während sich ein Großteil der Patienten klinisch und hämodynamisch verbessert, entwickeln circa ein Drittel der Patienten mit Myokarditis innerhalb von Monaten oder Jahren eine Störung der linksventrikulären Pumpfunktion mit Ausbildung einer chronischen Herzinsuffizienz [14,51]. Bei 9% aller Patienten mit chronisch progredientem Verlauf führt die Erkrankung durch irreversible Myokardschäden schließlich zur Ausbildung einer postinfektiösen DCM [20,52,53].

### 3.2.1 Leitsymptom bei Anamnesebeginn

Obwohl die Anamnese einen wichtigen Baustein in der Diagnostik der Myokarditis darstellt, sind die von den Patienten beklagten Leitsymptome bei Anamnesebeginn meist unspezifisch und entwickeln sich teilweise auch nur graduell. Oft verläuft eine Myokarditis subakut und geht allenfalls mit allgemeiner körperlicher Abgeschlagenheit, Leistungsminderung oder Müdigkeit einher. Besonders in den Wintermonaten ist es daher aufgrund der hohen Prävalenz grippaler oder gastrointestinaler Infekte schwierig, jene Patienten zu identifizieren, bei denen sich zusätzlich der Verdacht auf Myokarditis ergibt. Die Verdachtsdiagnose leitet sich dann meist aus weiteren Bausteinen der Basisdiagnostik ab. Trotz der Schwierigkeit, pathognomonische Beschwerden einer Myokarditis zu definieren, existieren einige Leitsymptome, die besonders bei ansonsten vollkommener Gesundheit bzw. Abwesenheit kardiovaskulärer Risikofaktoren auf eine myokardiale Entzündung hindeuten können. Neu auftretende Dyspnoe ohne anderweitig zu eruiender Genese ist hierbei besonders hervorzuheben und tritt in ca. 70% der Fälle auf [15,54]; meist als Ausdruck einer begleitenden und ähnlich häufig vorkommenden Herzinsuffizienz [15]. Daher ist bei Untersuchung besonders auf kardiopulmonale Dekompensationszeichen zu achten. Neben Atemnot können dies auch feuchte Rasselgeräusche über der Lunge, periphere Ödeme oder eine obere Einflusstauung sein. Eine akute Myokarditis kann außerdem das klinische Bild eines akuten Koronarsyndroms mit typischen linksthorakalen Brustschmerzen einschließlich CK, CK-MB und Troponin-Erhöhung vortäuschen. Die klinische Abgrenzung gestaltet sich dabei schwierig [13,55,56]. 10-32% der Patienten leiden bei Myokarditis an Angina-Pectoris-Symptomatik [15,54,56]. Sowohl ein koronarer Vasospasmus im Rahmen einer peri-myokardialen Mitreaktion [57], als auch eine durch hohe enddiastolische Drücke bedingte subendokardiale Ischämie kann hierfür verantwortlich sein [58]. Besonders das Parvovirus B19 (PVB19) wird aufgrund seiner speziellen Neigung, Endothelzellen zu infizieren, mit dem Auftreten von Brustschmerzen assoziiert [55,57,59–61]. Durch Störung der kardialen Erregungsausbreitung verursacht eine Myokarditis bei 5-18% der Patienten Herzrhythmusstörungen [54,56]. Überwiegend imponiert zwar eine infektbedingte Sinustachykardie, ebenso können jedoch auch supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien sowie Reizleitungsstörungen auftreten [54,56,62,63]. Eine durch höhergradige Herzrhythmusstörungen verursachte Reduktion des Herzzeitvolumens kann wiederum zu zerebraler Minderperfusion führen und hierdurch Bewusstseinsstörungen bis hin zu Synkopen auslösen [15, 64] sowie in glücklicherweise nur seltenen Fällen einen plötzlichen Herztod (PHT) bedingen [15].

### 3.3 Epidemiologie

Als Begleiterkrankung bei Virusinfektion verläuft eine Myokarditis häufig klinisch inapparent oder allenfalls mild, nur wenige Patienten werden stationär behandelt [9–11]. Es muss daher von einer hohen Zahl unentdeckter Krankheitsfälle ausgegangen werden [65], so dass die tatsächliche Inzidenz nur schwer abzuschätzen ist und letztlich ungeklärt bleibt. Eine schwedische Studie konnte durch Autopsien eine nach Dallas-Kriterien definierte Myokarditis bei 1% der Verstorbenen diagnostizieren [66]. Bei Patienten mit chronischer DCM und therapierefraktärer Herzinsuffizienz-Symptomatik lässt sich in bis zu 40 % der Fälle eine nach immunohistologischen Kriterien definierte Myokarditis nachweisen [67]. In den westlichen Industrieländern manifestieren sich über die Hälfte (52%) der viralen Myokarditiden im Alter von 20 bis 39 Jahren mit erhöhter Prävalenz bei Männern [68,69]. Aktuelle Daten aus prospektiven Post-Mortem-Analysen machen eine Myokarditis für 8,6 – 12% aller plötzlichen Herztodesfälle junger Erwachsener verantwortlich [70,71].

### 3.4 Ätiologie

Die potenziellen Ursachen einer Myokarditis umfassen ein breites Spektrum und sind zwar meist infektiöser Genese, können jedoch auch nicht infektiösen Ursprungs sein (s. Abb. 1). In westlichen Industrieländern scheinen eher kardiotope Viren, in Entwicklungsländern oftmals auch Parasiten oder Bakterien Auslöser zu sein [4,54,72]. Ebenso sind toxische Substanzen, wie Zytostatika, Alkohol und Drogen (z.B. Kokain) potenzielle Auslöser einer Myokarditis [4, 72–74]. Doch auch medikamentenbedingte Unverträglichkeitsreaktionen durch Antibiotika (Penicillin, Sulfonamide oder Cephalosporine), trizyklische Antidepressiva (Amitryptillin), atypische Neuroleptika (Clozapin) oder Antirheumatika können eine myokardiale Inflammation zur Folge haben [72,75]. In manchen Fällen können sogar Systemerkrankungen wie Sarkoidose oder systemischer Lupus erythematodes, zugrunde liegen.

Zu den kardiotropen Viren zählen unter anderem Enteroviren, Adenoviren, Erythroviren als auch Herpes-Viren [24,54,76–80]. Besonders häufig lassen sich endomyokard-biopsisch dabei Parvovirus B19 (PVB19) [81,82] und das Humane Herpesvirus Typ 6 (HHV6) nachweisen [74,83]. Es wird angenommen, dass bei systemischen Virusinfekten in ca. 1 % und bei besonders kardiotropen Viren (z.B. Coxsackie B) sogar in bis zu 4 % der Fälle eine Beteiligung des Myokards vorliegt [56]. Aufgrund der mittlerweile verfügbaren immunhistologischen und molekularbiologischen Diagnostik sind neben den oben genannten exogenen Auslösern auch endogene (genetische, strukturelle, immunologische) Determinanten bekannt [84].

**Tabelle 1** Ätiologie der humanen infektiösen und nichtinfektiösen entzündlichen Kardiomyopathie *nach Kühl et al. [4]*

<p><b>Virusinfektion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adenoviren</li> <li>- Enteroviren (Coxsackie A/B Echo)</li> <li>- Cytomegalievirus</li> <li>- Erythroviren (<i>Parvovirus B19</i>)</li> <li>- Herpesviren (<i>HHV Typ 6</i>)</li> <li>- Influenza A/B</li> <li>- HIV</li> <li>- Hepatitisvirus C</li> <li>- Poliovirus</li> <li>- Varizellen-Zoster</li> <li>- Arboviren</li> <li>- Mischinfektion</li> </ul> <p><b>(Auto-)Immunaktivierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- postinfektiös</li> <li>- Grippeimpfung</li> <li>- SLE (syst. Lupus erythematoses)</li> <li>- Sarkoidose</li> <li>- Sjögren-Syndrom</li> <li>- Churg-Strauss-Syndrom</li> <li>- Wegener Granulomatose</li> <li>- Takayasu-Arteriitis</li> <li>- entzündliche Darmerkrankungen</li> <li>- Riesenzellmyokarditis</li> </ul>	<p><b>Bakterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mykobakterien</li> <li>- Chlamydien</li> <li>- Streptokokken</li> <li>- Mykoplasmen</li> <li>- Legionellen</li> <li>- Salmonellen</li> <li>- Rickettsien</li> <li>- Corynebakterien</li> <li>- Borrelien</li> </ul> <p><b>Protozoen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trypanosoma cruzi</li> <li>- Toxoplasma gondii</li> <li>- Trichinen</li> <li>- Echinokokken</li> </ul> <p><b>Toxine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anthrazycline</li> <li>- Katecholamine</li> <li>- Zytokine</li> <li>- Kokain</li> <li>- Alkohol</li> <li>- Chemotherapeutika</li> </ul>	<p><b>Allergisch/hypersensitiv</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Penicillin</li> <li>- Trizyklische Antidepressiva</li> <li>- Clozapine</li> <li>- Antirheumatika</li> <li>- Sulfonamide</li> <li>- Cephalosporine</li> </ul> <p><b>Physikalische Noxen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arsen</li> <li>- Lithium</li> <li>- Bestrahlung</li> <li>- Hypothermie</li> <li>- Hitzschlag</li> </ul> <p><b>Parasiten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schistosomiasis</li> <li>- Larva migrans</li> </ul> <p><b>Pilze</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspergillus</li> <li>- Candida</li> <li>- Cryptokokkus</li> <li>- Histoplasmodien</li> </ul>
---	--	--

### 3.5 Klinische Verdachtsdiagnose

Obwohl pathognomonischen Symptome fehlen und keine ausreichend sensitive, nicht-invasive Diagnostik zur Sicherung der Diagnose existieren, kann durch Anwendung definierter diagnostischer Kriterien das klinische Bild Anhalt für eine Myokarditis geben und anhand der Präsentation zwischen fulminanter, akuter oder chronischer Form unterschieden werden. Bei einer akuten Myokarditis treten Symptome einer Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen innerhalb von drei oder weniger Monaten auf, während bei der

chronischen Form derartige Beschwerden erst nach einer Zeitspanne von mehr als drei Monaten dominieren [19]. Schließlich führt ein kardiales Remodeling im Verlauf der Erkrankung zur Ausbildung einer DCM [85–88]. Eine derart manifeste kardiale Funktionsstörung auf dem Boden einer chronischen Myokarditis wird nach der WHO-Klassifikation auch als inflammatorische Kardiomyopathie bezeichnet [5].

Entsprechend der Empfehlungen des ESC kann eine Myokarditis bei Patienten vermutet werden, die eines oder mehrere der klinischen Symptome aus Tabelle 2 präsentieren und gleichzeitig eines oder mehrere der in Tabelle 2 aufgeführten diagnostischen Kriterien erfüllen. Aber auch bei asymptomatischen Patienten ist eine Myokarditis in Erwägung zu ziehen, sofern zwei oder mehrere diagnostische Kriterien unterschiedlicher Kategorien aus Tabelle 2 erfüllt werden [7]. Ergänzende Merkmale, die die Verdachtsdiagnose einer Myokarditis dabei untermauern, beinhalten:

- Fieber  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  bei Vorstellung oder in den folgenden 30 Tagen mit oder ohne Anzeichen eines respiratorischen oder gastrointestinalen Infekts [7]
- Peripartale Periode [7]
- Der klinische Verdacht oder die gesicherte Diagnose einer Myokarditis in der Vorgeschichte [7]
- Allergisches Asthma in der eigenen oder der Familienanamnese, andere Allergien, extrakardiale Autoimmunerkrankungen, DCM oder Myokarditis in der Familienanamnese [7]

**Tabelle 2** Klinische Merkmale und diagnostische Kriterien bei klinischem Verdacht auf Myokarditis *nach Caforio et al.* [7]

<b>Klinische Merkmale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akuter Thoraxschmerz               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perikarditisch oder pseudo-ischämisch</li> </ul> </li> <li>- Neuauftreten / akute Verschlechterung (<u>Tage bis 3 Monate</u>) oder</li> <li>- Subakute Manifestation / chronische Verschlechterung (<u>&gt;3 Monate</u>) von:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe in Ruhe/bei Belastung</li> <li>• Abgeschlagenheit</li> <li>• Mit/ohne Zeichen einer LH- und/oder RH-HI</li> </ul> </li> <li>- Palpitationen, unerklärliche HRST, Synkope und/oder PHT</li> <li>- Kardiogener Schock unklarer Genese</li> </ul>
<b>Diagnostische Kriterien</b>	<p>I. Neue EKG/Langzeit-EKG/Spiroergometrie Abnormitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AV-Block I° - III°, Schenkelblock, Sinusarrest</li> <li>• ST-Strecken/T-Wellen Veränderung (ST-Hebung, T-Welleninversion)</li> <li>• VHF, VT, KF Asystolie</li> <li>• R-Zacken Verlust, intraventrikuläre Leitungsverzögerung (verbreiteter QRS-Komplex), abnormale Q-Zacken, Niedervoltage</li> <li>• häufige Extrasystolen, SVT</li> </ul> <hr/> <p>II. Myokardnekrose-Marker</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhtes Troponin T/I</li> </ul> <hr/> <p>III. Funktionsstörung oder strukturelle Abnormitäten in kardialer Bildgebung (Echo/Koro/cMRT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue oder ansonsten unerklärliche Strukturveränderung und Funktionsstörung des linken und/oder rechten Ventrikels (einschließlich Zufallsbefund bei asymptomatischen Patienten)</li> <li>• Regionale Wandbewegungsstörung oder globale systolische/diastolische Dysfunktion mit/ohne           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ventrikulärer Dilatation</li> <li>○ Wandverdickung</li> <li>○ Perikarderguss</li> <li>○ endokavitären Thromben</li> </ul> </li> </ul> <hr/> <p>IV. MRT-gestützte myokardiale Gewebecharakterisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ödeme und/oder</li> <li>• LGE mit typischem myokarditischem Verteilungsmuster</li> </ul>
<b><u>Klinischer Verdacht auf Myokarditis</u> (je mehr Kriterien erfüllt werden, desto höhergradig der Verdacht)</b>	
<p>≥1 klinische Merkmale und ≥1 diagnostische Kriterien in Abwesenheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einer angiographisch nachweisbaren KHK (Koronarstenose ≥50%)</li> <li>• bekannter, vorbestehender kardiovaskulären Erkrankung</li> <li>• einer extrakardiovaskulären Erkrankung, die das Syndrom erklären könnten (z.B. Klappenvitien, angeborener Herzfehler, Hyperthyreose, etc.)</li> </ul>	<p>≥ 2 diagnostische Kriterien unterschiedlicher Kategorien (I. – IV.) bei asymptomatischen Patienten</p>

### 3.6 Diagnostik

Die sachgerechte Aufarbeitung zur Diagnosefindung einer Myokarditis sollte laut der European Society of Cardiology- (ESC-) Arbeitsgruppe zu myokardialen und perikardialen Erkrankungen stets eine sorgsame Beurteilung klinischer Symptome, die Erfassung eines Linksschenkelblocks (LSB) oder neuer höhergradiger Herzrhythmusstörungen im EKG und die Auskultation des Herzens beinhalten [7] (s. Abb. 1). Labordiagnostische Untersuchungen sollten kardiale Biomarker, wie NT-pro BNP zur Diagnostik einer Herzinsuffizienz, kardiale Nekrosemarker Troponin I oder T und den Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) enthalten [7]. Als Teil der nicht-invasiven Bildgebung kann die Echokardiographie auf eine kardiale Entzündung hindeuten, wenn symptomatische Patienten regionale oder globale Wandbewegungsstörungen präsentieren, ein LSB fehlt und eine koronare Herzerkrankung (KHK) ausgeschlossen wurde [89–91]. Ein kleiner Perikarderguss erhärtet dabei den Verdacht [89]. Ein late gadolinium enhancement (LGE) in der Magnetresonanztomographie des Herzens (Kardio-MRT) gibt gemäß Lake-Louis-Kriterien Rückschluss auf Inflammation oder eine postmyokarditische Läsion [7,92–94]. Hinsichtlich der ätiologischen Aufarbeitung ersetzt die nicht-invasive Diagnostik jedoch letztlich nicht die EMB [4].

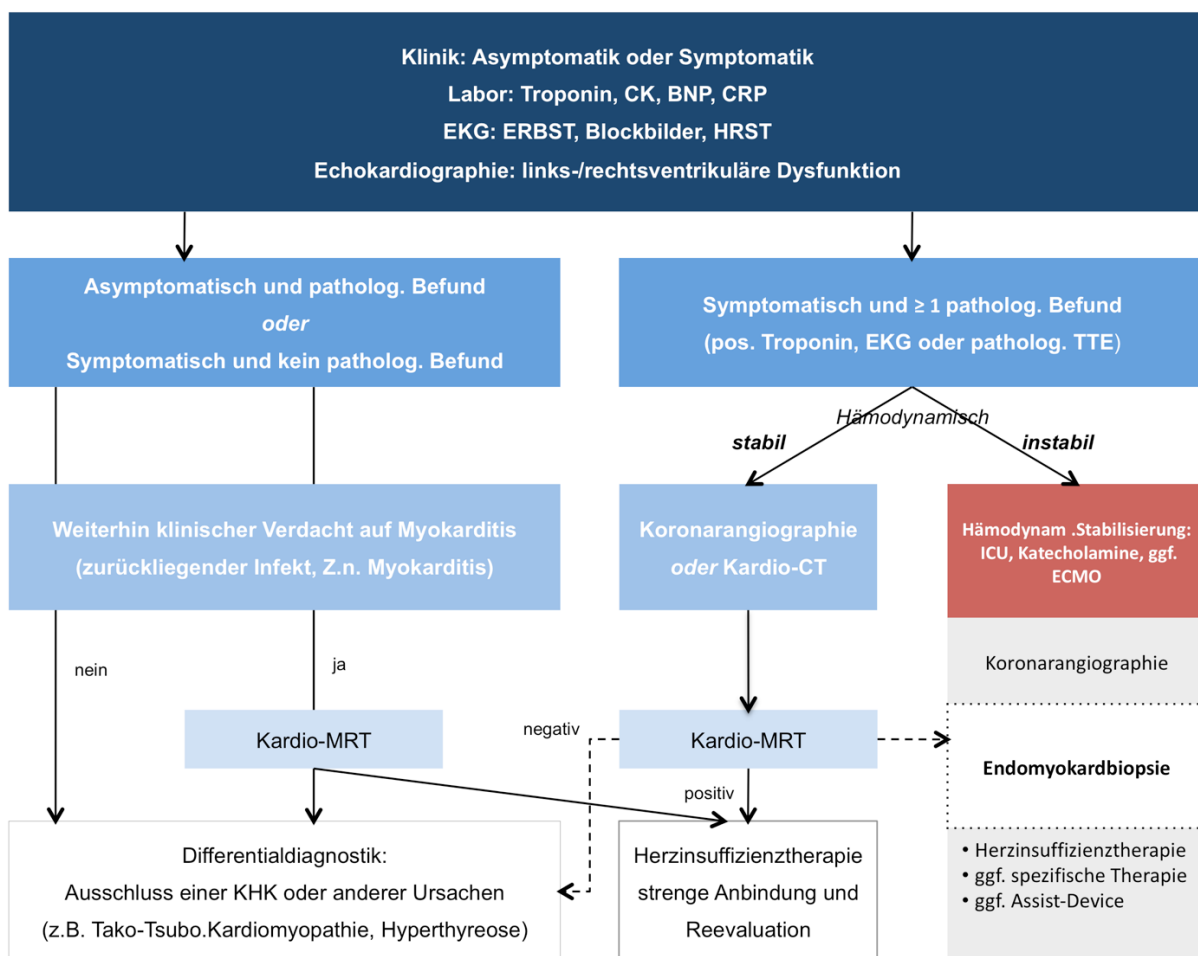
#### 3.6.1 Ruhe-EKG

Zwar lassen sich bei den meisten Patienten (96%) mit bioptisch gesicherter Myokarditis elektrokardiographische Abnormitäten nachweisen, jedoch schließt ein normales EKG eine Myokarditis nicht grundsätzlich aus [95]. Durch Beeinträchtigung der kardialen Erregungsausbreitung sind bei Myokarditis neben Reizleitungsstörungen Veränderungen von Kammerkomplex und Endstrecke sowie Arrhythmien aller Art möglich. Infarkttypische EKG-Bilder mit ST-Streckenhebungen in mehreren Ableitungen ohne reziproke ST-Senkung oder T-Wellen-Negativierungen treten bei 50% der Patienten besonders im akuten Stadium auf und sind daher meist nur während der ersten Wochen nachweisbar [96]. Bei fulminanter Myokarditis können zusätzlich eine verzögerte R-Progression oder pathologische Q-Zacken hinzukommen. Doch auch ST-Streckensenkungen sind in einigen Fällen (18%) zu beobachten [13,14,62]. Neben Erregungsrückbildungsstörungen (ERST) ist ein höhergradiger AV-Block relativ häufig (70%) und ebenfalls meist passager [62,63]. Ein LSB hingegen bleibt oft über Monate bestehen und lässt besonders bei Einhergehen mit supraventrikulären Rhythmusstörungen und dilatierten Vorhöfen einen längeren Krankheitsverlauf vermuten [62,96]. Das Auftreten eines LSB korreliert dabei mit dem linksventrikulär bestehenden Myokardschaden und ist daher als prognostisch ungünstig im Hinblick auf einen plötzlichen Herztod zu werten [62]. Neben Vorhofflattern oder -flimmern als Rhythmusstörung mit der höchsten Prävalenz können auch ventrikuläre Arrhythmien auftreten und wertvolle Hinweise



auf eine Myokarditis liefern [62,63,97]. Nicht selten sind Arrhythmien das alleinige Symptom bei akuter oder chronischer Myokarditis [98]. Verantwortliche Faktoren für die erhöhte Prävalenz von Herzrhythmusstörungen sind vorrangig entzündlich bedingte Struktur- und Gefäßveränderungen. Einerseits können inflammatorische Prozesse unmittelbar zu Fluktuationen im Membranpotential führen, andererseits begünstigen Fibrose, Narbenbildung sowie sekundäre Hypertrophie und Atrophie eine ektopische Reizbildung und kreisende Erregungen (Re-entry) als Resultat einer inhomogenen Erregungsleitung [99].

**Abbildung 1** Diagnostischer Algorithmus bei Myokarditis *nach Michels* [243]



CK: Creatinkinase; BNP: N-terminales pro B-natriuretisches Peptid; CRP: C-reaktives Protein; ERBST: Erregungsrückbildungsstörungen; HRST: Herzrhythmusstörungen; EKG: Elektrokardiogramm; TTE: Transthorakale Echokardiographie; CT: Computertomographie; MRT: Magnetresonanztomographie; ICU: Intensivstation; ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung

### **3.6.2 Transthorakale Echokardiographie**

Die transthorakale Echokardiographie besitzt bei Verdacht auf Myokarditis trotz der limitierten Spezifität auch aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit einen hohen diagnostischen Stellenwert. Zwar liegt die Wertigkeit der Echokardiographie primär im Ausschluss anderweitiger Ursachen einer neu aufgetretenen Herzinsuffizienzsymptomatik, jedoch lässt sich schon in der frühen Phase der Erkrankung durch Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) die Schwere der Erkrankung einschätzen und unterscheiden, ob es sich um eine eher milde oder schwere Verlaufsform handelt [91]. Die echokardiographische Untersuchung in der Akutphase einer vermuteten Myokarditis erweist sich in der Diagnostik daher zunächst als Methode der Wahl. Dennoch sind die Befunde inhomogen und unspezifisch. Häufig finden sich segmentale oder globale Einschränkungen der systolischen linksventrikulären Funktion [89]. Bei knapp drei Viertel (70%) der Patienten mit akuter Myokarditis lässt sich eine Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion nachweisen. Eine Beteiligung des rechten Ventrikels mit rechtsventrikulärer Dysfunktion hingegen findet sich bei knapp einem Drittel (32%) der Patienten [89,100], wobei das Ausmaß der Dysfunktion von prognostischer Bedeutung im Hinblick auf die Mortalität ist [101]. Bei gleichzeitiger Tachyarrhythmie kann eine Myokarditis differentialdiagnostisch so zunächst auch wie eine arrhythmogene, rechtsventrikuläre Dysplasie imponieren. Im Rahmen einer fokalen Manifestation sind in über 60% der Fälle segmentale Dys- oder Akinesien zu sehen [89,100], vermehrt im Bereich des Apex oder des interventrikulären Septums [102]. Eher selten lassen sich Myokarditis-spezifische Befunde wie z.B. segmentale Verdickungen des Myokards bei fulminanter Myokarditis nachweisen [62]. Neue regionale Kinetikstörungen, die nicht dem Versorgungsgebiet einer Koronararterie entsprechen, können zwar auf eine Myokarditis hinweisen, besitzen aber insgesamt eine geringe Spezifität, da nicht zwischen akutem Myokardinfarkt und myokardialen Schaden bei Myokarditis differenziert werden kann [90]. Die linksventrikulären Durchmesser sind meist nur gering vergrößert mit überwiegend allenfalls leicht ausgeprägter Dilatation [89]. Eine Hypertrophie des linksventrikulären Myokards als Resultat eines myokardialen Ödems bei akuter Myokarditis tritt bei weniger als 10% der Patienten auf und bildet sich jedoch überwiegend über einen Zeitraum von mehreren Wochen zurück [89,103–105]. Neben der validen Diagnostik von Klappenvitien mittels Dopplersonographie kann durch weitere echokardiographische Kontrolluntersuchungen zudem eine funktionelle Objektivierung des Krankheitsverlaufes erfolgen.

### **3.6.3 Labordiagnostik**

Eine Erhöhung der Entzündungsmarker (CRP, Leukozytenzahl) weist zwar besonders im akuten Stadium [74] auf einen Entzündungsprozess im Körper hin, genauere Angaben über

Art und Lokalisation der Entzündung können jedoch nicht gemacht werden. Zum Rückschluss auf eine myokardiale Schädigung sind die Serummarker Creatinkinase (CK) bzw. Creatinkinase-MB (CK-MB) und das Herzmuskel-spezifische kardiale Troponin T (cTnT) wegweisender. Da kleinere myokardiale Nekrosen jedoch nicht zwingend zu einer signifikanten Erhöhung der CK und CK-MB im Serum führen, ergeben sich häufig Werte im Normbereich [106]. Entscheidend bei erhöhter Gesamt-CK ist die Bestimmung des CK-MB-Anteils. Beträgt der Anteil mehr als 6% spricht dies für einen myokardialen Schaden [107,108]. Bei alleinigem Vorkommen im kardialen Gewebe weist kardiales Troponin T (cTnT) eine höhere Sensitivität (53%) und Spezifität (93%) für einen Myokardschaden auf [106,109]. Bei Gesunden liegen meist Werte unterhalb der Messgrenze vor [110,111], daher sind erhöhte Werte von prognostischer Relevanz [109]. Bei Niereninsuffizienz ist die Interpretation erschwert, dennoch ergibt sich durch Anpassung des optimal berechneten Grenzwertes auch in solchen Fällen ein prädiktiver Wert für myokardiale Nekrosen (Grenzwert eines Gesunden: 14 ng/l, Grenzwert bei eingeschränkter Nierenfunktion: 29.5 ng/l) [112,113]. Die Bestimmung des N-Terminals pro BNP (NT-proBNP), welches in Folge atrialer Dehnungsreize und neurohumoraler Stimulierung synthetisiert wird, gibt Rückschluss auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz. Eine linksventrikuläre Dysfunktion kann bei Konzentrationen unter 125 pg/ml weitgehend ausgeschlossen werden [114]. Bei der Interpretation erhöhter Ergebnisse muss jedoch bedacht werden, dass auch Alter, Geschlecht, Nierenfunktion, linksventrikuläre Masse und Pharmakotherapie Einfluss auf die Markerkonzentration haben [115].

#### **3.6.4 Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung**

Auch wenn die Befunde der nicht-invasiven Diagnostik auf eine Myokarditis deuten, ist bei typischer AP eine invasive Abklärung mittels Linksherzkatheteruntersuchung unumgänglich, um eine KHK auszuschließen. Typische EKG-Endstreckenveränderungen in mehr als dem Versorgungsgebiet einer Koronararterie bei ansonsten niedrigem kardiovaskulären Risikoprofil sprechen eher für eine myokardiale Inflammation. Eine stenosierende KHK ist jedoch stets vor Myokardbiopsie besonders bei Nachweis einer unklaren Kinetikstörung in der nicht-invasiven Bildgebung (Echokardiographie, MRT) angiographisch auszuschließen. Oft ergibt sich in der Herzkatheteruntersuchung vor allem bei jungen Patienten mit Verdacht auf Myokarditis kein relevanter Befund. Zusätzlich kann durch Messung der links- und rechtsventrikulären Druckverhältnisse sowie durch Lävokardiographie die systolische und diastolische Funktion des Herzens evaluiert und wertvolle hämodynamische Parameter einschließlich der LVEF erhoben werden [23]. Nachteil dieses Verfahrens ist die Invasivität der Methode und die dadurch möglicherweise zu erwartenden Komplikationen.

### 3.6.5 Endomyokardbiopsie

Die Ergebnisse der nicht-invasiven Diagnostik und der Herzkatheteruntersuchung können zwar richtungsweisende Befunde liefern, das Ausmaß der Myokardschädigung objektivieren, ein Klappenvitium oder eine ischämische Genese der Kardiomyopathie ausschließen und letztlich so die Verdachtsdiagnose einer Myokarditis untermauern, nicht aber deren genaue Ursache klären. „Da die pathophysiologischen Veränderungen infektiöser und nichtinfektiöser Myokarditiden auf zellulärer und subzellulärer Ebene ablaufen, erfordert ein spezifischer Erreger- und/oder Entzündungsnachweis eine direkte Untersuchung von Myokardgewebe“ [4]. Dabei werden mit Hilfe einer Biopsiezange rechtsventrikulär im Bereich der Herzscheidewand und linksventrikulär mehrere Gewebeproben entnommen, die anschließend histologisch, immunhistologisch und molekularbiologisch aufgearbeitet werden. Obwohl die Sensitivität der EMB durch Probenentnahmefehler limitiert ist, erhöhen mehrfache Biopsieproben aus dem rechts- und linksventrikulären Myokard die diagnostische Genauigkeit und ermöglichen letztlich eine verlässliche Diagnose des zugrunde liegenden Schadens [116]. Eine EMB als etablierter Standard zur Sicherung der Diagnose sollte möglichst früh im Krankheitsverlauf durchgeführt werden, um die Diagnosegenauigkeit zu verbessern und Stichprobenfehler zu verhindern [117]. Eine Indikation zur EMB ergibt sich zwar sowohl bei akuter als auch chronischer Herzinsuffizienz, besonders dringlich ist die Indikation jedoch bei fulminantem oder akutem Herzversagen zu stellen, wenn therapierefraktäre, ventrikuläre Arrhythmien oder ein höhergradiges Blockbild besteht und anderweitige Ursachen, wie eine KHK oder Klappenvitien ausgeschlossen wurden, da hier eine schwerwiegendere Myokarditis-Form, wie beispielsweise eine Riesenzell-Myokarditis, zu vermuten ist [4,19,118,119] (s. Tabelle 3).

### 3.6.6 Histologische, immunhistologische und molekularbiologische Analyse

Die histologische und immunhistologische Analyse der Biopsieprobe erlaubt aufgrund typischer Charakteristika die Differenzierung zwischen aktiver, Borderline-, anhaltender, abheilender sowie ausgeheilter Myokarditis und kann hiervon zusätzlich sowohl eine infektiöse als auch eine nicht-infektiöse DCM abgrenzen (DCM/DCMi) [5,17,18]. Hierdurch kann dann ein spezifisches, pathogenetisch begründetes, kausales Therapiekonzept erstellt werden [4,5,18,21] (s. Tabelle 4). Für die histologische Aufarbeitung werden mehrere Biopsieproben aus dem linken und/oder rechten Ventrikel entnommen und mit 10% gepuffertem Formalin behandelt. Für die Immunhistochemie werden weitere Proben gefroren und bei -80°C aufbewahrt.

Die histopathologische Klassifikation zur Charakterisierung einer Myokarditis beruht auf den 1987 veröffentlichten Dallas Kriterien und differenziert zwischen aktiver, Borderline, persistierender und keiner Myokarditis [6,39]. Bei akut-entzündlichem, aktivem

Krankheitsverlauf lassen sich im Rahmen einer fokalen Entzündungsreaktion mononukleare, entzündliche Zellinfiltrate wie Lymphozyten (z.B. CD4+ T-Zellen) und/oder Makrophagen (seltener auch Eosinophile oder Riesenzellen) in unmittelbarer Nähe zu Myokardnekrosen im Biopat nachweisen [4,6]. Der Krankheitsverlauf korreliert dabei eher mit der Dichte der infiltrierten Entzündungszellen als mit den myozytischen Anteilen [4], welche auch bei fulminanter Klinik nur gering vorhanden sein können [116]. Wenn entzündliche Zellinfiltrate, jedoch keine Myokardzellnekrosen nachgewiesen werden, handelt es sich um eine Borderline-Myokarditis. Die Persistenz der Lymphozyteninfiltration in einer zweiten Kontrollbiopsie definiert eine fortbestehende („ongoing“) Myokarditis, während man bei rückläufigem Infiltrat von einer abklingenden und bei nicht mehr nachweisbaren Entzündungszellen von einer ausgeheilten Myokarditis spricht [6,39]. Methodische Limitationen hierbei ergeben sich dadurch, dass sich die lichtmikroskopische Differenzierung der Lymphozyten von anderen Zellen stellenweise als schwierig erweist und die lokal ablaufende Entzündungsreaktion vom 2-3 mm<sup>3</sup> großen Biopat möglicherweise nicht erfasst wird [120,121]. Derartige Probenahmefehler („sampling error“) können durch Identifikation suspekter Myokardregionen mittels vorheriger Bildgebung des Herzens (Echokardiographie oder kardiale Magnetresonanztomographie) reduziert werden [122,123]. Letztlich ist nur ein positiver Biopsiefund von diagnostischer Aussagekraft [121]. Ein weiteres Problem stellt die nicht zu unterschätzende Untersucherabhängigkeit der pathologischen Beurteilung dar [74,124].

Die Immunhistologie weist hingegen eine deutlich höhere Sensitivität auf und wird zusätzlich zur genaueren Identifizierung der Entzündungszellen verwendet [74,121,125]. Der Pathologe identifiziert im Rahmen der Histologie sogenannte Rundzellen und definiert diese als Lymphozyten. Rundkernige Zellkerne können jedoch auch querschnittene Fibroblasten sein, die als Entzündungszellen missinterpretiert werden. Auch die Immunhistologie ermöglicht eine Differenzierung zwischen aktiver, Borderline und keiner Myokarditis [5,17,18]. Für die immunhistochemische Entzündungszellendiagnostik werden die Biopsien in ein Eponharz (TissueTec) eingebettet und langsam (1°C pro Minute) eingefroren, da beim Schockfrieren die Zellen platzen und das Gewebe zerstört werden würde. Gemäß den Kriterien der World Heart Federation (WHF) von 1998 ist der immunhistologische Nachweis von >14 Lymphozyten bzw. Makrophagen/mm<sup>3</sup> gleichbedeutend für eine Inflammation [18].

Da die standardhistologische und -immunhistologische Probenaufarbeitung jedoch keinen Aufschluss über Art des Infektionserregers bzw. dessen Elimination gibt, wird mittels molekularbiologischer Untersuchungstechniken wie der Polymerasekettenreaktion (PCR) die zugrunde liegende virale Ätiologie identifiziert und die qualitative Erregerdiagnostik zusätzlich durch Bestimmung der Viruslast mittels Sequenzierung der positiven PCR-Produkte ergänzt [72]. Hierzu werden 1-2 Proben unmittelbar nach Entnahme in flüssigem Stickstoff

schockgefroren und bei -80C oder in speziellen Röhrchen mit DNA- und RNA stabilisierender Flüssigkeit bei Raumtemperatur gelagert. Doch auch ohne aktive Infektion können größere Mengen viraler Desoxyribonukleinsäure (DNA) im Myokard persistieren [126], wodurch die Spezifität hinsichtlich einer aktiven Inflammation des Myokards limitiert ist. Für den endomyokardbiptischen Nachweis einer myokardialen Inflammation bei Infektion mit Parvovirus B19 wird aktuell ein klinisch relevanter Grenzwert von 500 Kopien pro Mikrogramm empfohlen [76].

**Tabelle 3** Klinische Präsentation bei Myokarditis und die korrelierende Ätiologie *nach Caforio et al.[7]*

Klinisches Bild	Symptome und diagn. Charakteristika	Zu vermutende Ätiologie
ACS-ähnlich	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akute AP               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-8 Wochen nach respiratorischem- / GI-Infekt</li> <li>• ausgeprägte / rezidivierende Symptomatik</li> <li>• Invasiver KHK-Ausschluss</li> </ul> </li> <li>- ERST im EKG               <ul style="list-style-type: none"> <li>• ST-Hebung/Senkung</li> <li>• T-Wellen-Inversion</li> </ul> </li> <li>- globale / regionale LV und/oder RV-Dysfkt. möglich</li> <li>- Mit / ohne Troponin I/T Erhöhung               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitl. Verlauf wie bei akutem MI</li> <li>• oder prolongiert und verzögert (über Wochen oder Monate)</li> </ul> </li> <li>- Mäßige Nt-proBNP Erhöhung möglich (abhängig von LV-Funktion)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virale Myokarditis, z.B. Infektion mit PVB19 / anderem Virus (mit/ohne Perikarditis)</li> </ul>
Akute HI*	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neue oder fortschreitende HI über 2 Wochen bis 3 Monate mit               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Peripheren Ödeme</li> <li>• Thorakalem Engegefühl</li> <li>• Abgeschlagenheit</li> </ul> </li> <li>- Eingeschränkte systolische LV und/oder RV Fkt. mit/ohne               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wandverdickung</li> <li>• LV/RV-Dilatation</li> <li>• auch diastol. Dysfkt. möglich</li> </ul> </li> <li>- Symptombeginn nach respiratorischem-, GI- oder anderweitigem Infekt</li> <li>- unspezifisches EKG, ggf.               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schenkelblock</li> <li>• Ventrikuläre HRST</li> <li>• AV-Block</li> </ul> </li> <li>- intermittierende Troponin I/T + Nt-proBNP Erhöhung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virale Myokarditis</li> <li>- Autoreaktive Myokarditis</li> <li>- inflammatorische Kardiomyopathie (DCMi)</li> </ul>
Chronische HI*	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HI-Symptome (mit rezidivierender Exazerbation) &gt; 3 Monate</li> <li>- Abgeschlagenheit, Palpitationen, Dyspnoe, atypische AP, HRST</li> <li>- Eingeschränkte systolische LV und/oder RV Fkt. suggestiv für eine DCM oder nicht-ischämische KM</li> <li>- Unspezifisches EKG, ggf.:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- LSB, RSB, AV-Block</li> <li>- ERST</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virale Myokarditis</li> <li>- Chron. Entzündung nach Virus-elimination</li> <li>- Autoreaktive fokale Myokarditis</li> <li>- DCMi</li> <li>- Borderline Myokarditis</li> </ul>
Lebensbedrohlicher Zustand*	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lebensbedrohliche HRST</li> <li>- plötzlicher Herztod</li> <li>- Kardiogener Schock</li> <li>- Hochgradig eingeschränkte LV-EF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fulminante Myokarditis, z.B.               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesenzellmyokarditis</li> <li>- eosinophile Myokarditis</li> <li>- toxische Myokarditis</li> </ul> </li> <li>- Borreliose</li> </ul>

\*In Abwesenheit einer KHK oder anderweitiger Ursachen einer HI

ACS: Akutes Koronarsyndrom; AP: Angina Pectoris; GI: gastrointestinal; KHK: Koronare Herzkrankheit; ERST: Erregungsrückbildungsstörungen; EKG: Elektrokardiogramm; LV: linksventrikulär; RV: rechtsventrikulär; MI: Myokardinfarkt; PVB19: Parvovirus B19; HI: Herzinsuffizienz; HRST: Herzrhythmusstörungen; DCM: Dilatative Kardiomyopathie; KM: Kardiomyopathie; LSB: Linksschenkelblock; RSB: Rechtsschenkelblock; DCMi: entzündliche dilatative Kardiomyopathie

### 3.6.7 Magnetresonanztomographie

Die kardiale Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) eröffnet bei Verdacht auf Myokarditis als Alternative zur invasiven Abklärung neue differentialdiagnostische Möglichkeiten und findet im klinischen Alltag daher zunehmend Anwendung. Durch eine regionale und globale Funktionsanalyse beider Ventrikel können Anomalien der Funktions- und Gewebeeigenschaften quantifiziert und damit sowohl Schweregrad als auch Stadium der myokardialen Entzündung eingeschätzt werden. Durch die Identifikation betroffener Segmente ermöglicht der MRT-Befund möglicherweise eine präzisierte Endmyokardbiopsie, wodurch die Wahrscheinlichkeit eines Probeentnahmefehlers womöglich reduziert werden kann [122].

Bei Myokarditis führt die inflammatorisch bedingte Zunahme der vaskulären Permeabilität zu Hyperämie, Gewebeödem und schließlich auch zur Ausbildung lokaler Zell-Nekrosen [127]. Analog zur klinischen Variabilität variieren die Myokarditis-spezifischen Gewebsveränderungen abhängig vom Krankheitsstadium in ihrer Ausprägung sowie im zeitlichen Verlauf und ergeben daher jeweils ein individuelles bildgebendes Korrelat in der kardialen MRT. Unterschiedliche regionale oder globale Signalveränderungen nach Anwendung eines magnetischen Hochfrequenzimpulses und pathologische Anreicherungsmuster nach intravenöser Applikation eines Gadolinium-basierten Kontrastmittels (KM) ermöglichen dabei eine funktionsdiagnostische Differenzierung der verschiedenen Gewebeeigenschaften [92].

Während eine T2-gewichtete Sequenz zum Nachweis eines Myokardödems angewandt werden kann, lässt sich bei T1-gewichteter Sequenz eine frühe Kontrastmittelanreicherung („Early Gadolinium Enhancement“ - EGE) nutzen, um eine Hyperämie zu detektieren [92]. Eine späte Anreicherung des Kontrastmittels, ein sogenanntes „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE), ermöglicht währenddessen die Identifikation von irreversibel geschädigtem Myokard [92–94]. Da Gadolinium die Zellmembrane intakter Myozyten nicht durchdringen kann und sich nur in geschädigten Myozyten anhäuft, kann ein LGE Ausdruck einer akuten Zellnekrose sein [128]. Ein LGE ist jedoch auch bei Vergrößerung des Extrazellulärspaces im Rahmen einer narbigen Defektheilung nachweisbar. Zwischen akutem und chronischem Gewebsschaden kann bei Vorliegen eines LGE letztlich nur mithilfe der T2-gewichteten Sequenz durch Nachweis eines Ödems unterschieden werden [129]. Durch Kombination der standardisierten Sequenzen kann so die diagnostische Genauigkeit verbessert werden. Nach den 2009 publizierten „Lake Louise-Kriterien“ gilt für die Diagnose einer Myokarditis im MRT ein Ergebnis als beweisend, wenn mindestens zwei der drei genannten Aspekte (T2-Signalveränderungen, EGE und LGE) erfüllt werden [93]. Bei Verdacht auf Myokarditis ergibt sich laut Studienlage dann eine Sensitivität von 76 % und eine



Spezifität von 95,5 % [130]. Ein LGE als Ausdruck einer myokardialen Narbenbildung erhöht zudem die kardiale Mortalität unabhängig von Pumpfunktion und Klinik signifikant und hat sich daher als wichtigster Prädiktor für eine ungünstige Prognose erwiesen [10].

Während bei ischämischer Kardiomyopathie typischerweise eine auf das jeweilige Koronarsegment bezogene subendokardiale oder transmurale Narbe vorliegt [131], ist bei subepikardialer Narbenbildung mit multifokal fleckenförmiger KM-Anreicherung von einer abgelaufenen Myokarditis auszugehen. Das LGE-Muster erlaubt so Rückschluss auf die Ätiologie einer unklaren Herzinsuffizienz und ist darüber hinaus hilfreich, um bei Auftreten von AP zwischen akuter Myokarditis und akutem Koronarsyndrom zu unterscheiden [132,133]. Mikrovernarbungen werden aufgrund des derzeitigen Auflösungsvermögens im MRT jedoch möglicherweise nicht erfasst [122,128,133,134]. Abhängig vom auslösenden Erreger ist das LGE bei Myokarditis vorwiegend in der linksventrikulären Lateralwand oder bandförmig im interventrikulären Septum lokalisiert [122,133]. Laut aktueller Studienlage ist ein laterales Verteilungsmuster womöglich mit einer PVB-19 Infektion, ein septales Verteilungsmuster dagegen eher mit einer HHV6 Infektion assoziiert [122]. Doch auch bei Myokarditis-bedingter DCM mit Viruspersistenz findet sich in den meisten Fällen ein bandförmiges intramyokardiales LGE im Bereich des Septums [128,135,136]. Ein solches „midwall-sign“ stellt womöglich einen ungünstigen Prognosefaktor dar [137] und ist bei eingeschränkter LVEF oder häufigen ventrikulären HRST am ehesten mit einer aktiven oder einer Borderline-Myokarditis assoziiert [138].

Ein unauffälliger MRT-Befund geht unabhängig von der subjektiven Schwere klinischer Beschwerden nur selten mit kardialen Komplikationen einher. Bei guter Prognose ermöglicht die MRT so eine zügigere und angstfreie Reintegration in den Alltag. Da sich komplizierte Verläufe nahezu ausschließlich bei Auffälligkeiten im MRT ergeben, können gefährdete Patienten rechtzeitig identifiziert und einer entsprechenden Therapie zugeführt werden. Zwar bleibt die EMB weiterhin die einzige Methode, um eine Myokarditis definitiv zu sichern, dennoch macht eine MRT-Untersuchung eine invasive Abklärung in manchen Fällen überflüssig, da sich bereits bei Verdacht auf Myokarditis wertvolle Informationen zur individuellen Risikobewertung jedes einzelnen Patienten ergeben [139].

## **3.7 Therapie**

### **3.7.1 Standardtherapie**

Die Therapie erfolgt unabhängig von der Ätiologie in der Regel zunächst symptomatisch. Grundlage der Therapie ist die etablierte Behandlung einer Herzinsuffizienz und eine rasche Rhythmusstabilisierung [140]. Die medikamentösen Therapieprinzipien der Herzinsuffizienz gemäß Stufenschema gelten auch für die DCM: ACE-Hemmer bzw. AT-1-Rezeptor-Antagonisten, Frequenzkontrolle mittels Betablocker- oder Digitalistherapie zur Vermeidung tachykarder Herzrhythmusstörungen und die Gabe von Diuretika bei kongestiver Herzinsuffizienz mit Lungenstauung und/oder Ödemen. Bei Patienten mit Myokarditis-bedingter DCM kann unter Herzinsuffizienztherapie meist eine suffiziente Verbesserung sowohl der ventrikulären Funktion als auch des klinischen Allgemeinzustandes beobachtet werden [141]. Herzrhythmusstörungen, wie z.B. Vorhofflimmern/-flattern machen zur Thrombembolie-Prophylaxe eine orale Antikoagulation erforderlich [140]. Bei schweren ventrikulären Herzrhythmusstörungen ist im Verlauf außerdem die Notwendigkeit eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) zu prüfen. Bis zur Erholung der Pumpfunktion kann ggf. die passagere Implantation eines Assist-Device notwendig werden. Da jedoch häufig eine spontane Verbesserung zu verzeichnen ist, sollte die akute bzw. fulminante Phase möglichst mit konservativen Therapieoptionen bewältigt werden. Bei endgültigem therapierefraktärem Herzversagen stellt eine Herztransplantation die letzte Therapiemöglichkeit dar [121].

### **3.7.2 Spezifische Therapie**

Die spezifische Differentialtherapie hingegen richtet sich nach den Resultaten der EMB [61]. Trotz beeindruckender diagnostischer Fortschritte existieren aufgrund unzureichender Studienlage hierfür jedoch bislang keine evidenzbasierten Leitlinien. Abhängig vom myokardialen Virusnachweis kann die Behandlung sowohl antiinflammatorisch als auch antiviral erfolgen [61].

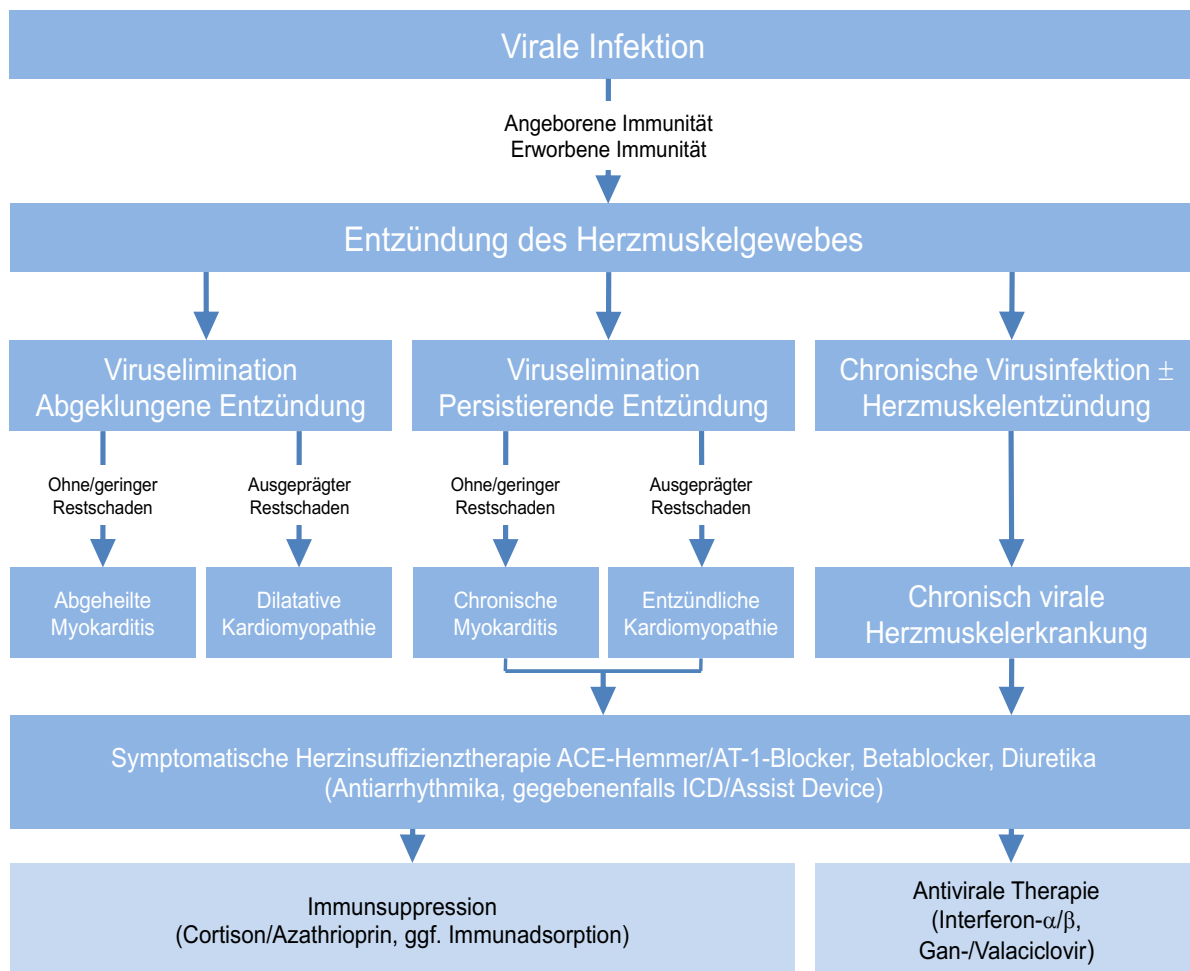
Bisherige Untersuchungen deuten darauf hin, dass Patienten mit inflammatorischer, virusnegativer Kardiomyopathie und Nachweis kardialer Autoantikörper gut auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen [142]. In randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien konnte bei Patienten mit chronisch inflammatorischer Kardiomyopathie und Biopsiegeführtem Virusausschluss unter Prednisolon und Azathioprin eine relevante Verbesserung der Klinik und Hämodynamik verzeichnet werden [67, 74,143]. Bei fehlendem Anhalt für eine aktive Virusinfektion wird daher aktuell eine immunsuppressive Therapie mit Kortison und Azathioprin empfohlen [7]. Die wenigen Patienten, die eine persistierende oder

wiederkehrende Perimyokarditis entwickeln, scheinen hingegen von Colchicin oder einer nicht-steroidalen anti-entzündlichen Therapie zu profitieren [144]. Auch bei lymphozytärer [142], eosinophiler [145] und granulomatöser [146] Riesenzellmyokarditis wird aktuell zur antiinflammatorischen Behandlung geraten.

Bei Nachweis von Entero- oder Adenoviren vermag eine immunmodulierende Therapie mit Interferon-Beta (IFN- $\beta$ ) über sechs Monate die Hämodynamik durch komplette Viruselimination suffizient zu verbessern [25,147] und sollte besonders bei Versagen der konventionellen Herzinsuffizienztherapie erwogen werden [45]. Bisherige Studien belegen eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klassifikation und der Lebensqualität nach 12 bzw. 24 Wochen [148,149]. Bei Infektion mit Parvovirus B19 oder dem HHV Typ 6 scheint eine Therapie mit IFN- $\beta$  hingegen weniger wirksam zu sein [45,121,150,151]. Patienten mit Nachweis von mRNA-PVB19 profitieren dabei eher von Replikationshemmern wie Telbivudine [152,153]. Diese Behandlungsmöglichkeiten wie auch andere immunmodulatorische und antivirale Therapiestrategien müssen jedoch noch weiter in randomisierten und placebokontrollierten Studien untersucht werden. Aktuelle Therapieempfehlungen zur spezifischen Behandlung der verschiedenen Myokarditisformen sind in Tabelle 4 dargestellt [67,72,142,147,154]

**Abbildung 2**

Pathogenese der viral-entzündlichen Herzmuskelerkrankung und aus der Biopsiediagnostik resultierende Therapieentscheidungen *nach Kühl et al. [4]*



**Tabelle 4** Therapie der verschiedenen Myokarditisformen *nach Tschöpe et al.* [61]

Biopsiediagnose	Angepasste Therapie
Akute virusnegative lymphozytäre Myokarditis	Keine spezifischen Behandlungsoptionen (fehlende Datenlage)
Riesenzellmyokarditis	<p>Ciclosporin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Talspiegel: 150-200 µg (1.- 4. Woche)</li> <li>- Talspiegel: 100 – 120 µg (5. – 36. Woche)</li> </ul> <p>Prednisolon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 mg/kg KG (2 Wochen)</li> <li>- Schrittweise Reduktion um 10 mg/2 Wochen</li> <li>- Erhaltungsdosis: 10-15 mg/Tag</li> <li>- Therapiedauer: mindestens 18 Monate</li> </ul> <p>Bei fulminantem klinischen Verlauf zunächst ATG 3-4mg/kg/Tag zusätzlich für 5-7 Tage</p>
Eosinophile Myokarditis	<p>Prednisolon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1mg/kg KG (4 Wochen)</li> <li>- Schrittweise Reduktion (siehe oben) auf 10 mg/Tag für 6 Monate</li> <li>- Rezidiv: Prednisolon 10 mg/Tag kontinuierlich</li> </ul>
Sarkoidose	<p>Prednisolon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1mg/kg KG (4 Wochen)</li> <li>- dann schrittweise Reduktion um 10 mg/2Wochen</li> <li>- Erhaltungsdosis: 15-20 mg/Tag für mindestens 6 Monate</li> </ul>
Chronische Myokarditis/DCMi	<p>Prednisolon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1mg/kg KG (2 Wochen)</li> <li>- dann schrittweise Reduktion um 10 mg/2 Wochen</li> <li>- Erhaltungsdosis: 10 mg/Tag</li> </ul> <p>Azathioprin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 100-150 mg/Tag (Therapiedauer: 6 Monate)</li> </ul>
Enter-/Adenovirusinfektion	<p>Interferon-Beta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 Mio. IU s.c. jeden 2. Tag (2 Wochen), dann</li> <li>- 8 Mio. IU s.c. jeden 2. Tag (3.-24. Wochen)</li> </ul>
Symptomatische reaktivierte Virusinfektion	bisher nur wenige Daten aus Pilotstudien
HHV6 A/B, ciHHV (reaktiviert)	<p>Ganciclovir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 900-1800 mg/Tag p.o. über 6 Monate</li> <li>- In Einzelfällen Dauertherapie erforderlich</li> </ul>

EKG: Körpergewicht; ATG: Antithyozytäres Immunglobulin; HHV6 A/B: Humanes Herpesvirus A/B; ciHHV: chromosomal integriertes Humanes Herpesvirus

### 3.8 Prognose

Der Verlauf der Erkrankung beim individuellen Patienten lässt sich weiterhin meist nur schwierig abschätzen. Die Prognose der Erkrankung hängt dabei gänzlich von der Pathogenese ab und reicht von sehr gut bis maximal ungünstig. Eine histopathologisch gesicherte aktive Myokarditis geht beispielsweise mit einer 1-Jahres-Mortalität von ca. 20% einher [72,155,156]. Während die fokale Borderline-Myokarditis klinisch häufig spontan ausheilt, geht die nicht-fulminante Form der aktiven Myokarditis hingegen mit progredienter Herzinsuffizienz und hoher Letalität einher. 25 bis 56% der Patienten erleiden innerhalb von drei bis zehn Jahren einen plötzlichen Herztod, besonders wenn bereits früh im Verlauf Symptome einer Herzinsuffizienz imponieren [80,155,156]. Sofern die mit sehr hoher Mortalität einhergehende Akutphase überstanden wurde, überleben bei fulminantem Verlauf 93% der Patienten mehr als 11 Jahre ohne Herztransplantation [157]. Aber auch bei fehlenden Symptomen kann es dann gefährlich werden, wenn sich der Patient nach vorangegangenem Infekt nicht ausreichend schont. Meist sind es Hochleistungs-, aber auch ambitionierte Amateursportler, die dazu neigen, zu rasch das Training wiederaufzunehmen. Unter körperlicher Belastung kann dann die bis dahin meist unerkannte Myokarditis zu schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand führen. Besonders bei unter 35-jährigen, sonst herzgesunden Menschen ist die Herzmuskelentzündung neben der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod [7,26,158]. In tragischen, glücklicherweise jedoch eher seltenen Fällen wird aufgrund fehlender Symptome die Diagnose erst nach Eintreten des plötzlichen Herztodes gestellt [70,71].

### 3.9 Risikostratifikation

Eine zu frühe Wiederaufnahme körperlicher Belastung bei Myokarditis ist mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod assoziiert, so dass die Relevanz einer adäquaten Schonung verdeutlicht wird [7,28–31].

Jegliche Form der körperlichen Aktivität führt zu unterschiedlichen physiologischen Anpassungsmechanismen der kardialen Funktion und Struktur. Während bei statischer Belastung wie beim Heben schwerer Lasten die myokardiale Kontraktilität zunimmt um bei erhöhtem peripheren Gefäßwiderstand und der hierdurch gesteigerten Nachlast das HZV zu erhalten, wird bei dynamischer Belastung, z.B. im Rahmen von Ausdauersport, der zunehmende Sauerstoffbedarf der Skelettmuskulatur durch Anstieg der Herzfrequenz und des Schlagvolumens gesichert. Die hierfür jeweils gesteigerte Sympathikusaktivität steht jedoch ganz im Gegensatz zur kardialen Entlastung bei fast allen Konzepten der

Herzinsuffizienztherapie und führt bei Myokarditis durch Stimulation von Entzündung und Zelltod zur Ausbildung einer linksventrikulären Dysfunktion, wodurch sich die klinische Prognose verschlechtert. Dies wirft die Frage auf, welches Maß an körperlicher Aktivität bei Myokarditis im Allgemeinen tolerabel und welches Verhältnis zwischen körperlicher Belastung und individueller Belastbarkeit optimal ist [159–162].

Bei schwerem, symptomatischem Krankheitsverlauf (z.B. bei eingeschränkter LVEF) oder bei Auftreten von Beschwerden, die mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind (z.B. Synkope als Erstmanifestation) [163,164] wird die Empfehlung zur körperlichen Schonung auch aus Patientensicht meist nicht angezweifelt. Schwieriger gestaltet sich die Beurteilung der Belastungsfähigkeit jedoch bei mildem, oligo- oder asymptomatischem Verlauf. In Anbetracht letaler Komplikationen wird bei Verdacht auf Myokarditis ärztlicherseits in den meisten Fällen zunächst eine weitgehende körperliche Schonung empfohlen. Dies führt besonders bei Tätigkeiten mit Einsatz körperlicher Kraft häufig zur Unterbrechung der Erwerbsbiographie. Doch gerade bei asymptomatischem Verlauf geraten Ärzte daher nicht selten in einen Interessenkonflikt mit den meist jungen, ansonsten gesunden und beschwerdefreien Patienten [20,165]. Hinzukommt, dass die bisherige Studienlage keine evidenzbasierten Kriterien zur Wiederaufnahme körperlicher Tätigkeit liefert [166].

Zwar konnten bei chronischer Herzinsuffizienz vergangene Studien eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und eine Zunahme der Lebensqualität durch mäßige und dosierte körperliche Belastung nachweisen, bei akuter Myokarditis zeigten experimentelle Untersuchungen jedoch, dass intensive körperliche Aktivität durch Erhöhung der viralen Replikationsrate zu einem größeren strukturellen Gewebeschaden beitragen kann [167–169]. Im Tiermodell führte dies zu einer deutlichen Zunahme der Mortalität, zu einem erhöhten Risiko für akute kardiale Ereignisse sowie zur Exazerbation einer kardialen Dysfunktion [167,170–172]. Zwar kann eine Viruspersistenz über Monate andauern [74,121] doch auch nach Abklingen der akuten Inflammation und der damit einhergehenden Beschwerden können, bedingt durch myokardiale Narbenbildung, sogar bei erhaltener LV-Funktion maligne HRST wie ventrikuläre Tachyarrhythmien auftreten [3,139,173,174]. Da das Risiko eines plötzlichen Herztodes jedoch nicht immer mit dem Ausmaß der myokardialen Inflammation oder auch der Troponinkonzentration im Serum korreliert [32,163], beruhen die aktuellen Empfehlungen der European Society of Cardiology, American Heart Association, American College of Cardiology und der 36. Bethesda-Konferenz von 2005 zur Wiederaufnahme körperlicher Aktivität bei Myokarditis auf einem erweiterten, nahezu kongruenten Spektrum diagnostischer und klinischer Prognoseparameter. Bei ansonsten unzureichender wissenschaftlicher Evidenz ermöglichen die Empfehlungen der Fachgesellschaften so eine gewisse Orientierungshilfe zur Risikostratifikation im klinischen Alltag [3,33,34,175,176].

Gemäß aktuellstem Konsensus wird bei vermuteter oder nachgewiesener Myokarditis empfohlen, abhängig von Schwere und Dauer der Erkrankung, LV-Funktion bei Krankheitsbeginn und Ausmaß der Inflammation im Kardio-MRT für 3-6 Monate von Beschwerdebeginn körperliche Schonung einzuhalten und während dieser Zeit Abstand von körperlichem Training zu nehmen [7,31–34,155]. Die Wiederaufnahme körperlicher Aktivität nach Ablauf dieser Zeit erscheint vertretbar, wenn sich die systolische LV-Funktion sowie myokardiale Nekrosemarker im Serum normalisiert haben und klinisch relevante Arrhythmien wie häufige oder komplexe Formen einer supraventrikulären oder ventrikulären Extrasystolie im Ruhe-, Belastungs- und Langzeit-EKG ausbleiben [3]. Kleinere, persistierende Repolarisationsstörungen können toleriert werden [33]. Asymptomatische Patienten mit persistierendem LGE im MRT empfiehlt sich zum Ausschluss höhergradiger maligner HRST darüber hinaus eine jährliche Wiedervorstellung [3]. Anhaltende oder wiederkehrende Beschwerden sowie Zeichen eines andauernden Entzündungsprozesses im Labor oder in der Bildgebung verlängern hingegen die benötigte Rekonvaleszenzzeit bis zur bedenkenlosen Wiederaufnahme körperlicher Aktivität [177]. Daten einer nationalen multizentrischen Studie der Uni Tübingen zeigten, dass die oben genannten Prognoseparameter eine sichere Risikostratifikation bei Myokarditis ermöglichen (kein schweres oder gar tödliches kardiales Ereignis im 1 Jahres-Follow-up) [165]. Prädiktoren für eine ungünstige Prognose hingegen sind neben Anzeichen einer Herzinsuffizienz eine kurze Erkrankungsdauer und ein höheres Alter [155].



#### 4 Fragestellung der Arbeit

„Da sich die für den klinischen Phänotyp Myokarditis verantwortlichen toxischen, infiltrativen oder infektiös-entzündlichen Prozesse auf zellulärer Ebene abspielen, werden sie von einer nichtinvasiven klinischen Diagnostik einschließlich MRT nicht oder nur unzureichend erfasst“ [4]. Zur Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose und für die „spezifische Diagnostik als Grundlage einer kausalen Therapie“ [4] wird laut europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften daher mittlerweile eine möglichst frühzeitige EMB empfohlen [4,19]. Mit Hilfe molekulargenetischer Analysen können die Kardiomyopathien als viral-entzündlich oder autoimmun charakterisiert werden. Hierdurch kann eine frühzeitige Risikostratifizierung vorgenommen, therapeutische Möglichkeiten vorhergesagt und somit klinische Verläufe verbessert werden. Ungeklärt ist bislang, ob diese neuen Erkenntnisse einen Einfluss auf die berufliche Wiedereingliederung haben und somit der Myokardbiopsie eine prädiktive Bedeutung im Hinblick auf die Erwerbsbiographie zukommt.

Ziel der vorliegenden Studie war es, anhand einer retrospektiven Untersuchung an Patienten des Myokardregisters der Universitätsmedizin Charité Prädiktoren für die berufliche Wiedereingliederung zu identifizieren und die Vorhersagekraft des Biopsieergebnisses sowie von soziodemographischen und klinischen Parametern der invasiven und nicht-invasiven Diagnostik zu untersuchen. Außerdem ist bislang nicht geklärt, ob die Art des Virus und die myokardiale Reaktion bzw. Immunantwort für die Dauer der Arbeitsunfähigkeit ausschlaggebend ist bzw. dem Parvovirus als prävalentester Virus diesbezüglich eine eigenständige Bedeutung beigemessen werden kann. Sollten zusätzlich kardiovaskuläre Funktionsparameter mit der Biopsiediagnose korrelieren und somit den jeweiligen Verlauf der beruflichen Wiedereingliederung besser vorhersagen, können Patienten mit spontan guten Verläufen rechtzeitig identifiziert und so eventuell unnötig lange Schonungs- bzw. Arbeitsunfähigkeitszeiten vermieden werden.

## 5 Patienten und Methodik

### 5.1 Studiendesign und Patientenpopulation

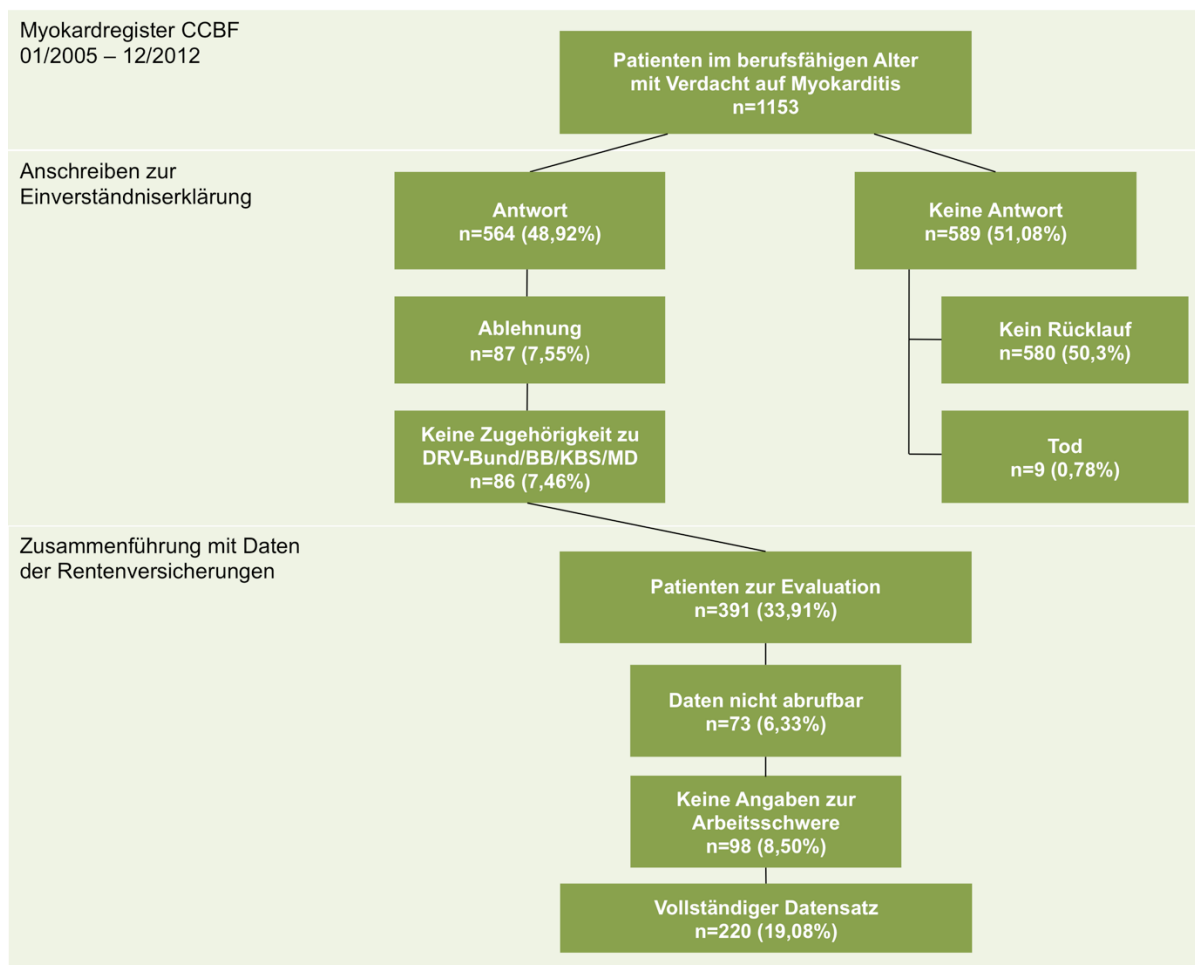
Zur Erhebung der klinischen Daten stand uns die Myokardbank des Sonderforschungsbereiches Transregio 19 (Collaborative Research Centre Transregio 19, CRC TR 19) zur Verfügung. In den Jahren 2005 bis 2012 wurden insgesamt 3832 Patienten mit dem klinischen Bild einer Herzinsuffizienz und Verdacht auf Myokarditis in der Abteilung für Kardiologie und Pneumologie, Medizinische Klinik II, Universitätsmedizin der Charité Campus Benjamin Franklin (CCBF) stationär aufgenommen. Zu den zur Aufnahme führenden Beschwerden zählten Dyspnoe, Leistungsminderung, Angina Pectoris oder Herzrhythmusstörungen. Alle Patienten unterzog man einer Endomyokardbiopsie und schloss sie daraufhin in das Register ein. Patienten, die mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom (ACS) stationär aufgenommen worden waren, wurden bereits im Vorhinein ausgeschlossen. Neben soziodemographischen und klinischen Variablen wurden im Klinikregister die Pharmakotherapie sowie die Befunde der nichtinvasiven und invasiven Diagnostik einschließlich der molekularbiologischen und immunhistologischen Ergebnisse der EMB protokolliert. Anhand anamnestischer Angaben erfolgte außerdem eine möglichst genaue Erfassung der körperlichen Belastung der beruflichen Tätigkeit (Arbeitsschwere). Zunächst wurden alle Datensätze des Registers von uns auf Vollständigkeit geprüft und anhand der uns vorliegenden und archivierten Befunde gegebenenfalls vervollständigt.

1153 der 3832 Patienten waren im erwerbsfähigen Alter (15 - 65 Jahre) kamen aus dem Einzugsbereich der Rentenversicherungen Berlin, Brandenburg und Mitteldeutschland und bildeten somit die Grundgesamtheit unserer Arbeit. Zu den beteiligten Rentenversicherungsträgern zählten die Deutsche Rentenversicherung Bund, Berlin Brandenburg, Mitteldeutschland und Knappschaft-Bahn-See. Nach Erstellung eines Datenschutzkonzeptes in Abstimmung mit den Fachabteilungen der jeweiligen Rentenversicherung generierten wir für jeden der 1153 Patienten eine 6-stellige eindeutige Identifikationsnummer (ID) und exportierten diese mitsamt Name und Anschrift aus dem klinikeigenen Register in eine Excel-Datei.

Um Informationen zum Erwerbsstatus zu erhalten, wurden alle 1153 Patienten schriftlich um ihr Einverständnis gebeten, bei den zuständigen Rentenversicherungsträgern Informationen über die Tage sozialversicherungspflichtiger Beschäftigung unter besonderer Berücksichtigung der Arbeitsunfähigkeitszeiten (und/oder Zeitpunkt einer Berufs- oder Erwerbsunfähigkeitsrente) im Folgezeitraum von 24 Monaten nach Erstbiopsie einzuholen. Hatte der Patient sein Einverständnis erklärt, wurde dies in der exportierten Screeningdatei vermerkt.

Im nächsten Schritt ließen wir den zuständigen Rentenversicherungsträgern eine verschlüsselte Excel-Datei der Patienten mit vorliegendem Einverständnis zukommen, die die kostenträgerspezifische Versicherungsnummer und die dazugehörige Patienten-ID enthielt. Eine weitere Datei mit den pseudonymisierten Daten des Klinikregisters wurde für das unabhängige Biometrische Institut des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (Direktor Prof. Dr. K. Wegscheider) erstellt, wo unter der gemeinsamen Patienten-ID schließlich die pseudonymisierten klinischen Parameter des Myokardregisters mit den sozialmedizinischen Datensätzen der zuständigen Rentenversicherungsträger zusammengeführt und zur Bestimmung der Prognosefähigkeit in Bezug auf die berufliche Wiedereingliederung mittels Cox-Regression analysiert wurden.

Von 1153 angeschriebenen Patienten antworteten 589 Patienten auch nach Zusendung eines Erinnerungsschreibens nicht. 9 dieser Patienten waren zwischenzeitlich verstorben, 36 weitere waren auch nach Abfrage der Europäischen Meldeauskunft RISER (Registry Information Service on European Residents) nicht unter der uns vorliegenden Adresse zu erreichen. Von 564 erhielten wir letztlich eine Antwort, wobei 87 Patienten eine Teilnahme ablehnten (s. Abb.: 3). 477 Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis, in 86 Fällen ergab sich aufgrund fehlerhafter Angaben der Patienten jedoch keine Zugehörigkeit zu einer der vier oben genannten Rentenversicherungen. 391 Patienten standen somit zur Evaluation und zur Abfrage der sozialmedizinischen Daten zur Verfügung. Bei 73 dieser Patienten konnten die Datensätze aus systemtechnischen Gründen nicht von den Rentenversicherungen abgerufen werden, bei 98 weiteren Patienten lagen keine ausreichenden Informationen zur beruflichen Wiedereingliederung vor. Letztlich ergab sich so für 220 Patienten ein verwertbarer Datensatz.

**Abbildung 3** Patientenpopulation im Verlauf der Studie [1]

CCBF: Charité Campus Benjamin Franklin; DRV: Deutsche Rentenversicherung; BB: Berlin-Brandenburg; KBS: Knappschaft-Bahn-See; MD: Mitteldeutschland; RTW: berufliche Wiedereingliederung

## 5.2 Parameter des Myokardregisters

### 5.2.1 Soziodemographische Merkmale

Neben Geschlecht und Alter bei Erstbiopsie wurde außerdem die Arbeitsschwere erfasst, welche die körperliche Belastung bei der Ausübung der Berufstätigkeit bezeichnet und u.a. durch Kraftaufwand, Dauer und Häufigkeit der ausgeführten Tätigkeit definiert wird. Anhand REFA-Klassifizierung (REFA: Reichtsausschuss für Arbeitszeitermittlung) erfolgte eine Differenzierung zwischen leichter, leichter bis mittelschwerer, mittelschwerer und schwerer Arbeit [178]. Die Definition der jeweiligen Arbeitsschwere gemäß sozialmedizinischem Glossar der Deutschen Rentenversicherung (DRV) ist in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5** Einteilung der Arbeitsschwere *nach DRV* [178]

<b>Arbeitsschwere</b>	<b>Tätigkeit</b>
Leicht	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Handhaben leichter Werkstücke</li> <li>- Tragen von &lt;10kg</li> <li>- Bedienen leicht gehender Steuerhebel</li> <li>- Lang dauerndes Stehen</li> <li>- Ständiges Umhergehen (bei Dauerbelastung)</li> <li>- Anteil mittelschwerer Arbeit &lt; 5% (oder 2x pro Stunde)</li> </ul>
Leicht bis mittelschwer	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil mittelschwerer Arbeit &lt; 50%</li> </ul>
Mittelschwer	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Handhaben 1-3 kg schwer gehender Steuereinrichtungen</li> <li>- Unbelastetes Gehen von Treppen und Leitern</li> <li>- (bei Dauerbelastung)</li> <li>- Heben und Tragen von Lasten von 10-15 kg in der Ebene</li> <li>- Leichte Arbeit mit zusätzlicher Ermüdung</li> <li>- durch Haltearbeit mäßigen Grades</li> <li>- Anteil mittelschwerer Arbeit &lt; 5% (oder 2x pro</li> <li>- Stunde)</li> </ul>
Schwer	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tragen von Lasten bis 40 kg in der Ebene</li> <li>- Steigen unter mittlerer Last</li> <li>- Handhaben von Werkzeugen mit &gt;3kg Gewicht</li> <li>- Mittelschwere Arbeit in angespannter Körperhaltung (z.B. gebückt, kniend, liegen)</li> </ul>

### 5.2.2 Klinische Parameter

Neben systolischem und diastolischem Blutdruck wurden Body Mass Index (BMI) sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren protokolliert. Die erfragten Leitsymptome umfassten Dyspnoe, AP und Herzrhythmusstörungen sowie Leistungsminderung, Schwindel und Synkopen. Entsprechend der körperlichen Leistungsfähigkeit erfolgte eine Einteilung der Patienten anhand New York Heart Association (NYHA) - Klassifikation in zwei Gruppen (NYHA Stadium I+II und Stadium III-IV). Wichtig waren außerdem vorausgegangene Infekte (grippale oder gastrointestinale Infekte, Bronchitis/Pneumonie), wobei das typische Intervall bis zur kardialen Symptomatik circa zwei bis vier Wochen betragen sollte. Hinsichtlich der Komorbiditäten beschränkten wir uns auf jene, die in Bezug auf das bei Myokarditis zu erwartende Beschwerdebild von differentialdiagnostischer Relevanz sind. Wir fragten daher nach koronarer Herzerkrankung, Asthma bzw. COPD, Tumorleiden sowie relevanten psychischen und orthopädischen Erkrankungen.

### 5.2.3 Parameter der nicht-invasiven Diagnostik

*Ruhe-EKG:* Neben der Herzfrequenz in Ruhe wurde das Vorhandensein eines Linksschenkelblocks (LSB) erfasst sowie zwischen Sinusrhythmus (SR) und Vorhofflimmern (VHF) differenziert und zusätzlich protokolliert, ob ein Schrittmacherrhythmus vorlag.

*6-Minuten-Gehtest:* Der 6-Minuten Gehstest (6 MGT) ist ein Belastungstest, der bei Herzinsuffizienz eine grobe Leistungsdiagnostik zur Objektivierung kardiopulmonaler und muskuloskelettaler Funktionseinschränkungen erlaubt und darüber hinaus Rückschluss auf Therapieerfolg und Prognose geben kann [179–181]. Die Zuverlässigkeit des Testes bei wiederholter Durchführung ist hoch [182]. Der Normalwert eines gesunden Erwachsenen liegt in Abhängigkeit von Trainingszustand, Körpergewicht, Alter und Geschlecht bei 400-700, maximal bei 1000 Metern [183–185]. Gemäß den Empfehlungen der „American Thoracic Society“ (ATS) liefen die Patienten unter Aufsicht über sechs Minuten in einem ebenen Flur von circa 30 m auf und ab [186]. Ziel war es, eine möglichst weite Strecke zurückzulegen, wobei Pausen und Tempowechsel erlaubt waren [186]. Die gelaufene Gehstrecke wurde schließlich in Metern im Klinikregister festgehalten.

*Transthorakale Echokardiographie:* Echokardiographische Parameter umfassten neben der linksatrialen Größe den enddiastolischen und -systolischen Durchmesser des linken Ventrikels; die LVEF wurden hingegen invasiv erhoben. Zur Objektivierung einer diastolischen Dysfunktion erfolgte eine Einteilung anhand E/A-Quotient und E/E'-Wertung in jeweils drei Gruppen (E/A  $\leq 1$ ,  $>1$  bis 2,  $>2$ ; E/E'  $<8$ , 8-15,  $>15$ ). Zusätzlich wurden Insuffizienzen der Mitralklappe und Trikuspidalklappe erfasst, in entsprechende Schweregrade eingeteilt (leicht, mittel, schwer) und als Maß für die rechtsventrikuläre Kontraktilität das Ausmaß der systolisch-diastolischen Auslenkung des Trikuspidalklappenringes (TAPSE - Tricuspid annular plane systolic excursion) gemessen.

*Labordiagnostik:* Im Rahmen der Blutentnahme wurden neben Routineparametern wie Leukozytenzahl, Hämoglobin, Kreatinin, Glucose und CRP, auch CK, CK-MB, Troponin T und NT-proBNP bestimmt.

### 5.2.4 Parameter der invasiven Diagnostik

*Links- und Rechtsherzkatheter:* Nach koronarangiographischem Ausschluss einer KHK erfolgte eine lävokardiographische Beurteilung der LVEF sowie eine hämodynamische Messung der systolischen und diastolischen Druckverhältnisse im linken Ventrikel (LVsys, LVdia, LVEDP). Patienten mit mittel- oder höhergradig eingeschränkter LVEF (EF  $<45\%$ )

wurden quantitativ erfasst. Mittels Rechtsherzkatheter erfolgte die hämodynamische Messung des rechtsatrialen Mitteldrucks (RAP) sowie des systolischen Pulmonalarteriendrucks (sPAP).

*Endomyokardbiopsie:* Histologisch wurde zwischen aktiver (MCa) und Borderline-Myokarditis (MC-BL) sowie dilatativer Kardiomyopathie (DCM) und dem fehlenden Nachweis entzündlicher Infiltrate (MCNo) differenziert. Da in westlichen Ländern bei Virus-assoziiertes Myokarditis besonders die Infektion mit Parvovirus B19 eine wesentliche Rolle spielt [76,187] wurde im Rahmen der molekularbiologischen Diagnostik zwischen Parvo B19- und anderen bzw. Mehrfachinfektionen sowie fehlendem Virusnachweis unterschieden und zusätzlich die intramyokardiale Viruslast PVB19-infizierter Patienten bestimmt (PVBKop). Da für den molekularbiologischen Nachweis einer myokardialen Inflammation bei Infektion mit Parvovirus B19 aktuell ein klinisch relevanter Grenzwert von 500 Kopien pro Mikrogramm (PVBKop >500) empfohlen wird [76], wurden jene Patienten gesondert erfasst. Als Anhalt für Reaktivierung bei Parvovirus B19 erfolgte außerdem der qualitative Nachweis komplementärer DNS (PVB-cDNA vorhanden), wobei niedrige PVB-cDNA-Nachweise ignoriert wurden (PVB-cDNA nicht vorhanden) [61]. Als weiterer Prognosefaktor für Verlauf und Malignität der Erkrankung erfolgte eine Quantifizierung der T-Zell Marker CD3+ ( $CD^3/mm^2$ ) und CD45+R0 ( $CD45+R0/mm^2$ ), Mac-1 positiver Makrophagen (Mac1/mm) und Perforin-exprimierender, zytotoxischer Zellen (Perforin/ $mm^2$ ) [11,155,157], wobei auch hier jene Personen gesondert erfasst wurden, deren nachgewiesene Zellzahl einen ungünstigen klinischen Verlauf vermuten ließ ( $CD3 >10/mm^2$ ,  $CD45+R0 >45/mm^2$ , Perforin  $>5/mm^2$ , Mac1  $>45/mm^2$ ). In Zusammenschau der Befunde wurde abschließend zwischen vollwertiger, grenzwertiger oder fehlender myokardialer Inflammation differenziert (Entzündung positiv, grenzwertig, negativ).

### 5.2.5 Pharmakotherapie

Zur erfassten Pharmakotherapie zählten neben ACE-Hemmer bzw. AT1-Antagonisten, Betablocker, Calciumantagonisten, Aldosteronantagonisten, Diuretika, Digitalis, Antiarrhythmika, CSE-Hemmer, oraler Antikoagulation (oAK) sowie ASS im Rahmen der spezifischen Therapie auch Interferon, Telbivudine und Immunsuppressiva.

### 5.3 Statistik

Alle Berechnungen erfolgten mittels SPSS 22.0 (IBM, Chicago, IL, USA) und STATA 14.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und kategorische Variablen als Häufigkeit und Prozentsatz dargestellt. Zum Vergleich und zur Visualisierung der kumulativen Inzidenz für die Zeit bis zur beruflichen Wiedereingliederung wurden univariate Analysen mittels Logrank-Tests / Kaplan-Meier Kurven durchgeführt. Die klinischen Daten und die Ergebnisse der EMB wurden mit den sozialmedizinischen RTW-Daten der Rentenversicherungen zusammengeführt und zur Bestimmung der Prognosefähigkeit mittels Cox-Regression analysiert. Potenzielle Variablen für ein multivariates Regressionsmodell wurden mittels schrittweiser Vorwärtsselektion anhand Maximum-Likelihood-Schätzung ausgewählt. Für die Modellbildung wurden grundsätzlich alle Prädiktoren im Modell behalten, auch wenn sie nicht signifikant waren. Auswirkungen mit einem p-Wert unter 0.05 (zweiseitig) wurden als signifikant angesehen.



## 6 Ergebnisse

### 6.1 Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe

Zum Ausschluss eines Selektionsbias wurden die Patienten mit vorliegendem Einverständnis und korrekter Zugehörigkeit zu einer der vier beteiligten Rentenversicherungen (Fallgruppe) mit jenen verglichen, die nicht geantwortet (n=589), ihr Einverständnis nicht gegeben hatten (n=87) oder durch unvollständige Angaben keiner der Rentenversicherungsträger zuzuordnen waren (n=86). Die zu evaluierende Fallgruppe umfasste 391 Patienten, die nicht-evaluierte Kontrollgruppe 757 Patienten. Im Mittel waren die Patienten der Fallgruppe bei Erstbiopsie  $48.9 \pm 12.4$  Jahre alt und somit im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant älter ( $45.7 \pm 14$  Jahre). Mit einem mehrheitlichen Anteil von 66.2% (Fallgruppe) bzw. 70.5% (Kontrollgruppe) waren Männer in beiden Populationen deutlich häufiger vertreten. Während der Anteil der Patienten mit leichtem bis mittelschwerem beruflichem Anforderungsprofil in der evaluierten Gruppe signifikant höher war (13.0% vs. 7.7%,  $p= 0.021$ ), ergab sich für die Ausführung leichter, mittelschwerer oder schwerer Arbeit keine signifikante Differenz (s. Tabelle 8). Auch das kardiovaskuläre Risikoprofil war größtenteils deckungsgleich, lediglich Diabetes Mellitus trat in der Fallgruppe häufiger auf (13.7% vs. 9.0%,  $p= 0.021$ ). Daneben ließen sich weder im Ruhe-EKG noch in der Echokardiographie wesentliche Abweichungen erkennen. Ebenso war die Verteilung der jeweiligen Biopsiediagnosen (akute Myokarditis, Borderline-Myokardits oder dilatative Kardiomyopathie) in beiden Populationen nahezu konform. Ein größerer Selektionseffekt zwischen beiden Gruppen konnte somit letztlich ausgeschlossen werden (s. Tabelle 6).

**Tabelle 6** Vergleich des evaluierten und des nicht-evaluierten Patientenkollektivs

<b>Parameter</b>	<b>Evaluierte</b> (N = 391)	<b>Nicht-Evaluierte</b> (N = 757)	<b>p- Wert</b> (T-Test / Chi-2)
<b>Soziodemographische Merkmale</b>			
Alter bei EMB (Jahre)	48.9 ± 12.4	45.7 ± 14	<b>&lt;0.001</b>
Männlich (%)	66.2	70.5	0.135
<b>Berufliches Anforderungsprofil (%)</b>			
leicht	54.5	61.6	0.068
leicht bis mittelschwer	13.0	7.7	<b>0.021</b>
mittelschwer	19.4	16.0	0.262
schwer	13.0	14.7	0.552
<b>Biopsiediagnose (%)</b>			
MCa	2.6	2.8	0.83
MC-BL	23.5	21.5	0.44
DCM	26.1	27.1	0.718
MCNo	47.8	48.6	0.8
<b>Kardiovaskuläres Risikoprofil</b>			
Raucher (%)	21.9	2.4	0.377
Diabetes Mellitus (%)	13.7	9.0	<b>0.021</b>
Arterieller Hypertonus (%)	42.4	38.2	0.194
BMI	27 ± 4.9	26 ± 5.4	0.339
<b>Rhythmus im EKG</b>			
SR	84.7	88.0	0.145
VHF	15.0	11.1	0.077
Device	0.3	0.6	0.519
<b>Echokardiographie</b>			
LA (mm)	41.7 ± 7.3	41.7 ± 8.2	0.439
LVEDD (mm)	57.4 ± 10	57.5 ± 10.1	0.843
LVEF (invasiv)	44.6 ± 18.6	46.3 ± 19.8	0.161
LVEF > 45 (%)	46.4	50.7	0.178

EMB: Endomyokardbiopsie; Mca: Akute Myokarditis; MC-BL: Borderline-Myokarditis; DCM: dilatative Kardiomyopathie. MCNo: keine Myokarditis; KHK: Koronare Herzkrankheit; BMI: Body Mass Index; SR: Sinusrhythmus; VHF: Vorhofflimmern; LA: linker Vorhof; LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

## 6.2 Ergebnisse der Population mit vollständigem Datensatz

### 6.2.1 Anamnestische, klinische und laborchemische Daten

In über der Hälfte der Fälle (53.3%) war den zur Aufnahme führenden Beschwerden eine Infektionskrankheit vorrausgegangen, wobei der Großteil der Patienten an einem grippalen Infekt (46.7%) gelitten hatte. Bei 5.3 % bestand vor Anamnesebeginn eine Pneumonie und bei lediglich 1.3% ein gastrointestinaler Infekt (s. Tabelle 7).

Als Leitsymptom beklagten 45% der Patienten Dyspnoe, während knapp ein Viertel der Patienten (22.3%) unter AP litt. Synkopen hingegen traten selten auf (6.6%). Ein Leistungsknick oder Herzrhythmusstörungen wurden jeweils in ca. einem Sechstel der Fälle angegeben (Leistungsknick 13.2%, Herzrhythmusstörungen bzw. Tachykardien 13.2%).

Hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils litt die Mehrheit an arterieller Hypertonie (40.3%) und einer Lipistoffwechselstörung (32.5%). Der durchschnittliche BMI lag bei  $26.7 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$ . 21.1% der Patienten waren Raucher. Eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen ergab sich in 14.1%. Relevante Komorbiditäten bestanden in nur wenigen Fällen. Während bei 8.5% Asthma bzw. COPD, bei 5.3% eine Tumorerkrankung und bei 5.4% orthopädische Einschränkungen vorbeschrieben waren, gaben lediglich 0.9% der Patienten psychische Komorbiditäten an.

Während Leukozytenzahl, Hb, Kreatinin und Glukose im Normbereich lagen, war das CRP mit  $10.3 \pm 50.8 \text{ mg/l}$  im Mittel leicht erhöht. Auch CK und Troponin T waren gering angestiegen (CK  $153 \pm 208.1 \text{ U/l}$ , TropT  $0.2 \pm 0.5 \text{ } \mu\text{g/l}$ ), CK-MB hingegen normwertig. Einzig NT-proBNP lag mit  $2525.6 \pm 4918.4 \text{ pg/ml}$  deutlich über dem Normwert (s. Tabelle 8).

**Tabelle 7** Anamnestische und klinische Daten der Patienten mit vollständigem Datensatz [1]

Parameter	n = 220
Vorangegangener Infekt (%)	
Nein	46.7
Grippaler Infekt	46.7
Bronchitis/Pneumonie	5.3
Gastrointestinaler Infekt	1.3
Leitsymptome (%)	
Dyspnoe	45.0
Angina Pectoris	22.3
Synkope	6.6
HRST/Palpitationen	13.2
Leistungsknick	13.2
Schwindel	13.1
andere	14.1
NYHA (%)	
I / II	65.5
III / IV	34.5
Kardiovaskuläre Risikofaktoren (%)	
Nikotinabusus	21.1
Diabetes Mellitus	10.9
Arterieller Hypertonus	40.3
HLP	32.5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.7 ± 4.8
Positive FA	14.1
Komorbiditäten (%)	
KHK	3.2
Asthma/COPD	8.5
Tumorerkrankung	5.3
Orthopädische Erkrankung	5.4
Psychische Erkrankung	0.9

EMB: Endomyokardbiopsie; BMI: Body Mass Index; HLP: Hyperlipoproteinämie; KHK: Koronare Herzkrankheit; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung;

**Tabelle 8** Laborchemische Daten der Patienten mit vollständigem Datensatz [1,188]

Parameter	n = 220	Referenzbereich
Leukozyten (Gpt/L)	7.9 ± 2.2	4.000 – 10.000
Hb (mmol/L)	14.5 ± 1.5	m: 14-18, w: 12-16
Creatinin (mg/dL)	0.9 ± 0.3	0,5-1,2
Glukose (mg/dL)	108.5 ± 20.6	55-100
CRP (mg/L)	10.3 ± 50.8	< 5
CK (U/L)	153 ± 208.1	m <174, w <140
CK-MB (U/L)	18.2 ± 17.6	< 6% der CK
Trop-T (g/L)	0.2 ± 0.5	<0.01
NT pro BNP (pg/ml)	2525.6 ± 4918.4	<125

Hb: Hämoglobin; CK: Creatinkinase; CK-MB: Muscle-Brain type CK; Trop-T: Troponin-T; CRP: C-reaktives Protein; NT-proBNP: N-terminales pro brain natriuretic peptide

### 6.2.2 Apparative, funktionelle und morphologische Daten

Bei der Mehrzahl der Patienten bestand ein Sinusrhythmus (89.7%), lediglich 9.7% wiesen VHF auf, 7.3% trugen ein Device. Die durchschnittliche Ruheherzfrequenz lag bei  $76.7 \pm 16.7$  Schläge pro Minute. Ein LSB wurde bei 15.4% erfasst.

Die im 6-Minuten-Gehtest durchschnittlich erreichte Gehstrecke lag bei  $465.6 \pm 107$  m.

Echokardiographisch imponierten im Mittel normal dimensionierte bis allenfalls gering vergrößerte Herzhöhlen des linken Herzens (LA  $40.5 \pm 7.2$  mm, LVEDD  $55.7 \pm 9.4$ , LVESD  $41.7 \pm 12.6$ ). Ein normales E/A Muster als Anhalt für eine regelrechte diastolische Funktion wurde bei mehr als der Hälfte (E/A >1-2, 55.5%), eine Relaxationsstörung (E/A ≤1) bei 31.6% und eine Compliancestörung (E/A > 2) bei 12.9% erfasst. Unter Zuhilfenahme des Gewebedopplers ergab sich nur bei 3.7% ein deutlicher Hinweis für erhöhte Füllungsdrücke (E/E' >15). Hinsichtlich des Klappenstatus wies der Großteil der Patienten eine leichtgradige Mitral- (71.8%) oder Trikuspidalklappeninsuffizienz (68.6%) auf. Die systolische rechtsventrikuläre Funktion war gut (TAPSE  $23.3 \pm 5.1$  mm).

Eine KHK mit mindestens einer signifikanten Koronarstenose über 50% wurde bei 3.2% der Patienten diagnostiziert. Die lävokardiographisch bestimmte LVEF betrug im Mittel  $47.1 \pm 18.6\%$ . Bei knapp der Hälfte der Patienten (46.3%) ließ sich eine reduzierte LVEF (LVEF <45%) dokumentieren. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) lag durchschnittlich bei  $15.4 \pm 19.4$  mmHg. Der systolische PAP (sPAP) war mit  $32.2 \pm 15.7$  mmHg gering erhöht (s. Tabelle 9).

**Tabelle 9** Apparative, funktionelle und morphologische Daten der Patienten mit EMB und sozialmedizinischem Datensatz [1,183,184,189,190]

Parameter	n = 220	Normwert
EKG		
Ruheherzfrequenz (bpm)	76.7 ± 16.7	
SR (%)	89.7	
VHF (%)	9.7	
Device (%)	7.3	
LSB (%)	15.4	
6-Minuten-Gehtest (m, n = 46)	465.6 ± 107.0	400 - 700
Echokardiographie		
LA (mm)	40.5 ± 7.2	30 - 40
LVEDD (mm)	55.7 ± 9.4	42 - 58
LVESD (mm)	41.7 ± 12.6	25 – 40
E/A (%)		0.8 – 2.0
≤1	31.6	
>1 bis 2	55.5	
>2	12.9	
MI (%)		
leicht	71.8	
mittel – schwer	14.1	
TI (%)		
Leicht	68.8	
mittel – schwer	10.1	
TAPSE (mm)	23.5 ± 5.1	> 17
Gewebe-Doppler Echokardiographie		< 8
E/ E' < 8 (%)	73.2	
E/ E' = 8-12 (%)	23.2	
E/ E' > 12 (%)	3.7	
Linksherzkatheter		
KHK (%)	3.2	
LVEF (%)	47.1 ± 18.6	≥ 55
LVEF <45% (%)	46.3	
LVEDP (mmHg)	15.4 ± 19.4	< 16
Rechtsherzkatheter		
Mittlerer RAP (mmHg)	4.7 ± 3.5	0-6
sPAP (mmHg)	32.2 ± 15.7	15-25

EKG: Elektrokardiogramm; SR: Sinusrhythmus; VHF: Vorhofflimmern; LSB: Linksschenkelblock; LA: linker Vorhof; LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion; LVEDP: linksventrikulärer enddiastolischer Druck; RAP: rechtsatrialer Druck; sPAP: systolischer Pulmonalarteriendruck

### 6.2.3 Klinische Diagnose und Biopsiedaten

Obwohl in 10.5% der Fälle klinisch vermutet, konnte in der EMB bei lediglich 1.8% eine akute Myokarditis (MCa) nachgewiesen werden. Eine Borderline Myokarditis (MC-BL) hingegen stellte sich bei knapp einem Viertel der Patienten dar (24.5%). Die klinische Verdachtsdiagnose einer DCM wurde in 21.4% gestellt und bei einem nahezu identischen Anteil (22.3%) ein bioptisches Korrelat bestätigt. Bei 51.4% der Patienten jedoch konnten keine Myokarditis-assoziierten Veränderungen objektiviert werden (MCNo). Trotz klinischem Verdacht auf Myokarditis ergab sich in der EMB somit bei über der Hälfte der Patienten letztlich kein histologisches Korrelat.

In der immunhistologischen Analyse zeigten sich im Mittel  $7.1 \pm 7.1$  CD3+ und  $18.5 \pm 17$  CD45+R0-Komplexe,  $1.4 \pm 2.1$  Perforin-exprimierende Zellen sowie  $35.9 \pm 25$  MAC-1 positive Makrophagen pro  $\text{mm}^2$ . Eine als prognostisch ungünstig geltende Anzahl jener Marker imponierte in ca. einem Viertel (CD3 >10 22.7%, Mac1 >45 26.3%) bzw. in 6% der Fälle (CD45+R0 >45 6.5%, Perforin >5 6.0%).

Eine Bestimmung der Virussubtypen erbrachte erwartungsgemäß die höchste Prävalenz für Parvo B19-Infektionen (54.2%). Bei 16.7% konnten anderweitige oder Mehrfachinfektionen differenziert werden. Die intramyokardiale Viruslast von PVB19 infizierter Patienten lag durchschnittlich bei  $391.2 \pm 755$  mit Überschreitung des klinisch relevanten Schwellenwertes Grenzwertes (>500 PVB19-Kopien/ $\mu\text{g}$ ) [76] bei 16.2%. Anhalt auf Reaktivierung (PVB-cDNA vorhanden) ergab sich in 30.5% der Fälle (s. Tabelle 10).

**Tabelle 10** Klinische Diagnose und Biopsiedaten [1]

Parameter	n = 220
Klinische Diagnose (%)	
MCa	10.5
MCc	68.2
DCM	21.4
Virusdiagnostik	
kein Virusnachweis (%)	29.2
PVB19 (%)	54.2
PVB19 (copies/mL)	391.2 ± 755.2
PVB19 Kop >500 (%)	16.2
PVB19 DNA	
nicht vorhanden (%)	69.5
vorhanden (Reaktivierung) (%)	30.5
andere oder Mehrfachinfektion (%)	16.7
Immunhistochemie	
Entzündung	
Negativ (%)	47.2
Positiv (%)	38.9
Borderline (%)	13.9
CD3+ (T-Lymphozyten) /mm <sup>2</sup>	7.1 ± 7.1
CD3+ (T-Lymphozyten) > 10 (%)	22.7
CD45+R0 (T-Lymphozyten) /mm <sup>2</sup>	18.5 ± 17
CD45+R0-Klassen (%)	
<35	87.9
35-45	5.6
>45	6.5
Perforin /mm <sup>2</sup>	1.4 ± 2.1
Perforin >5 (%)	6.0
Mac-1 (Makrophagen) /mm <sup>2</sup>	35.9 ± 25
Mac-1 (Makrophagen) >45 (%)	26.3
Biopsiediagnose (%)	
MCa	1.8
MC-BL	24.5
DCM	22.3
MCno	51.4

MCa: akute Myokarditis; MCc: chronische Myokarditis; DCM: Dilatative Kardiomyopathie; PVB19: Parvovirus B19; MC-BL: Borderline-Myokarditis; MCno: keine Myokarditis



## 6.2.4 Pharmakotherapie

Die Pharmakotherapie nach stationärem Aufenthalt beinhaltete in den meisten Fällen einen ACE-Hemmer bzw. einen AT1-Antagonisten (85.7%), einen Betablocker (86.7%) und ein Diuretikum (63.1%) (s. Tabelle 11). Bei knapp der Hälfte der Patienten (49.0%) wurde die diuretische Therapie um einen Aldosteronantagonisten ergänzt. Eine Frequenzkontrolle mittels Digitalis-Glykosid (Digoxin oder Digitoxin) erfolgte bei 11.4%, eine antiarrhythmische Therapie bei 8.0%. Knapp ein Viertel der Patienten (22.7%) nahm Acetylsalicylsäure (ASS), 18.8% eine orale Antikoagulation (oAK) ein. Wenige erhielten einen Calciumantagonisten (7.5%). Eine spezifische Differentialtherapie wurde nur vereinzelt initiiert (Telbivudine 3.2%, Immunsuppression 3.2%, Interferon 0.4%).

**Tabelle 11** Medikamentöse Therapie bei Entlassung [1]

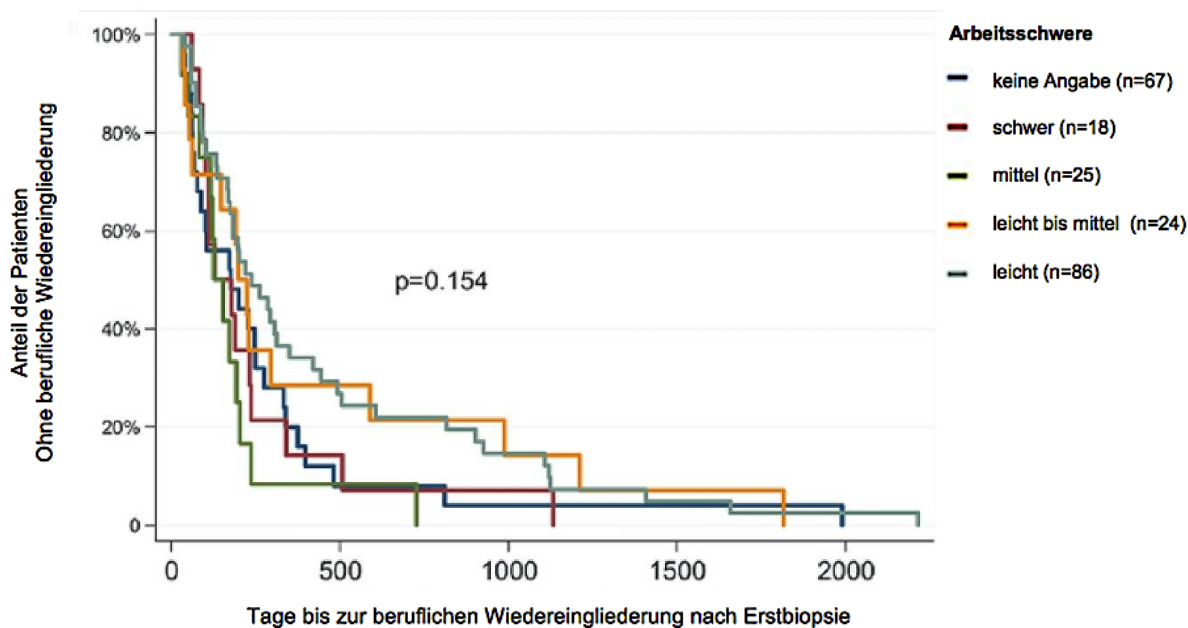
Parameter	n = 220
Orale Medikation (%)	
ACE-Hemmer/AT-1 Antagonisten	85.7
Betablocker	86.5
Diuretika	63.1
Aldosteronantagonisten	49.0
ASS	22.7
oAK	18.8
Digitalis	11.4
CSE-Hemmer	31.7
Calciumantagonisten	7.5
Spezifische Therapie (%)	
Telbivudine	3.2
Immunsuppressiva	3.2
Interferon	0.4

ASS: Acetylsalicylsäure; oAK: orale Antikoagulation

### 6.3 Berufliche Wiedereingliederung

153 der 220 Patienten hatten vollständige und verwertbare Angaben zur Schwere ihres Berufes gemacht. 56.2% (n=86) dieser Patienten beschrieben ihre Arbeitslast als leicht (n=86), 15.7% (n=24) als leicht bis mittelschwer, 16.3% (n=25) als mittelschwer und 11.8% (n=18) als schwer. Die berufliche Wiedereingliederung gelang im Mittel nach  $168.8 \pm 347.7$  Tagen, wobei nach 6, 12 und 24 Monaten 61.3%, 72.2% bzw. 76.4% der Patienten ihren Beruf wiederaufgenommen hatten. Die Zeit bis zum ersten Arbeitstag nach EMB war nicht abhängig von den Angaben zur Arbeitsschwere [ $p = 0.154$ ] (s. Abb. 6). Wie der Kaplan-Meier-Kurve zu entnehmen ist, gelang eine berufliche Wiedereingliederung nach über zwei Jahren (730 Tage) nur noch selten (s. Abb. 4)

**Abbildung 4** Anteil der Patienten ohne berufliche Wiedereingliederung in Abhängigkeit der Arbeitsschwere [1]

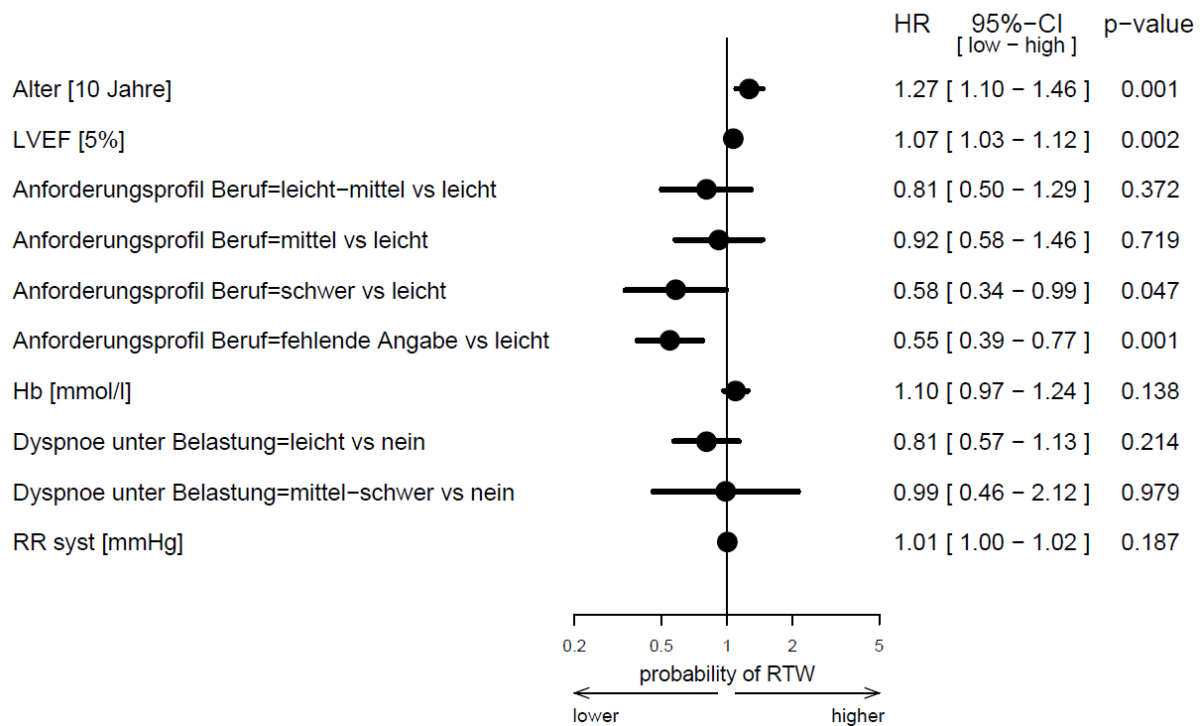


## 6.4 Multivariate Analyse

### 6.4.1 Gesamtpopulation mit klinischem Verdacht auf Myokarditis

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Einflussgrößen besaßen in der multivariaten Regressionsanalyse nur noch wenige Faktoren einen eigenständigen prädiktiven Wert für die berufliche Wiedereingliederung der Gesamtgruppe (n=220). Keine der klinischen Verdachtsdiagnosen hatte entscheidenden Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des beruflichen Wiedereinstiegs. Weder Biopsiediagnose noch die Ergebnisse der histologischen, immunhistologischen oder molekularbiologischen Analyse wiesen in der schrittweisen Vorwärtsselektion eine signifikante Korrelation mit der Rückkehr in den Beruf auf. Genauso besaßen weder die Daten der Labordiagnostik noch die Pharmakotherapie einen prädiktiven Wert für die Beurteilung der beruflichen Reintegration. Lediglich das Alter und die LVEF als einziger Parameter der Funktionsdiagnostik wiesen eine eigenständige Relevanz auf. Während sich pro Altersanstieg um 10 Jahre die Wahrscheinlichkeit des beruflichen Wiedereinstiegs überraschenderweise um jeweils 27% erhöhte (pro 10 Jahre, Hazard Ratio (HR), 1.27 [95 % Konfidenzintervall (CI) 1,10 – 1,46];  $p = 0,001$ ), machte eine Zunahme der LVEF um 5% die berufliche Wiederkehr 7% wahrscheinlicher (pro 5% Anstieg, HR, 1.07; 95% CI 1.03–1.12;  $p = 0.002$ ). Ein schweres berufliches Anforderungsprofil verschlechterte im Gegensatz zu leichter Arbeit hingegen die Perspektive. Nahm das körperliche Anforderungsprofil der letzten beruflichen Tätigkeit von leicht auf schwer zu, reduzierte sich die Wahrscheinlichkeit der beruflichen Wiedereingliederung um 42 % (schwer vs. leicht, HR, 0.58; 95% CI, 0.34–0.99;  $p < 0.049$ ) (s. Abb. 5).

**Abbildung 5** Cox-Regression der Prädiktoren für die berufliche Wiedereingliederung bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis [1]

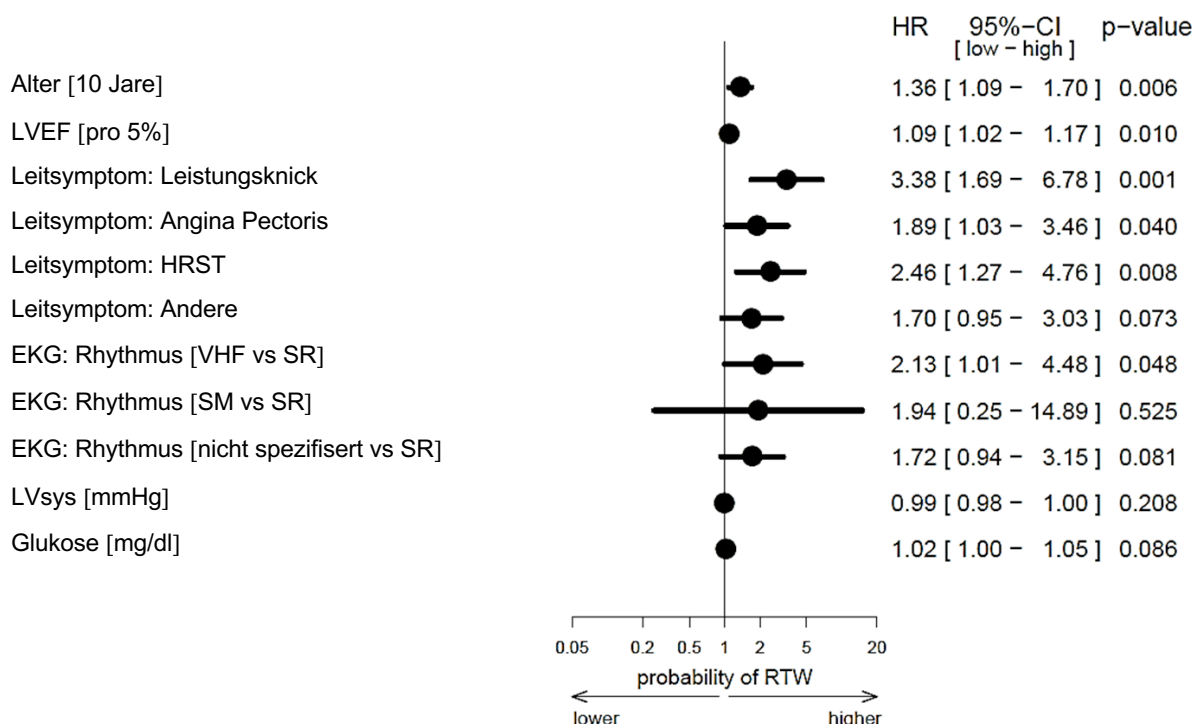


LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; Hb: Haemoglobin; RR: Blutdruck; RTW: Berufliche Wiedereingliederung

### 6.4.2 Subpopulation mit bioptisch gesicherter Myokarditis

Auch in der Subpopulation mit bioptisch gesicherter Myokarditis (n=107) stellten Alter (pro 10 Jahre, HR 1.36; 95% CI, 1.09–1.70; p = 0.006) und LVEF (pro 5% Anstieg, HR 1.09; 95% CI 1.02–1.17; p = 0.002) unabhängige Prädiktoren für die berufliche Wiedereingliederung dar und waren jeweils mit höherer Wahrscheinlichkeit für die Rückkehr in den Beruf assoziiert. Im Gegensatz zur Analyse der Gesamtgruppe hatten zudem einige der bei Anamnesebeginn beklagten Leitsymptome signifikanten Einfluss auf die berufliche Reintegration. Die Wahrscheinlichkeit erhöhte sich, wenn die Patienten unter Leistungsminderung (HR 3.38; 95% CI 1.69–6.78; p = 0.001), Angina Pectoris (HR 1.89; 95% CI 1.03–3.46; p = 0.040) oder Herzrhythmusstörungen (HR 2.46; 95% CI 1.27–4.76; p = 0.008) litten (s. Abb. 6). Für die Arbeitsschwere ergab sich hingegen keine signifikante Korrelation mit dem Endpunkt der beruflichen Wiedereingliederung. Bemerkenswerterweise waren auch in dieser Subpopulation weder die Ergebnisse der Biopsie noch die angewandten therapeutischen Strategien von prädiktivem Wert für die Rückkehr in den Beruf.

**Abbildung 6** Cox-Regression der Prädiktoren für die berufliche Wiedereingliederung bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis [1]



LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; HRST: Herzrhythmusstörungen; EKG: Elektrokardiogramm; VHF: Vorhofflimmern; SR: Sinusrhythmus; SM: Schrittmacher; LVsys: systolischer linksventrikulärer Druck; RTW: berufliche Wiedereingliederung

## 7 Diskussion

Durch die vorliegende Untersuchung konnten letztlich drei wesentliche Erkenntnisse gewonnen werden. Zunächst zeigte sich in der multivariaten Analyse kein prädiktiver Nutzen der Endomyokardbiopsie für die berufliche Wiedereingliederung [1]. Stattdessen waren viel eher demographische und konventionelle klinische Parameter von prognostischer Relevanz [1]. Hierzu zählten das Alter der Patienten, die Arbeitsschwere, die LVEF und bei bioptisch gesicherter Myokarditis zusätzlich die Leitsymptome bei Anamnesebeginn [1]. Zudem stellte sich heraus, dass während der Nachbeobachtungsdauer von zwei Jahren nur drei Viertel unserer Patienten (76.4%) erfolgreich ins Berufsleben wiedereingegliedert werden konnten [1]. Unabhängig vom körperlichen Anforderungsprofil gelang eine berufliche Wiedereingliederung danach nur noch selten [1].

Die EMB leistet einen entscheidenden Beitrag zur Diagnosesicherung der Myokarditis und kann besonders bei unklarer Herzinsuffizienz bedeutende Hinweise zur Ätiologie liefern. Obwohl bei der Hälfte der Patienten in der histologischen Beurteilung keine Myokarditis-assoziierten Veränderungen objektiviert werden konnten, gelang im Rahmen der molekularbiologischen Analyse ein myokardialer Virusnachweis bei knapp drei Viertel der Patienten [1]. Die abweichenden Ergebnisse sind unter anderem durch die unzureichende Sensitivität der lichtmikroskopischen Beurteilung zu erklären. Aufgrund der niedrigen Prävalenz akuter Myokarditiden (1.8%) in unserer Untersuchung ist davon auszugehen, dass die Anzahl an Myokarditiden gemäß Dallas-Kriterien unterbewertet wurde.

Die Ergebnisse der EMB erbringen trotz ihrer Überlegenheit hinsichtlich klinischer und therapeutischer Strategien jedoch keinen prognostischen Nutzen für eine sozialmedizinische Evaluation [1]; weder bei klinischem Verdacht noch bei bioptisch gesicherter Myokarditis [1]. Während in vergangenen Studien der immunhistologische Nachweis einer myokardialen Entzündung, auch bei negativen Dallas Kriterien, ein Prädiktor für typische kardiovaskuläre Endpunkte darstellt [50] war in unserer Untersuchung keine der histologisch und immunhistologisch aufgearbeiteten Befunde signifikant mit der beruflichen Wiedereingliederung assoziiert [1]. Sogar jene Parameter der Immunhistologie, die einen ungünstigen, klinischen Verlauf vermuten ließen, wie eine vermehrte Zahl CD3-positiver (>10) oder Mac-1 positiver Zellen (>45) oder eine erhöhte Perforin Expression (>5), hatten keine prognostische Auswirkung auf den Endpunkt der beruflichen Wiedereingliederung [1].

Einige Studien messen dem molekularbiologischen Nachweis einer Viruspersistenz eine Bedeutung für die Entwicklung klinischer Ereignisse bei [69,191]. In unserer Untersuchung zeigte sich jedoch keine Korrelation zwischen den Parametern der Virusdiagnostik und der beruflichen Wiedereingliederung [1]. Weder die Art des Virus noch die Quantifizierung der

Viruslast, die eine Differenzierung zwischen aktiver viraler Infektion und latenter Viruspersistenz erlaubt und so eine antivirale oder immunsuppressive Differentialtherapie ermöglicht [125,155,156], war von Bedeutung für die Rückkehr in den Beruf. Bislang liegen jedoch auch noch keine Studien vor, die die myokardiale Viruslast als einen klinischen Prädiktor definieren.

Sowohl für die spezifischen Therapieformen als auch für die leitliniengerechte Pharmakotherapie zur Behandlung einer Herzinsuffizienz ergab sich in unserer Untersuchung kein prognostischer Vorteil für die Beurteilung der beruflichen Wiedereingliederung. Besonders letzterer Aspekt steht ganz im Gegensatz zu den Ergebnissen bisheriger Studien, in denen im Tiermodell bei gesteigerter Zytokinexpression eine Reduktion der Entzündungsreaktion durch Gabe von Betablockern erzielt und so die Prognose verbessert werden konnte [192,193].

Es stellte sich heraus, dass neben soziodemographischen Variablen bewährte klinische Parameter viel eher die entscheidenden Faktoren für sozialmedizinische Strategien sind [1]. Die klinischen Prädiktoren unserer Untersuchung decken sich dabei jedoch nicht gänzlich mit den etablierten Parametern zur klinischen Prognoseabschätzung bei Verdacht auf Myokarditis. In vorausgegangen Studien erwiesen sich in multivariaten Analysen von klinischer Seite vorrangig eine hohe NYHA-Klasse (III-IV) [69,154] und der systolische enddiastolische linksventrikuläre Druck als prädiktiv für eine schlechtere Prognose, während die LVEF lediglich in monovariaten Analysen von prognostischem Wert war [69,154,155,194,195]. In unserer Untersuchung erwies sich eine reduzierte LVEF hingegen auch in der multivariaten Analyse als unabhängiger negativer Prädiktor für die Rückkehr in den Beruf [1]. Diese Erkenntnis unterstreicht, dass berufliche Wiedereingliederung und klinische Prognose nicht zwingend miteinander korrelieren.

Patienten mit Herzinsuffizienz erfahren durch krankheitsassoziierte Beschwerden nicht selten eine Abnahme ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) und neigen daher auffallend häufig zu Depression und niedergeschlagener Stimmung [196–202]. Dies kann Barrieren für die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit darstellen [203,204]. Es kann angenommen werden, dass bei einer durchschnittlichen LVEF von  $47.1 \pm 18.6\%$  auch in unserer Studie psychosoziale Faktoren von erhöhter Prävalenz waren und hierdurch die Rückkehr in den Beruf womöglich verzögert wurde [196,205].

Wie zu erwarten, erwies sich zudem das Alter als signifikanter Prädiktor für die berufliche Wiedereingliederung [1]. Während bei anderen kardialen Erkrankungen, wie der koronaren Herzerkrankung, ein höheres Alter die Rückkehr in den Beruf für gewöhnlich weniger wahrscheinlich macht [206], existieren bei Myokarditis-Patienten hierzu bislang keine Daten.

Unsere Ergebnisse zeigten jedoch, dass ein hohes Alter die Wahrscheinlichkeit einer beruflichen Wiedereingliederung erhöht [1]. Dies ist am ehesten dadurch begründet, dass die Auswirkungen einer Myokarditis auf das Krankheitsverhalten mitunter von der subjektiven Wahrnehmung des eigenen Gesundheitszustandes abhängen [207].

Krankheitsassoziierte Beschwerden im Rahmen einer Herzinsuffizienz (HI) führen bei jungen Menschen im Gegensatz zur älteren Population zu einer größeren Abnahme der HRQoL [208–210]. Die alltägliche Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit wird bei meist vollkommener Beschwerdefreiheit vor Erkrankung häufig als drastischer empfunden [208–210]. Hierdurch wird die eigene Arbeitsfähigkeit im Vergleich zur älteren Population womöglich als schlechter eingeschätzt. Die subjektive Wahrnehmung der eigenen Befindlichkeit wird dabei maßgeblich durch Vergleich der eigenen Gesundheit mit dem kollektiven Gesundheitszustand Gleichaltriger beeinflusst [211]. Einige Studien bestätigen, dass zur Risikostratifikation bei Herzinsuffizienz besonders die Selbsteinschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit von großem Nutzen ist [208].

Psychologische Determinanten ergeben sich jedoch nicht alleine durch krankheitsassoziierte Funktionseinschränkungen, sondern auch durch den krankheitsbedingten Verlust der beruflichen Rolle. Junge Patienten möchten aktiv bleiben und ihre sozialen und beruflichen Rollen wahren [209]. Durch Schwächung oder gar Verlust dieser Rollen entsteht eine Diskrepanz, die das Gefühl von Verlust und Enttäuschung schürt und so bei jungen Patienten mit Herzinsuffizienz häufig zur Manifestation psychologischer Einschränkungen führt [212]. Für Menschen höheren Alters ist es durch altersbedingte Abnahme des körperlichen Leistungsvermögens hingegen leichter, physische Einschränkungen zu akzeptieren [213]. Aufgrund altersadaptierter Erwartungen im Hinblick auf eine ausreichend gute Lebensqualität [209] weisen ältere Patienten mit Herzinsuffizienz trotz schlechterer Prognose seltener Symptome einer Depression oder Angststörung auf und sind so womöglich früher fähig, in den Beruf zurückzukehren [214–216]. Da ältere Patienten ihren Rentenbeginn zudem in absehbarer Zeit erwarten, sind sie aller Wahrscheinlichkeit nach zudem eher motiviert, ihre Arbeit wiederaufzunehmen [1]. Womöglich reagiert das Immunsystem bei Menschen höheren Alters im Rahmen einer Myokarditis außerdem weniger stark, so dass es zu einer geringeren klinischen Beeinträchtigung kommt.

Eine weitere Erkenntnis unserer Arbeit ist, dass die Arbeitsschwere ein unabhängiger Prädiktor für die berufliche Wiedereingliederung bleibt [1]. Wie zu erwarten ist im Gegensatz zu leichter Arbeit ein schweres körperliches Anforderungsprofil mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit der RTW assoziiert. Da die körperlichen Anforderungen bei schwerer Arbeit deutlich höher sind, überrascht dieser Zusammenhang zwischen Arbeitsschwere und



beruflicher Wiedereingliederung nicht weiter und ist für andere kardiale Erkrankungen, wie z.B. nach Myokardinfarkt, bereits belegt [217,218].

Wider Erwarten machte das Auftreten von Beschwerden wie AP, Herzrhythmusstörungen oder einer Leistungsminderung bei bioptisch gesicherter Myokarditis die Rückkehr in den Beruf wahrscheinlicher [1]. Eine myokardiale Entzündung könnte zumindest bei externen Noxen wie einer Virusinfektion (im Gegensatz zu autoimmunologischen Prozessen) als akuter „Heilungsprozess“ (Viruselimination) angesehen werden. Wahrscheinlich sind akute Beschwerden daher mit einer schnelleren Ausheilung assoziiert. Auch *Modrow et al.* konnten zeigen, dass eine akute ACS-ähnliche Klinik bei Myokarditis, z.B. bei Parvo-B19 Infektion [187], generell mit einer besseren Prognose einhergeht. Wohlmöglich spielen aber auch hier psychologische Faktoren eine gewisse Rolle. Am ehesten ist hierbei das Konzept der Selbstwahrnehmungserwartung (SWE) entscheidend [219]. SWE bezeichnet die eigenen Erwartungen eines Individuums, durch eigene Kompetenzen gewünschte Handlungen erfolgreich und eigenständig ausführen zu können [220] und wird maßgeblich durch die subjektiv empfundene Leistungsfähigkeit beeinflusst [221]. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass bei langfristiger, krankheitsbedingter Arbeitsunfähigkeit (>4 Wochen) in der Regel Faktoren wie die SWE oder auch das Krankheitsverhalten viel eher prognostische Auswirkung auf die berufliche Wiedereingliederung haben als die krankheitsassoziierten Symptome [219]. Auch wenn viele der Patienten unter Beschwerden wie Schwäche, AP oder Arrhythmien leiden, sind bei körperlich anspruchsvollen Berufen vielmehr die subjektive Einschränkung der eigenen Leistungsfähigkeit und zusätzlich die Motivation zur Arbeitsleistung von größerer Relevanz für die berufliche Rückkehr [204,219,222]. Des Weiteren ist es möglich, dass Patienten mit den oben genannten Beschwerden aufgrund des höheren Leidensdrucks zu verbesserter Compliance neigen und hierdurch die körperliche und letztlich auch die berufliche Rekonvaleszenz gefördert wird.

Als weitere Erkenntnis unserer Arbeit ist hervorzuheben, dass nach 24 Monaten lediglich 76.4% aller Patienten des evaluierten Kollektivs in ihren Beruf eingegliedert wurden [1]. In fast einem Viertel der Fälle misslang somit eine erfolgreiche Rückkehr ins Arbeitsleben [1]. Das Scheitern einer beruflichen Wiedereingliederung und eine darauffolgende Arbeitslosigkeit sind wiederum eng mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil und letztlich mit einem schlechteren Outcome assoziiert [223,224]. Diese Erkenntnis beweist, dass die Langzeitfolgen einer Myokarditis nicht zu unterschätzen sind und hinsichtlich der Erwerbsbiographie sogar drastischer als nach Myokardinfarkt sein können. *Dreyer et al.* zeigte, dass nach Myokardinfarkt 85-89% der Patienten unter 55 Jahren innerhalb von 12 Monaten erfolgreich in ihren Beruf zurückkehren [225]. *Bhattacharyya et al.* zufolge resultiert für dieselbe Nachbeobachtungsdauer ein sich eher mit unseren Ergebnissen deckendes Ergebnis von

80.2%. Bei einem Altersspektrum von 18-90 Jahren als Einschlusskriterium liegt der Fokus der Untersuchung jedoch nicht auf jungen Patienten im berufsfähigen Alter [206]. In der vorliegenden Arbeit gelang die berufliche Wiedereingliederung im Mittel nach  $168.8 \pm 347.7$  Tagen ( $5.62 \pm 11.59$  Monate) [1], nach Myokardinfarkt liegt die durchschnittliche Rekonvaleszenzzeit bis zur Wiederaufnahme des Berufes hingegen bei 3.3 bis 5.5 Monaten [206,218,226].

Das durchschnittliche Alter unserer Patienten lag bei  $44.9 \pm 10.7$  Jahren [1]. Da normalerweise noch viele Jahre im Berufsleben zu absolvieren sind, verdeutlicht auch dieser Aspekt die potenziell weitreichenden Konsequenzen einer Myokarditis für die Erwerbsbiographie erkrankter Patienten.

Zwar konnten wir in unserer Studie einige Prädiktoren für die berufliche Wiedereingliederung bei Myokarditis identifizieren, die der gescheiterten Eingliederung zugrundeliegenden Ursachen wurden jedoch nicht genauer eruiert. Analog zu Studien aus der Myokardinfarkt Diagnostik und passend zu den Prädiktoren unserer Untersuchung mögen kardiale Symptome inklusive anhaltende AP, eine persistierende systolische (bzw. diastolische) Dysfunktion oder eine generelle Leistungsminderung hierfür mitverantwortlich sein [227,228]. In Zusammenschau unserer Erkenntnisse kann dennoch davon ausgegangen werden, dass in Übereinstimmung mit ACS-Patienten die entscheidenden Faktoren einer gescheiterten Wiedereingliederung psychosozialen Ursprungs sind [229,230]. Nach ACS hängt die Rückkehr in den Beruf zwar einerseits auch von demographischen und klinischen Parametern wie Alter, LVEF sowie Rhythmusstabilität, von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder vom Auftreten thorakaler Schmerzen ab, signifikante Prädiktoren für eine verzögerte Rückkehr in den Beruf ergeben sich jedoch vorrangig aus sozioökonomischen und psychologischen Variablen [217,228,231]. Neben Bildungsstand, Zufriedenheit im Beruf, Beschäftigungsdauer, Unternehmensgröße und beruflichem Stress zählen hierzu vor allen Dingen Verunsicherung, Angst und Depression [217,218,231,232].

Langanhaltende krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit fördert soziale Entfremdung, Armut sowie Existenznot durch Ausgrenzung vom Arbeitsmarkt [233]. Dies schwächt einerseits die Identifikation mit dem sozialen Status und hat andererseits auch einen maßgeblich negativen Einfluss auf die körperliche und mentale Verfassung [234]. Kurze Phasen von Arbeitsunfähigkeit vermögen zwar die Gesundheit durch Reduktion arbeitsbedingter Stressfaktoren zu verbessern [233], durch eine langfristige Unterbrechung der Erwerbsbiographie können psychosoziale Stressoren jedoch verstärkt werden [235]. In solchen Fällen ist neben einer medizinischen auch eine psychosoziale Unterstützung indiziert [234]. Bei Herzerkrankungen wie einer Myokarditis sollten Ärzte daher stets psychosoziale Stressoren prüfen und potentielle Symptome erkennen [236].

Wie bereits erwähnt, gibt es bislang nur wenige empirische, nicht-randomisierte Daten über den Erfolg der beruflichen Wiedereingliederung bei Myokarditis-Patienten [1]. Dies betrifft ebenfalls die Effektivität kardiologischer Rehabilitationsprogramme nach Myokarditis [1]. Aufgrund der aktuellen Gesetzgebung in Deutschland, die jedem Patienten mit entsprechender Erkrankung eine kardiale Rehabilitation zugesteht, ist eine hierfür notwendige Randomisierung durch rechtliche und ethische Limitationen nicht suffizient umsetzbar [1]. Ob kardiale Rehabilitationsprogramme also Einfluss auf die berufliche Wiedereingliederung des Einzelnen haben, kann daher nicht sinnvoll evaluiert werden.

Während zahlreiche Publikationen zwar die sportliche Eignung von Leistungssportlern oder Freizeitathleten mit Myokarditis umfassend behandeln, existieren nur wenige und teilweise veraltete Daten, aus denen sich generelle Empfehlungen für die kardiale Rekonvaleszenz nach Myokarditis ableiten lassen [237–239]. Erstaunlicherweise finden Strategien zur beruflichen Wiedereingliederung hierbei keinerlei Erwähnung [1]. Weder die sich mit myokardialen und perikardialen Erkrankungen befassende Arbeitsgruppe der „European Society of Cardiology“ (ESC) [239] noch die „American College of Cardiology Foundation/American Heart Association“ (ACCF/AHA) [240] behandeln in den jeweiligen Empfehlungen zur Herzinsuffizienzbehandlung die Problematik der beruflichen Reintegration [1]. Es bedarf also weiterer Anstrengungen, um evidenz-basierte Empfehlungen für eine hinsichtlich ihrer Erwerbsbiographie derart gefährdete Population stellen zu können. Der Fokus sollte dabei besonders auf die Patienten gerichtet werden, die die beschriebenen Risikofaktoren unserer Studie zur Wiederaufnahme des Berufes aufweisen [1].

## 8 Limitationen

Abschließend sollte auf folgende inhärente Einschränkungen der vorliegenden Arbeit hingewiesen werden.

1. Es konnten nur die Rentenversicherungsinformationen derer genutzt und somit jene Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die uns ihr schriftliches Einverständnis zur Verknüpfung der sozialmedizinischen Daten mit denen des Myokardregisters gegeben und die jeweils korrekte Rentenversicherung bzw. Mitgliedsnummer angegeben hatten. Aus der initial 1153 Patienten umfassenden Klinikdatenbank resultierte hierdurch ein deutlich kleineres Kollektiv mit nur noch 391 Beteiligten.
2. Von 391 Patienten wurden von den vier Rentenversicherungen in lediglich 220 Fällen Sozialdaten zur Verfügung gestellt. Von diesen hatten bei Aufnahme ins Klinikregister wiederum nur 153 Patienten vollständige und verwertbare Angaben zur Schwere ihres Berufes gemacht. Dies sorgt möglicherweise für eine gewisse Stichprobenverzerrung. Hinzu kommt, dass die Einteilung der Arbeitsschwere anhand anamnestischer Angaben und nicht nach metabolischen Äquivalenten erfolgte. Die subjektive Beurteilung des Einzelnen führt dabei möglicherweise zu relevanten Abweichungen zwischen den Belastungsstufen.
3. Methodische Limitationen ergeben sich einerseits durch die Interobserver-Variabilität in der Beurteilung der EMB, welche in der Analyse der Gesamtdaten nicht bestimmt wurde. Andererseits sind auch Probennahmefehler („sampling error“) bei der EMB nicht gänzlich auszuschließen, die aus der eingeschränkten Sensitivität der Biopsie bei diffusem Verteilungsmuster der Myokarditis resultieren. Dies kann möglicherweise jedoch zu falschen Biopsiediagnosen und somit zu einem abweichenden Endergebnis führen.
4. Nur in ausgewählten Fällen und somit nicht regelhaft erfolgte vor EMB eine kardiale MRT-Untersuchung. Es konnte daher nicht geklärt werden, ob der kardialen MRT eine prädiktive Bedeutung im Hinblick auf die Erwerbsbiographie zukommt und ein Late Gadolinium Enhancement (LGE) möglicherweise Einfluss auf die berufliche Wiedereingliederung hat.
5. Der Einfluss medikamentöser Therapien auf die LVEF wurden nicht in das Vorhersagemodell miteinbezogen.
6. Der 6-MGT wurde nur bei 46 Patienten durchgeführt. Dies war nicht ausreichend, um als Parameter in die Regressionsanalyse aufgenommen zu werden.

7. Die Ereigniszeitanalyse der beruflichen Wiedereingliederung lässt aufgrund des in der Untersuchung angewandten primären Endpunktes mögliche Krankheitsrezidive außer Acht und vernachlässigt so erneute Unterbrechungen der Erwerbsbiographie im weiteren Verlauf.
8. Traditionelle Endpunkte kardiovaskulärer Studien sind kardiovaskulärer Tod, Gesamtmortalität, Schlaganfall oder Herztransplantation und werden weitgehend verwendet, um den therapeutischen Einfluss pharmakologischer oder Device-basierter Strategien zu untersuchen. In nicht-interventionellen Untersuchungen wird der Fokus jedoch außerdem auf ergänzende Parameter wie Lebensqualität, körperliche Leistungsfähigkeit, psycho-kognitives Verhalten oder besonders bei jungen Patienten auf sozialmedizinische Faktoren erweitert. Dies schließt die Bewertung der beruflichen Wiedereingliederung mit ein. Auch die vorliegende Untersuchung sollte als sinnvoller Beitrag zur Rehabilitationswissenschaft die Aspekte einer beruflichen Wiedereingliederung, einschließlich Prädiktoren und zeitlicher Verläufe darlegen. Die Verwendung des von uns angewandten weichen Endpunktes war notwendig, um trotz fehlender Daten zur Interpretation typischer kardiovaskulärer Endpunkte eine wertvolle Ergänzung zur postklinischen Evaluation von Berufstätigen mit vermuteter Myokarditis zu ermöglichen.
9. Die zur stationären Aufnahme und EMB führenden Gründe waren Symptome einer Herzinsuffizienz, die Vorstellung einiger Patienten erfolgte jedoch auch bei MINOCA-ähnlicher Symptomatik (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries - Myokardinfarkt ohne obstruktive Koronarerkrankung). Anhand LV-Funktion erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen (LVEF  $\geq 45\%$ , LVEF  $< 45\%$ ). Nur bei 46.3% der Patienten zeigte sich letztlich eine mittel- bis höhergradig reduzierte LVEF ( $< 45\%$ ). Klinische Charakteristika einer neu aufgetretenen Kardiomyopathie (z.B. bei viraler Myokarditis) sind variabel. Das Krankheitsbild einer Herzinsuffizienz geht dabei nur zur Hälfte mit einer reduzierten LVEF (HF<sub>r</sub>EF) einher, während ein Großteil der Patienten eine normale (HF<sub>p</sub>EF) oder allenfalls mittelgradig reduzierte EF (HF<sub>mr</sub>EF) aufweist [241,242]. Dies könnte die vorliegende Verteilung der LVEF erklären. Im Rahmen der invasiven Diagnostik ließ sich in nur 3,2% der Fälle eine KHK nachweisen; ein verhältnismäßig kleiner Anteil, der die strenge Selektion von Patienten mit Verdacht auf Myokarditis untermauert. Nichtsdestotrotz ist somit folglich eine gewisse Inhomogenität klinischer Entitäten zu erwarten, die mit ähnlicher Symptomatik imponieren.

10. Aufgrund der Komplexität des Wiedereingliederungsprozesses wäre es essenziell, psycho-soziale Parameter in die Untersuchung miteinzubeziehen. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Untersuchung war dies jedoch nicht umsetzbar.

## 9 Schlussfolgerung

Obwohl zur Diagnosesicherung und differentialtherapeutischer Entscheidung zweifelsfrei indiziert, leistet die EMB weder bei klinisch vermuteter noch bei bioptisch gesicherter Myokarditis im Vergleich zu etablierten Faktoren wie dem Alter, der LVEF, der Arbeitsschwere oder den Leitsymptomen einen unabhängigen Beitrag zur prädiktiven Einschätzung der beruflichen Wiedereingliederung [1]. Die Empfehlung zur Wiederaufnahme der beruflichen Tätigkeit bei vermuteter oder bioptisch gesicherter Myokarditis bleibt somit eine an bewährten klinischen Gesichtspunkten orientierte Einzelfallentscheidung [1]. Da von den untersuchten kardiovaskulären Funktionsparametern lediglich die LVEF den Verlauf der beruflichen Wiedereingliederung besser vorhersagen konnte, sollte eine Echokardiographie viel eher obligater Bestandteil sozialmedizinischer Strategien sein. Langfristig ist jedoch auch auf die Entwicklung evidenzbasierter Kriterien zur Wiederaufnahme körperlicher Aktivität zu hoffen.

## 10 Zusammenfassung

### Einleitung

Das klinische Bild der systolischen Herzinsuffizienz wird in Europa im 3.-5. Lebensjahrzehnt prävalierend durch eine viral induzierte Myokarditis verursacht [2]. Eine Myokarditis ist als herdförmig oder diffus ausbreitende, akute oder chronisch rezidivierende Entzündung des Myokards sowohl infektiöser als auch nicht-infektiöser Ätiologie mit polymorphem Krankheitsbild definiert [5]. Histologisch ist gemäß den sogenannten Dallas-Kriterien eine Myokarditis durch lymphozytäre Zellinfiltrate und nicht-ischämisch bedingte Myozytolysen gekennzeichnet [2,6–8].

Häufig verläuft eine Myokarditis als Begleiterkrankung bei Virusinfekten zwar klinisch inapparent, kann aber auch durch langwierige Krankheitsverläufe geprägt sein [9–11]. Während sich ein Großteil der Patienten klinisch und hämodynamisch verbessert, entwickeln circa ein Drittel der Patienten mit Myokarditis innerhalb von Monaten oder Jahren eine Störung der linksventrikulären Pumpfunktion mit Ausbildung einer chronischen Herzinsuffizienz [14,51]. Aber auch bei asymptomatischem Verlauf kann es dann gefährlich werden, wenn sich der Patient nicht ausreichend schont. Eine zu frühe Wiederaufnahme körperlicher Belastung bei Myokarditis ist insbesondere bei jungen und körperlich aktiven Menschen mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod assoziiert, was die Relevanz einer adäquaten Schonung verdeutlicht [7,27–31]. Da hierzu nur wenige empirische, nicht-randomisierte Daten existieren, konnte diesen Patienten bislang keine evidenzbasierte Empfehlung zur Aufnahme körperlicher Aktivität und somit auch nicht zur beruflichen Wiedereingliederung ausgesprochen werden [3]. Die aktuellen Empfehlungen der kardiologischen Fachgesellschaften bieten lediglich eine Orientierungshilfe zur Risikostratifikation im klinischen Alltag und beruhen auf einem erweiterten Spektrum diagnostischer und klinischer Prognoseparameter [3,28,34,175,176]. Gemäß aktuellem Konsens wird abhängig von Schwere und Dauer der Erkrankung, LV-Funktion bei Krankheitsbeginn und Ausmaß der Inflammation im Kardio-MRT zur körperlichen Schonung über 3 bis 6 Monate geraten [3,7,28,31,32,155]. Die Wiederaufnahme körperlicher Aktivität und die Rückkehr in den Beruf nach Ablauf dieser Zeit erscheint vertretbar, wenn sich die systolische LV-Funktion sowie myokardiale Nekrosemarker im Serum normalisiert haben und klinisch relevante Arrhythmien wie häufige oder komplexe Formen einer supraventrikulären oder ventrikulären Extrasystolie im Ruhe-, Belastungs- und Langzeit-EKG ausbleiben [3].

Die Diagnostik beruht auf einem integrativen, meist jedoch uneinheitlichen Ansatz aus klinischen Untersuchungen. „Da die pathophysiologischen Veränderungen infektiöser und nicht infektiöser Myokarditiden auf zellulärer und subzellulärer Ebene ablaufen“ [4], „werden



sie von einer nichtinvasiven, klinischen Diagnostik einschließlich MRT nicht oder nur unzureichend erfasst“ [4]. Zur Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose und als „Grundlage einer kausalen Therapie“ [4] wird laut europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften daher mittlerweile eine möglichst frühzeitige EMB empfohlen [4,19]. Durch histologische, immunhistologische und molekularbiologische Analyse des Biopats ist dann eine ätiologische Klassifizierung der Myokarditiden möglich [4,5,17,18]. Hierdurch können prognostisch gefährdete Patienten mit progredienter, potenziell rhythmogen bedeutsamer Herzinsuffizienz identifiziert und schließlich einer spezifischen, pathogenetisch begründeten Differentialtherapie zugeführt werden [5,18–24].

Bislang ist nicht geklärt, ob die immunhistologischen und molekularpathologischen Erkenntnisse der EMB einen unabhängigen Beitrag zur prädiktiven Einschätzung der beruflichen Wiedereingliederung leisten [1]. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, anhand einer retrospektiven Untersuchung an Patienten des Myokardregisters der Universitätsmedizin Charité Prädiktoren für die berufliche Wiedereingliederung zu identifizieren und die Vorhersagekraft des Biopsieergebnisses in Korrelation zu klinischen Parametern der invasiven und nicht-invasiven Diagnostik zu untersuchen.

### **Patienten und Methodik**

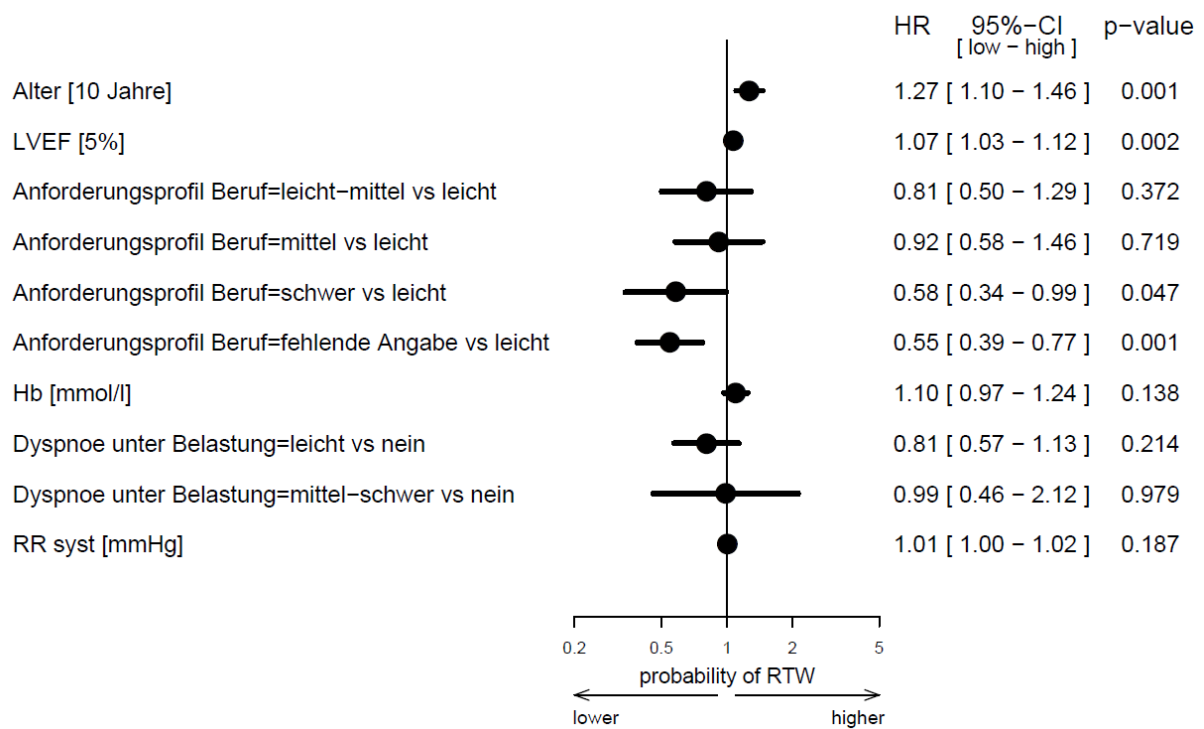
In den Jahren 2005-2012 wurde bei 1.153 Patienten im berufsfähigen Alter (unter 65 Jahre) mit Verdacht auf Myokarditis monozentrisch eine Myokardbiopsie durchgeführt. Alle Patienten kamen aus dem Einzugsbereich der Rentenversicherungen Berlin, Brandenburg und Mitteldeutschland. Neben der Erhebung soziodemographischer und klinischer Variablen sowie der Pharmakotherapie wurden eine kardiale nichtinvasive (Ruhe-, Belastungs-EKG, Dopplerechokardiographie) und invasive (Rechts- und Linksherzkatheter) Funktionsdiagnostik sowie eine qualitative Virusdiagnostik und Immunhistologie durchgeführt. Informationen zum Erwerbsstatus wurden bei den zuständigen Rentenversicherungsträgern eingeholt und beinhalteten die Tage sozialversicherungspflichtiger Beschäftigung unter besonderer Berücksichtigung der Arbeitsunfähigkeitszeiten (und/oder Zeitpunkt einer Berufs- oder Erwerbsunfähigkeitsrente) im Folgezeitraum von 24 Monaten nach Erstbiopsie. Bei vorliegendem Einverständnis wurden die klinischen Variablen pseudonymisiert, mit den sozialmedizinischen Daten des zuständigen Rentenversicherungsträgers zusammengeführt und zur Bestimmung der Prognosefähigkeit in Bezug auf die berufliche Wiedereingliederung mittels Cox-Regression analysiert.

## Ergebnisse

Insgesamt wurden 391 Patienten ( $48.9 \pm 12.4$  Jahre, 66.2% männlich) mit positiver Antwort evaluiert, wobei sich in 220 Fällen letztlich ein vollständiger und verwertbarer Datensatz ergab. Lediglich das Alter (48.9 vs. 45.7 Jahre) und der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus (13.7% vs. 9.0%) sowie mit leicht bis mittelschwerer Arbeit (13,0% vs. 7,7%) waren im Vergleich zur nichtevaluierten Kontrollgruppe ( $n = 757$ ) signifikant different. In über der Hälfte der Fälle (53.3%) war den zur Aufnahme führenden Beschwerden eine Infektionskrankheit vorausgegangen. Als Leitsymptom beklagten 45% der Patienten Dyspnoe, während knapp ein Viertel der Patienten (22.3%) unter AP litt. Bei 65.5% der Patienten bestanden keine oder allenfalls leichte Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit (NYHA I/II).

Obwohl in 10.5% der Fälle klinisch eine akute Myokarditis vermutet wurde, konnte bioptisch bei lediglich 1.8% eine aktive Myokarditis (MCa) nachgewiesen werden. Eine Borderline Myokarditis (MC-BL) hingegen stellte sich bei knapp einem Viertel der Patienten dar (24.5%). Die klinische Verdachtsdiagnose einer DCM wurde in 21.4% gestellt und bei einem nahezu identischen Anteil (22.3%) ein bioptisches Korrelat mit Fibrose, Narben und/oder Hypertrophie bestätigt. Bei 51.4% der Patienten jedoch konnten keine Myokarditis-assoziierten Veränderungen objektiviert werden (MCNo). Ein Virusnachweis gelang bei knapp drei Viertel der Patienten (Parvovirus 54,2%, andere oder Mischinfektionen 16,7%). Die mittlere LVEF betrug  $47,1 \pm 18,6\%$  (LVEF  $<45\%$  bei 46,3% der Patienten). Die berufliche Wiedereingliederung gelang im Mittel nach  $168.8 \pm 347.7$  Tagen, wobei nach 6, 12 und 24 Monaten 61.3% ( $n=141$ ), 72.2% ( $n=140$ ) bzw. 76.4% ( $n=120$ ) der Patienten ihren Beruf wiederaufgenommen hatten. Unabhängig vom körperlichen Anforderungsprofil gelang eine berufliche Wiedereingliederung danach nur noch selten.

In der multivariaten Regressionsanalyse waren lediglich das Alter (pro 10 Jahre, HR 1.27, 95% CI 1.10-1.46,  $p = 0.001$ ) sowie die LVEF (pro 5% Zunahme, HR 1.07, 95% CI 1.03 – 1.12,  $p = 0.002$ ) mit einer signifikant höheren, die berufliche Arbeitsschwere (schwer vs. leicht, HR 0.58; 95% CI 0.34-0.99,  $p < 0,049$ ) mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit der RTW assoziiert (s. Abb. 1). Bei bioptisch gesicherter Myokarditis ( $n=107$ ) erhöhten zusätzlich einige der bei Anamnesebeginn beklagten Leitsymptome die Wahrscheinlichkeit der beruflichen Wiedereingliederung (Leistungsminderung, HR 3.38, 95% CI 1.69–6.78,  $p = 0.001$ ; Angina Pectoris, HR 1.89, 95% CI 1.03–3.46,  $p = 0.040$ ; Herzrhythmusstörungen, HR 2.46, 95% CI 1.27–4.76,  $p = 0.008$ ).

**Abbildung 7** Prädiktoren der beruflichen Wiedereingliederung [1]

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Hb: Hämoglobin; RRsyst: systolischer Blutdruck

## Diskussion

Trotz ihrer Überlegenheit hinsichtlich klinischer und therapeutischer Strategien erbringen die Ergebnisse der EMB keinen prognostischen Nutzen für eine sozialmedizinische Evaluation [1]. Keine der bioptisch erhobenen und immunhistologisch aufgearbeiteten Befunde waren signifikant mit der beruflichen Wiedereingliederung assoziiert [1]. Sogar jene Parameter der Immunhistologie, die einen ungünstigen klinischen Verlauf vermuten ließen, hatten keine prognostische Auswirkung auf den Endpunkt der beruflichen Wiedereingliederung [1]. Von prognostischer Relevanz waren viel eher demographische und konventionelle klinische Parameter, zu denen das Alter der Patienten, die Arbeitsschwere, die LVEF und bei bioptisch gesicherter Myokarditis zusätzlich die Leitsymptome bei Anamnesebeginn zählten [1].

## Schlussfolgerung

Obwohl zur Diagnosesicherung und differentialtherapeutischer Entscheidung zweifelsfrei indiziert, leistet die EMB im Vergleich zu bekannten Faktoren wie dem Alter, der LVEF sowie der Arbeitsschwere weder bei klinisch vermuteter noch bei bioptisch gesicherter Myokarditis einen unabhängigen Beitrag zur prädiktiven Einschätzung der beruflichen Wiedereingliederung [1]. Die Empfehlung zur Wiederaufnahme der beruflichen Tätigkeit bei Myokarditis bleibt somit eine an bewährten klinischen Gesichtspunkten orientierte Einzelfallentscheidung [1].



## 11 Literaturverzeichnis

1. Reibis R, Kühl U, Salzwedel A, Rasawieh M, Eichler S, Wegscheider K, Völler H. Return to work in heart failure patients with suspected viral myocarditis. *SAGE Open Medicine*. 2017 Dec 12;5:205031211774497.
2. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2000 Nov 9;343(19):1388–98.
3. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, la Gerche A, Niebauer J, Pressler A, Schmied CM, Serratos L, Halle M, van Buuren F, Borjesson M, Carrè F, Panhuyzen-Goedkoop NM, Heidbuchel H, Olivotto I, Corrado D, Sinagra G, Sharma S. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2019 Jan 1;40(1):19–33.
4. Kühl U, Schultheiss H-P. Myocarditis: early biopsy allows for tailored regenerative treatment. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012 May 18;109(20):361–8.
5. Richardson P, McKenna RW, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996 Mar;93(5):841–2.
6. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Olsen EG, Schoen FJ. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *The American journal of cardiovascular pathology*. 1987 Jan;1(1):3–14.
7. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss H-P, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM. 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. *European Heart Journal*. 2013 Sep 1;34(33):2636–48.
8. Maisch B, Portig I, Ristic A, Hufnagel G, Pankuweit S. Definition of Inflammatory Cardiomyopathy (Myocarditis): On the Way to Consensus. *Herz*. 2000 Jun 1;25(3):200–9.
9. D'Ambrosio A. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*. 2001 May 1;85(5):499–504.
10. Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, Kispert E-M, Hill S, Ong P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. Long-Term Follow-Up of

- Biopsy-Proven Viral Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 May;59(18):1604–15.
11. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, Lindinger A, Böhm M. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis. *Circulation*. 2008 Aug 5;118(6):639–48.
  12. Sauvant G, Bossart W, Kurrer MO, Follath F. Diagnose und verlauf bei myokarditis: Eine erhebung in den medizinischen kliniken des Universitatsspitals Zurich im Zeitraum von 1980 bis 1998. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 2000;130(36):1265–71.
  13. Angelini A. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart*. 2000 Sep 1;84(3):245–50.
  14. Dec GW, Waldman H, Southern J, Fallon JT, Hutter AM, Palacios I. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992 Jul;20(1):85–9.
  15. Naegeli B. Myokarditis: Diagnostik und Verlauf. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2004;248–57.
  16. Skouri HN, Dec GW, Friedrich MG, Cooper LT. Noninvasive Imaging in Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Nov;48(10):2085–93.
  17. Thomas Aretz H. Diagnosis of Myocarditis by Endomyocardial Biopsy. *Medical Clinics of North America*. 1986 Nov;70(6):1215–26.
  18. Maisch B, Bültmann M, Edwards WD, Gröne H-J, Hufnagel G, Kawamura K. World Heart Federation consensus conferences's definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy. *Heartbeat*. 1999;4:3–4.
  19. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A Scientific Statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of. *European Heart Journal*. 2007 Nov 5;28(24):3076–93.
  20. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *European Heart Journal*. 2008 Jul 9;29(17):2073–82.
  21. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, Bruneval P, Burke M, Butany J, Calabrese F, D'Amati G, Edwards WD, Fallon JT, Fishbein MC, Gallagher PJ, Halushka MK, McManus B, Pucci A, Rodriguez ER, Saffitz JE, Sheppard MN, Steenbergen C, Stone JR, Tan C, Thiene G, van der Wal AC, Winters GL. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for

- European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovascular Pathology*. 2012 Jul;21(4):245–74.
22. Maisch B. Autoreactivity to the cardiac myocyte, connective tissue and the extracellular matrix in heart disease and postcardiac injury. *Springer Seminars in Immunopathology*. 1989 Dec;11(4).
  23. Maisch B, Portig I. Entzündliche Herzerkrankungen. In: *Innere Medizin*. 2004. p. 324–62.
  24. Pankuweit S, Portig I, Eckhardt H, Crombach M, Hufnagel G, Maisch B. Prevalence of Viral Genome in Endomyocardial Biopsies from Patients with Inflammatory Heart Muscle Disease. *Herz*. 2000 Jun 1;25(3):221–6.
  25. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss H-P. Interferon- $\beta$  Treatment Eliminates Cardiotropic Viruses and Improves Left Ventricular Function in Patients With Myocardial Persistence of Viral Genomes and Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 2003 Jun 10;107(22):2793–8.
  26. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovascular Research*. 2001 May;50(2):290–300.
  27. Eichhorn C, Bière L, Schnell F, Schmied C, Wilhelm M, Kwong RY, Gräni C. Myocarditis in Athletes Is a Challenge. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019 Jun;
  28. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden Deaths in Young Competitive Athletes. *Circulation*. 2009 Mar 3;119(8):1085–92.
  29. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, Zigman ML, Ellenbogen R, Rao AL, Ackerman MJ, Drezner JA. Incidence, Cause, and Comparative Frequency of Sudden Cardiac Death in National Collegiate Athletic Association Athletes. *Circulation*. 2015 Jul 7;132(1):10–9.
  30. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus J-L, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, Mellor G, Merghani A, Malhotra A, Behr E, Sharma S, Sheppard MN. Etiology of Sudden Death in Sports. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 May;67(18):2108–15.
  31. Bohm P, Scharhag J, Meyer T. Data from a nationwide registry on sports-related sudden cardiac deaths in Germany. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016 Apr 30;23(6):649–56.
  32. Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, Barbati G, Finocchiaro G, Pinamonti B, Salvi A, Perkan A, di Lenarda A, Bussani R, Bartunek J, Sinagra G. Long-Term Evolution and Prognostic Stratification of Biopsy-Proven Active Myocarditis. *Circulation*. 2013 Nov 26;128(22):2384–94.

33. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, Nishimura RA, Ackerman MJ, Estes NAM, Cooper LT, Link MS, Maron MS. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Dec;66(21):2362–71.
34. Pelliccia A. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: A consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of My. *European Heart Journal*. 2005 Apr 28;26(14):1422–45.
35. Schölmerich P. Myocarditis — Cardiomyopathy Historic Survey and Definition. In: *Myocarditis cardiomyopathy*. Springer; 1983. p. 1–5.
36. Geschichte der Kardiomyopathie [Internet]. [cited 2016 Jan 5]. Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Kardiomyopathie#Geschichte>
37. Saphir O. Myocarditis. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 1941;32:1000–7.
38. Bridgen W. Uncommon myocardial diseases, the coronary cardiomyopathies. *The Lancet*. 1957 Dec;270(7008):1243–9.
39. Thomas Aretz H. Myocarditis: The Dallas criteria. *Human Pathology*. 1987 Jun;18(6):619–24.
40. Mason J. Myocarditis and dilated cardiomyopathy An inflammatory link. *Cardiovascular Research*. 2003 Oct 15;60(1):5–10.
41. Chow LH, Beisel KW, McManus BM. Enteroviral infection of mice with severe combined immunodeficiency: Evidence for direct viral pathogenesis of myocardial injury. *Laboratory Investigation*. 1992;
42. Binah O. Cytotoxic Lymphocytes and Cardiac Electrophysiology. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2002 Sep 15;34(9):1147–61.
43. Dec GW, Palacios IF, Fallon JT, Aretz HT, Mills J, Lee DC-S, Johnson RA. Active Myocarditis in the Spectrum of Acute Dilated Cardiomyopathies. *New England Journal of Medicine*. 1985 Apr 4;312(14):885–90.
44. Huber SA, Pfaeffle B. Differential Th1 and Th2 cell responses in male and female BALB/c mice infected with coxsackievirus group B type 3. *Journal of Virology*. 1994;
45. Schultheiss H-P, Kuhl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *European Heart Journal*. 2011 Nov 1;32(21):2616–25.
46. Gauntt CJ, Arizpe HM, Higdon AL, Wood HJ, Bowers DF, Rozek MM, Crawley R. Molecular mimicry, anti-coxsackievirus B3 neutralizing monoclonal antibodies, and myocarditis. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1995;



47. Wessely R, Henke A, Zell R, Kandolf R, Knowlton KU. Low-Level Expression of a Mutant Coxsackieviral cDNA Induces a Myocytopathic Effect in Culture. *Circulation*. 1998 Aug 4;98(5):450–7.
48. Kearney MT. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. *Postgraduate Medical Journal*. 2001 Jan 1;77(903):4–10.
49. Schwartzkopff B, Klein RM, Strauer BE. Diagnostik und Therapie der Myokarditis. *Internist*. 1995.
50. Müller T. Prognoseprädiktoren bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis – Stellenwert von klinischen und histologischen Parametern. 2012.
51. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart*. 1997 Dec 1;78(6):539–43.
52. Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK. The Spectrum of Dilated Cardiomyopathy: The Johns Hopkins Experience with 1,278 Patients. *Medicine*. 1999 Jul;78(4):270–83.
53. Kühl U. Antiviral Treatment of Myocarditis and Acute Dilated Cardiomyopathy. *Heart Failure Clinics*. 2005 Oct;1(3):467–74.
54. Cooper LT. Myocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2009 Apr 9;360(15):1526–38.
55. Bültmann BD, Klingel K, Sotlar K, Bock CT, Baba HA, Sauter M, Kandolf R. Fatal parvovirus B19–associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: An endothelial cell–mediated disease. *Human Pathology*. 2003 Jan;34(1):92–5.
56. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schönian U, Maisch B. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). *Herz*. 2000 Jun 1;25(3):279–85.
57. Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Meinhardt G, Voehringer M, Kispert E-M, Deluigi C, Baccouche H, Spodarev E, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. *Heart*. 2008 Jul 31;94(11):1456–63.
58. Yilmaz A, Sechtem U. Angina pectoris in patients with normal coronary angiograms: current pathophysiological concepts and therapeutic options. *Heart*. 2012 Jul 1;98(13):1020–9.
59. Kühl U, Pauschinger M, Bock T, Klingel K, Schwimmbeck CPL, Seeberg B, Krautwurm L, Poller W, Schultheiss H-P, Kandolf R. Parvovirus B19 Infection Mimicking Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2003 Aug 26;108(8):945–50.
60. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *The Lancet*. 2012 Feb;379(9817):738–47.

61. Tschöpe C, Kühl U. Myokarditis: Meist mit Defektheilung. *Deutsches Aerzteblatt*. 2015;112(38):22.
62. Morgera T, di Lenarda A, Dreas L, Pinamonti B, Humar F, Bussani R, Silvestri F, Chersevani D, Camerini F. Electrocardiography of myocarditis revisited: Clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *American Heart Journal*. 1992 Aug;124(2):455–67.
63. Take M, Sekiguchi M, Hiroe M, Hirosawa K. Long-term follow-up of electrocardiographic findings in patients with acute myocarditis proven by endomyocardial biopsy. *Japanese Circulation Journal*. 1982;46(11):1227–34.
64. Lim C-H, Toh CCS, Chia B-L, Low L-P. Stokes-Adams attacks due to acute nonspecific myocarditis. *American Heart Journal*. 1975 Aug;90(2):172–8.
65. Cooper LT, Keren A, Sliwa K, Matsumori A, Mensah GA. The Global Burden of Myocarditis. *Global Heart*. 2014 Mar;9(1):121–9.
66. Gravanis MB, Sternby NH. Incidence of myocarditis: A 10-year autopsy study from Malmo, Sweden. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 1991;115(4):390–2.
67. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilczewski P, Niklewski T, Zembala M, Poloński L, Rozek MM, Wodniecki J. Randomized, Placebo-Controlled Study for Immunosuppressive Treatment of Inflammatory Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2001 Jul 3;104(1):39–45.
68. Bültmann BD, Kirkpatrick C, Baba HA. Herz. In: *Pathologie*. 3rd ed. 2004. p. 441–79.
69. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, Ramondo A, Carturan E, Iliceto S, Thiene G, Daliento L. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *European Heart Journal [Internet]*. 2007 Jun 1;28(11):1326–33. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehm076>
70. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *The Medical journal of Australia*. 2004 Feb 2;180(3):110–2.
71. Fabre A. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart*. 2005 Oct 10;92(3):316–20.
72. Schultheiss H-P, Kühl U. Myokarditis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2008;133:290–4.
73. Gaudin PB, Hruban RH, Beschorner WE, Kasper EK, Olson JL, Baughman KL, Hutchins GM. Myocarditis Associated with Doxorubicin Cardiotoxicity. *American Journal of Clinical Pathology*. 1993 Aug 1;100(2):158–63.
74. Seeberg B. Klinischer Verlauf und immunhistologische Befunde von Patienten mit Verdacht auf entzündliche Kardiomyopathie. 2008.

75. Fenoglio JJ, McAllister HA, Mullick FG. Drug related myocarditis. *Human Pathology*. 1981 Oct;12(10):900–7.
76. Bock C-T, Klingel K, Kandolf R. Human Parvovirus B19–Associated Myocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2010 Apr;362(13):1248–9.
77. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss H-P, McCarthy R, Hare J, Bricker JT, Bowles KR, Towbin JA. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Aug;42(3):466–72.
78. Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, Pham V, Kühl U, Schwimmbeck PL, Schultheiss H-P, Towbin JA. Detection of Adenoviral Genome in the Myocardium of Adult Patients With Idiopathic Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 1999 Mar 16;99(10):1348–54.
79. Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, Schwimmbeck PL, Poller W, Kandolf R, Schultheiss H-P. Enteroviral RNA Replication in the Myocardium of Patients With Left Ventricular Dysfunction and Clinically Suspected Myocarditis. *Circulation*. 1999 Feb 23;99(7):889–95.
80. Why HJF, Meany BT, Richardson PJ, Olsen EGJ, Bowles NE, Cunningham L, Freeke CA, Archard LC. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1994 Jun;89(6):2582–9.
81. Kühl U, Lassner D, Pauschinger M, Gross UM, Seeberg B, Noutsias M, Poller W, Schultheiss H-P. Prevalence of erythrovirus genotypes in the myocardium of patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of Medical Virology*. 2008 Jul;80(7):1243–51.
82. Tschöpe C, Bock C-T, Kasner M, Noutsias M, Westermann D, Schwimmbeck P-L, Pauschinger M, Poller W-C, Kühl U, Kandolf R, Schultheiss H-P. High Prevalence of Cardiac Parvovirus B19 Infection in Patients With Isolated Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Circulation*. 2005 Feb 22;111(7):879–86.
83. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, Poller W, Kandolf R, Schultheiss H-P. High Prevalence of Viral Genomes and Multiple Viral Infections in the Myocardium of Adults With “Idiopathic” Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 2005 Feb 22;111(7):887–93.
84. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M. Update on Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Feb;59(9):779–92.
85. Marijjanowski MMH, Teeling P, Mann J, Becker AE. Dilated cardiomyopathy is associated with an increase in the type I/type III collagen ratio: A quantitative

- assessment. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995 May;25(6):1263–72.
86. Pauschinger M, Knopf D, Petschauer S, Doerner A, Poller W, Schwimmbeck PL, Kühl U, Schultheiss HP. Dilated cardiomyopathy is associated with significant changes in collagen type I/III ratio. *Circulation*. 1999;
87. Weber KT, Pick R, Janicki JS, Gadodia G, Lakier JB. Inadequate collagen tethers in dilated cardiopathy. *American Heart Journal*. 1988 Dec;116(6):1641–6.
88. Schaper J, Froede R, Hein S, Buck A, Hashizume H, Speiser B, Friedl A, Bleese N. Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation [Internet]*. 1991 Feb;83(2):504–14. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.83.2.504>
89. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, Camerini F. Echocardiographic findings in myocarditis. *The American Journal of Cardiology*. 1988 Aug;62(4):285–91.
90. Fujii J, Sato H, Sawada H, Takada H, Nishimura K, Aizawa T, Kohashi I, Ebato F, Watanabe H, Kato K, Okada R, Kawai S. Echocardiographic assessment of left ventricular wall motion in myocarditis. *Heart and Vessels*. 1985 Mar;1(S1):116–21.
91. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000 Jul;36(1):227–32.
92. Wein M, Banach R, Wolf-Pütz A, Skutta B, Strauer B-E, Klein R. Wertigkeit der kardialen Magnetresonanztomografie bei akuter Myokarditis. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2008 Jan 9;133(03):87–91.
93. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy J-P, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Apr;53(17):1475–87.
94. Greulich S, Schumm J, Sechtem U, Mahrholdt H. Moderne Bildgebung bei Kardiomyopathien. *Aktuelle Kardiologie*. 2012 Oct 16;1(04/05):260–7.
95. Deluigi CC, Ong P, Hill S, Wagner A, Kispert E, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. ECG findings in comparison to cardiovascular MR imaging in viral myocarditis. *International Journal of Cardiology*. 2013 Apr;165(1):100–6.
96. Nakashima H, Honda Y, Katayama T. Serial Electrocardiographic Findings in Acute Myocarditis. *Internal Medicine*. 1994;33(11):659–66.
97. Begieneman MPV, Emmens RW, Rijvers L, Kubat B, Paulus WJ, Vonk ABA, Rozendaal L, Biesbroek PS, Wouters D, Zeerleder S, van Ham M, Heymans S, van

- Rossum AC, Niessen HWM, Krijnen PAJ. Ventricular myocarditis coincides with atrial myocarditis in patients. *Cardiovascular Pathology*. 2016 Mar;25(2):141–8.
98. Bauer BS, Li A, Bradfield JS. Arrhythmogenic Inflammatory Cardiomyopathy: A Review. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2018;7(3):181.
99. Klein RM, Vester EG, Brehm MU, Dees H, Picard F, Niederacher D, Beckmann MW, Strauer B-E. Entzündung des Myokards als Arrhythmietrigger. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2000 Apr 1;89(15):III24–35.
100. Nieminen MS, Heikkilä J, Karjalainen J. Echocardiography in acute infectious myocarditis: Relation to clinical and electrocardiographic findings. *The American Journal of Cardiology*. 1984 May;53(9):1331–7.
101. Mendes LA, Dec GW, Picard MH, Palacios IF, Newell J, Davidoff R. Right ventricular dysfunction: An independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *American Heart Journal*. 1994 Aug;128(2):301–7.
102. Rogg H-J. Stellenwert der kardialen Magnetresonanztomografie in der Diagnostik der akuten Myokarditis. 2013.
103. Hauser AM, Gordon S, Cieszkowski J, Timmis GC. Severe Transient Left Ventricular “Hypertrophy” Occurring during Acute Myocarditis. *Chest*. 1983 Feb;83(2):275–7.
104. Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, Uemura A, Kubo N, Kimura K, Sugiura A, Itoh T, Hishida H. Transient Ventricular Wall Thickening in Acute Myocarditis. *Japanese Circulation Journal*. 2001;65(10):863–6.
105. Liao P-K, Seward JB, Hagler DJ, Driscoll DJ. Acute myocarditis associated with transient marked myocardial thickening and complete atrioventricular block. *Clinical Cardiology*. 1984 Jun;7(6):356–62.
106. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer B-E, Schultheiss H-P. Cardiac Troponin T in Patients With Clinically Suspected Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997 Nov;30(5):1354–9.
107. Szasz G, Gruber W, Bernt E. Creatine kinase in serum: 1. Determination of optimum reaction conditions. *Clinical chemistry*. 1976 May;22(5):650–6.
108. Würzburg U, Hennrich N, Lang H, Prellwitz W, Neumeier D, Knedel M. Bestimmung der Aktivität von Creatinkinase MB im Serum unter Verwendung inhibierender Antikörper. *Klinische Wochenschrift*. 1976 Apr;54(8):357–60.
109. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The Prognostic Value of Serum Troponin T in Unstable Angina. *New England Journal of Medicine*. 1992 Jul 16;327(3):146–50.

110. Briggs MM, Schachat F. N-terminal amino acid sequences of three functionally different troponin T isoforms from rabbit fast skeletal muscle. *Journal of Molecular Biology*. 1989 Mar;206(1):245–9.
111. Gerhardt W, Katus H, Ravkilde J, Hamm C, Jorgensen PJ, Peheim E, Ljungdahl L, Lofdahl P. S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatine kinase isoenzyme MB. *Clinical Chemistry*. 1991;38:194–5.
112. Twerenbold R, Müller C. Optimierter Grenzwert des hochsensitiven kardialen Troponins T zur Frühdiagnose des akuten Myokardinfarktes bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. *Presstext DGK 08/14*. 2014 Aug;
113. Varia. Troponin-T-Test bei terminaler Niereninsuffizienz. *Deutsches Ärzteblatt*. 2004;101(42):A-2836.
114. Koller L, Kleber M, Goliash G, Sulzgruber P, Scharnagl H, Silbernagel G, Grammer T, Delgado G, Tomaschitz A, Pilz S, März W, Niessner A. C-reactive protein predicts mortality in patients referred for coronary angiography and symptoms of heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2014 Jul;16(7):758–66.
115. Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger G. Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Dtsch Arztebl*. 100(50). *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2003;100(50):A-3314/ B-2757/ C-2577.
116. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, Hill S, Mahrholdt H, Voehringer M, Schieber M, Klingel K, Kandolf R, Böhm M, Sechtem U. Comparative Evaluation of Left and Right Ventricular Endomyocardial Biopsy. *Circulation*. 2010 Aug 31;122(9):900–9.
117. Maisch B. Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Options. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019 Apr 12;6:48.
118. Pauschinger M, Noutsias M, Lassner D, Schultheiss H-P, Kuehl U. Inflammation, ECG changes and pericardial effusion. *Clinical Research in Cardiology*. 2006 Nov 16;95(11):569–83.
119. Schultheiss H-P, Kühl U. Myokardbiopsie bei Kardiomyopathie: Wann und warum? *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2009 Apr 1;134(15):769–72.
120. Hauck AJ, Kearney D, Edwards W. Evaluation of Postmortem Endomyocardial Biopsy Specimens From 38 Patients With Lymphocytic Myocarditis: Implications for Role of Sampling Error. *Mayo Clinic Proceedings*. 1989 Oct;64(10):1235–45.
121. Schultheiss HP, Kühl U. Stand der Diagnostik und Therapie der inflammatorischen Kardiomyopathie. *Der Internist*. 2008 Jan 4;49(1):7–16.

122. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis. *Circulation*. 2004 Mar 16;109(10):1250–8.
123. Mahrholdt H, Sechtem U. Bildgebende Verfahren bei Myokarditis und Kardiomyopathie. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2016 Jan 22;141(02):89–94.
124. Shanes JG, Ghali J, Billingham ME, Ferrans VJ, Fenoglio JJ, Edwards WD, Tsai CC, Saffitz JE, Isner J, Furner S. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation*. 1987 Feb;75(2):401–5.
125. Baughman KL. Diagnosis of Myocarditis. *Circulation*. 2006 Jan 31;113(4):593–5.
126. Bonnafous P, Gautheret-Dejean A, Boutolleau D, Caiola D, Agut H. Persistence of DNA in cell cultures may jeopardize the analysis of human herpesvirus 6 dynamics by means of real-time PCR. *Journal of Virological Methods*. 2005 Apr;125(1):95–8.
127. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathologic description of myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991 Dec;18(7):1617–26.
128. Vöhringer M, Mahrholdt H, Yilmaz A, Sechtem U. Significance of Late Gadolinium Enhancement in Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (CMR). *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*. 2007 Mar;32(2):129–37.
129. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, Taylor AJ, Messroghli D, Kumar A, Gross M, Dietz R, Friedrich MG. Delayed Enhancement and T2-Weighted Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Differentiate Acute From Chronic Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004 May 25;109(20):2411–6.
130. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, Bock P, Dietz R, Friedrich MG, Schulz-Menger J. Diagnostic Performance of Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With Suspected Acute Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Jun;45(11):1815–22.
131. Laissy J-P, Hyafil F, Feldman LJ, Juliard J-M, Schouman-Claeys E, Steg PG, Faraggi M. Differentiating Acute Myocardial Infarction from Myocarditis: Diagnostic Value of Early- and Delayed-Perfusion Cardiac MR Imaging. *Radiology*. 2005 Oct;237(1):75–82.
132. di Bella G, de Gregorio C, Minutoli F, Pingitore A, Coglitore S, Arrigo F, Carerj S. Early diagnosis of focal myocarditis by cardiac magnetic resonance. *International Journal of Cardiology*. 2007 Apr;117(2):280–1.
133. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock CT, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation,

- Patterns of Myocardial Damage, and Clinical Course of Viral Myocarditis. *Circulation*. 2006 Oct 10;114(15):1581–90.
134. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast Media–Enhanced Magnetic Resonance Imaging Visualizes Myocardial Changes in the Course of Viral Myocarditis. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1802–9.
135. Hunold P, Schlosser T, Vogt FM, Eggebrecht H, Schmermund A, Bruder O, Schüler WO, Barkhausen J. Myocardial Late Enhancement in Contrast-Enhanced Cardiac MRI: Distinction Between Infarction Scar and Non–Infarction-Related Disease. *American Journal of Roentgenology*. 2005 May;184(5):1420–6.
136. McCrohon JA, Moon JCC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJS, Pennell DJ. Differentiation of Heart Failure Related to Dilated Cardiomyopathy and Coronary Artery Disease Using Gadolinium-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 2003 Jul 8;108(1):54–9.
137. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, Sheppard MN, Poole-Wilson PA, Pennell DJ. Cardiovascular Magnetic Resonance, Fibrosis, and Prognosis in Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Nov;48(10):1977–85.
138. de Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, Chimenti C, Belloni E, Mellone R, Canu T, Perseghin G, Gaudio C, Maseri A, Frustaci A, del Maschio A. Delayed Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Chronic Myocarditis Presenting With Heart Failure or Recurrent Arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Apr;47(8):1649–54.
139. Schumm J, Greulich S, Wagner A, Grün S, Ong P, Bentz K, Klingel K, Kandolf R, Bruder O, Schneider S, Sechtem U, Mahrholdt H. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16(1):14.
140. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14).
141. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, Boehmer JP, Mather PJ, Janosko KM, Gorcsan J, Kip KE, Dec GW. Clinical and Demographic Predictors of Outcomes in Recent Onset Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Sep;58(11):1112–8.
142. Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive Therapy in Myocarditis. *Circulation Journal*. 2014;79(1):4–7.



143. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *European Heart Journal*. 2009 Aug 2;30(16):1995–2002.
144. Imazio M, Brucato A, Mayosi BM, Derosa FG, Lestuzzi C, Macor A, Trincherò R, Spodick DH, Adler Y. Medical therapy of pericardial diseases. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2010 Oct;11(10):712–22.
145. Frustaci A, Gentiloni N, Chimenti C, Natale L, Gasbarrini G, Maseri A. Necrotizing Myocardial Vasculitis in Churg-Strauss Syndrome. *Chest*. 1998 Nov;114(5):1484–9.
146. Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic Giant-Cell Myocarditis — Natural History and Treatment. *New England Journal of Medicine*. 1997 Jun 26;336(26):1860–6.
147. Kühl U, Lassner D, von Schlippenbach J, Poller W, Schultheiss H-P. Interferon-Beta Improves Survival in Enterovirus-Associated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Oct;60(14):1295–6.
148. Coletta AP, Clark AL, Cleland JGF. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America and the American Heart Association meetings in 2008: SADHART-CHF, COMPARE, MOMENTUM, thyroid hormone analogue study, HF-ACTION, I-PRESERVE,  $\beta$ -interferon study, BACH, and ATHENA. *European Journal of Heart Failure*. 2009 Feb;11(2):214–9.
149. Heymans S, Hirsch E, Anker SD, Aukrust P, Balligand J-L, Cohen-Tervaert JW, Drexler H, Filippatos G, Felix SB, Gullestad L, Hilfiker-Kleiner D, Janssens S, Latini R, Neubauer G, Paulus WJ, Pieske B, Ponikowski P, Schroen B, Schultheiss H-P, Tschöpe C, van Bilsen M, Zannad F, McMurray J, Shah AM. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2009 Feb;11(2):119–29.
150. Schmidt-Lucke C, Spillmann F, Bock T, Kühl U, van Linthout S, Schultheiss H, Tschöpe C. Interferon Beta Modulates Endothelial Damage in Patients with Cardiac Persistence of Human Parvovirus B19 Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010 Mar 15;201(6):936–45.
151. Schultheiss H-P, Noutsias M, Kühl U. Antiviral interferon- $\beta$  treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. In: *Inflammatory Cardiomyopathy (DCMi)*. Basel: Birkhäuser Basel; 2010. p. 265–78.
152. van Linthout S, Elsanhoury A, Klein O, Sosnowski M, Miteva K, Lassner D, Abou-El-Enin M, Pieske B, Kühl U, Tschöpe C. Telbivudine in chronic lymphocytic myocarditis

- and human parvovirus B19 transcriptional activity. *ESC Heart Failure*. 2018 Oct;5(5):818–29.
153. Zobel T, Bock C-T, Kühl U, Rohde M, Lassner D, Schultheiss H-P, Schmidt-Lucke C. Telbivudine Reduces Parvovirus B19-Induced Apoptosis in Circulating Angiogenic Cells. *Viruses*. 2019 Mar 6;11(3):227.
154. Kühl U, Lassner D, Wallaschek N, Gross UM, Krueger GRF, Seeberg B, Kaufer BB, Escher F, Poller W, Schultheiss H-P. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *European Journal of Heart Failure*. 2015 Jan;17(1):9–19.
155. Magnani JW, Suk Danik HJ, Dec GW, DiSalvo TG. Survival in biopsy-proven myocarditis: A long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *American Heart Journal*. 2006 Feb;151(2):463–70.
156. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE. A Clinical Trial of Immunosuppressive Therapy for Myocarditis. *New England Journal of Medicine*. 1995 Aug 3;333(5):269–75.
157. Mahrholdt RE, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL. Long-Term Outcome of Fulminant Myocarditis as Compared with Acute (Nonfulminant) Myocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2000 Mar 9;342(10):690–5.
158. Wang H, Yao Q, Zhu S, Zhang G, Wang Z, Li Z, Sun R, Lu C, Li C, Pu J. The autopsy study of 553 cases of sudden cardiac death in Chinese adults. *Heart and Vessels*. 2014 Jul 9;29(4):486–95.
159. Murray DR, Prabhu SD, Chandrasekar B. Chronic  $\beta$ -Adrenergic Stimulation Induces Myocardial Proinflammatory Cytokine Expression. *Circulation*. 2000 May 23;101(20):2338–41.
160. Wang J-F, Meissner A, Malek S, Chen Y, Ke Q, Zhang J, Chu V, Hampton TG, Crumpacker CS, Abelmann WH, Amende I, Morgan JP. Propranolol ameliorates and epinephrine exacerbates progression of acute and chronic viral myocarditis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005 Oct;289(4):H1577–83.
161. Communal C, Singh K, Sawyer DB, Colucci WS. Opposing Effects of  $\beta$  1 - and  $\beta$  2 - Adrenergic Receptors on Cardiac Myocyte Apoptosis. *Circulation*. 1999 Nov 30;100(22):2210–2.
162. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995 Nov;26(5):1257–63.

163. Ammann P, Naegeli B, Schuiki E, Straumann E, Frielingsdorf J, Rickli H, Bertel O. Long-term outcome of acute myocarditis is independent of cardiac enzyme release. *International Journal of Cardiology*. 2003 Jun;89(2–3):217–22.
164. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010 Jan;52(4):274–88.
165. Schellhorn P. Sport nach Myokarditis: Eine Einzelfallentscheidung. *Deutsches Ärzteblatt*. 2017;114(45):7.
166. Basso C, Carturan E, Corrado D, Thiene G. Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy in Athletes: Diagnosis, Management, and Recommendations for Sport Activity. *Cardiology Clinics*. 2007 Aug;25(3):423–9.
167. Gatmaitan BG. Augmentation of the virulence of murine Coxsackie-Virus B-3 Myocardiopathy by exercise. *Journal of Experimental Medicine*. 1970 Jun 1;131(6):1121–36.
168. Hosenpud J, Campell S, Niles N, Lee J, Mendelson D, Hart M v. Exercise induced augmentation of cellular and humoral autoimmunity associated with increased cardiac dilatation in experimental autoimmune myocarditis. *Cardiovascular Research*. 1987 Mar 1;21(3):217–22.
169. Kiel RJ, Smith FE, Chason J, Khatib R, REYES MP. Coxsackievirus B3 myocarditis in C3H/HeJ mice: Description of an inbred model and the effect of exercise on virulence. *European Journal of Epidemiology*. 1989 Sep;5(3):348–50.
170. Ilback NG, Friman G, Beisel WR. Modifying effects of exercise on clinical course and biochemical response of the myocardium in influenza and tularemia in mice. *Infection and Immunity*. 1984;45:498–504.
171. Cannon JG, Kluger MJ. Exercise Enhances Survival Rate in Mice Infected with *Salmonella typhimurium*. *Experimental Biology and Medicine*. 1984 Apr 1;175(4):518–21.
172. Maisch B. Exercise and sports in cardiac patients and athletes at risk. *Herz*. 2015 May 1;40(3):395–401.
173. Mewton N, Dernis A, Bresson D, Zouaghi O, Croisille P, Flocard E, Douek P, Bonnefoy-Cudraz E. Myocardial biomarkers and delayed enhanced cardiac magnetic resonance relationship in clinically suspected myocarditis and insight on clinical outcome. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2015 Oct;16(10):696.
174. van de Schoor FR, Aengevaeren VL, Hopman MTE, Oxborough DL, George KP, Thompson PD, Eijssvogels TMH. Myocardial Fibrosis in Athletes. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016 Nov;91(11):1617–31.

175. Pelliccia A, Zipes DP, Maron BJ. Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations Revisited. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Dec;52(24):1990–6.
176. Niebauer J, Pokan R. *Sportkardiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015. 59–66.
177. Baggish AL, Battle RW, Beckerman JG, Bove AA, Lampert RJ, Levine BD, Link MS, Martinez MW, Molossi SM, Salerno J, Wasfy MM, Weiner RB, Emery MS. Sports Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Oct;70(15):1902–18.
178. Deutsche Rentenversicherung Bund. Sozialmedizinisches Glossar der Deutschen Rentenversicherung [Internet]. DRV-Schriften Band 81. 2013 [cited 2016 Feb 1]. Available from: [https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos\\_fuer\\_aerzte/someko\\_abschlussberichte\\_glossar/druckfassung\\_glossar\\_pdf.pdf;jsessionid=3790581302892D08C31B08ED54713913.delivery2-2-replication?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos_fuer_aerzte/someko_abschlussberichte_glossar/druckfassung_glossar_pdf.pdf;jsessionid=3790581302892D08C31B08ED54713913.delivery2-2-replication?__blob=publicationFile&v=1)
179. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Canadian Medical Association Journal*. 1985;132:919–23.
180. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JGF. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *European Heart Journal*. 2005 Apr 1;26(8):778–93.
181. Shah MR, Hasselblad V, Gheorghiade M, Adams KF, Swedberg K, Califf RM, O'Connor CM. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2001 Nov;88(9):987–93.
182. Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *American Heart Journal*. 2001 Oct;142(4):698–703.
183. Camarri B, Eastwood PR, Cecins NM, Thompson PJ, Jenkins S. Six minute walk distance in healthy subjects aged 55–75 years. *Respiratory Medicine*. 2006 Apr;100(4):658–65.
184. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference Values for a Multiple Repetition 6-Minute Walk Test in Healthy Adults Older Than 20 Years. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 2001 Mar;21(2):87–93.
185. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *European Respiratory Journal*. 1999 Aug;14(2):270–4.

186. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, Johnson D, Wanger JS, Zeballos RJ, Bittner V, Mottram C. ATS Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002 Jul;166(1):111–7.
187. Modrow S. Parvovirus B19: Ein Infektionserreger mit vielen Erkrankungsbildern. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2001;98(24):A-1620/B-1390/C-1293.
188. Hahn J. Checkliste Innere Medizin. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.
189. Lidco. Normal Hemodynamic Parameters [Internet]. [cited 2018 Jul 5]. Available from: <http://www.lidco.com/education/normal-hemodynamic-parameters/>
190. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015 Mar;16(3):233–71.
191. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, Schultheiss H-P. Viral Persistence in the Myocardium Is Associated With Progressive Cardiac Dysfunction. *Circulation*. 2005 Sep 27;112(13):1965–70.
192. Nishio R, Shioi T, Sasayama S, Matsumori A. Carvedilol increases the production of interleukin-12 and interferon- $\gamma$  and improves the survival of mice infected with the encephalomyocarditis virus. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Jan;41(2):340–5.
193. Shioi T, Matsumori A, Sasayama S. Persistent Expression of Cytokine in the Chronic Stage of Viral Myocarditis in Mice. *Circulation*. 1996 Dec;94(11):2930–7.
194. Pulerwitz TC, Cappola TP, Felker GM, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK. Mortality in primary and secondary myocarditis. *American Heart Journal*. 2004 Apr;147(4):746–50.
195. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 May;41(10):1797–804.
196. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Mar;45(5):637–51.
197. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL, Young JB, Michelson EL, Halling K, Carlsson J, Olofsson B, McMurray

- JJV, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *European Journal of Heart Failure*. 2007 Jan;9(1):83–91.
198. Juenger J. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart*. 2002 Mar 1;87(3):235–41.
199. Iqbal J, Francis L, Reid J, Murray S, Denvir M. Quality of life in patients with chronic heart failure and their carers: a 3-year follow-up study assessing hospitalization and mortality. *European Journal of Heart Failure*. 2010 Sep;12(9):1002–8.
200. Hobbs F. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life. A cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *European Heart Journal*. 2002 Dec 1;23(23):1867–76.
201. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JGF. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *European Journal of Heart Failure*. 2005 Mar;7(2):243–51.
202. Bekelman DB, Rumsfeld JS, Havranek EP, Yamashita TE, Hutt E, Gottlieb SH, Dy SM, Kutner JS. Symptom Burden, Depression, and Spiritual Well-Being: A Comparison of Heart Failure and Advanced Cancer Patients. *Journal of General Internal Medicine*. 2009 May 14;24(5):592–8.
203. Huijs JJM, Koppes LLJ, Taris TW, Blonk RWB. Work Characteristics and Return to Work in Long-Term Sick-Listed Employees with Depressive Symptoms. *Journal of Occupational Rehabilitation*. 2017 Dec 28;27(4):612–22.
204. Volker D, Zijlstra-Vlasveld MC, Anema JR, Beekman AT, Brouwers EPM, Emons WH, van Lomwel AGC, van der Feltz-Cornelis CM. Effectiveness of a Blended Web-Based Intervention on Return to Work for Sick-Listed Employees With Common Mental Disorders: Results of a Cluster Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*. 2015 May 13;17(5):e116.
205. Lidwall U. Sick leave diagnoses and return to work: a Swedish register study. *Disability and Rehabilitation*. 2015 Feb 27;37(5):396–410.
206. Bhattacharyya MR, Perkins-Porras L, Whitehead DL, Steptoe A. Psychological and clinical predictors of return to work after acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2006 Jun 7;28(2):160–5.
207. Kieselbach T. Long-Term Unemployment Among Young People: The Risk of Social Exclusion. *American Journal of Community Psychology* [Internet]. 2003 Sep;32(1–2):69–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1023/A:1025694823396>

208. Chamberlain AM, Manemann SM, Dunlay SM, Spertus JA, Moser DK, Berardi C, Kane RL, Weston SA, Redfield MM, Roger VL. Self-Rated Health Predicts Healthcare Utilization in Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2014 May 22;3(3).
209. Moser DK, Heo S, Lee KS, Hammash M, Riegel B, Lennie TA, Arslanian-Engoren C, Mudd-Martin G, Albert N, Watkins J. "It could be worse ... lot's worse!" Why health-related quality of life is better in older compared with younger individuals with heart failure. *Age and Ageing*. 2013 Sep 1;42(5):626–32.
210. Sacco SJ, Park CL, Suresh DP, Bliss D. Living with heart failure: Psychosocial resources, meaning, gratitude and well-being. *Heart & Lung*. 2014 May;43(3):213–8.
211. Ubel PA, Jankovic A, Smith D, Langa KM, Fagerlin A. What is perfect health to an 85-year-old?: Evidence for scale recalibration in subjective health ratings. *Medical Care*. 2005 Oct;43(10):1054–7.
212. Moraska AR, Chamberlain AM, Shah ND, Vickers KS, Rummans TA, Dunlay SM, Spertus JA, Weston SA, McNallan SM, Redfield MM, Roger VL. Depression, Healthcare Utilization, and Death in Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2013 May;6(3):387–94.
213. Piazza JR, Charles ST, Almeida DM. Living With Chronic Health Conditions: Age Differences in Affective Well-Being. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 2007 Nov 1;62(6):P313–21.
214. Baruch L, Glazer RD, Aknay N, Vanhaecke J, Thomas Heywood J, Anand I, Krum H, Hester A, Cohn JN. Morbidity, mortality, physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *American Heart Journal*. 2004 Dec;148(6):951–7.
215. Duke J, Leventhal H, Brownlee S, Leventhal EA. Giving Up and Replacing Activities in Response to Illness. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 2002 Jul 1;57(4):P367–76.
216. Wahle C, Adamopoulos C, Ekundayo OJ, Mujib M, Aronow WS, Ahmed A. A propensity-matched study of outcomes of chronic heart failure (HF) in younger and older adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2009 Jul;49(1):165–71.
217. Mohammadi S, Attarchi M, Rigi AA, Mirzamohammadi E. Assessment of the main factors influencing return to work following myocardial infarction: A longitudinal study. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine and Public Health*. 2012;4(6):1305.
218. Varailiac P, Sellier P, Iliou MC, Corona P, Prunier L, Audouin P. Return to work after myocardial infarction : Medical and socioprofessional factors. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*. 1996;89(2):203–9.

219. Volker D, Zijlstra-Vlasveld MC, Brouwers EPM, van Lomwel AGC, van der Feltz-Cornelis CM. Return-to-Work Self-Efficacy and Actual Return to Work Among Long-Term Sick-Listed Employees. *Journal of Occupational Rehabilitation*. 2015 Jun 30;25(2):423–31.
220. Bandura A. Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review*. 1977;84(2):191–215.
221. Luszczynska A, Scholz U, Schwarzer R. The General Self-Efficacy Scale: Multicultural Validation Studies. *The Journal of Psychology*. 2005 Sep;139(5):439–57.
222. Biering K, Nielsen TT, Rasmussen K, Niemann T, Hjollund NH. Return to Work after Percutaneous Coronary Intervention: The Predictive Value of Self-Reported Health Compared to Clinical Measures. Moretti C, editor. *PLoS ONE*. 2012 Nov 16;7(11):e49268.
223. Leslie SJ, Rysdale J, Lee AJ, Eteiba H, Starkey IR, Pell J, Denvir MA. Unemployment and deprivation are associated with a poorer outcome following percutaneous coronary angioplasty. *International Journal of Cardiology*. 2007 Nov;122(2):168–9.
224. Lundin A, Falkstedt D, Lundberg I, Hemmingsson T. Unemployment and coronary heart disease among middle-aged men in Sweden: 39 243 men followed for 8 years. *Occupational and Environmental Medicine*. 2014 Mar;71(3):183–8.
225. Dreyer RP, Xu X, Zhang W, Du X, Strait KM, Bierlein M, Bucholz EM, Geda M, Fox J, D'Onofrio G, Lichtman JH, Bueno H, Spertus JA, Krumholz HM. Return to Work After Acute Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2016 Feb 23;9(2 suppl 1):S45–52.
226. Boudrez H, de Backer G. Recent findings on return to work after an acute myocardial infarction or coronary artery bypass grafting. *Acta Cardiologica*. 2000 Dec 1;55(6):341–9.
227. Laird-Meeter K, Erdman RAM, van Domburg R, Azar AJ, de Feyter PJ, Bos E, Hugenholtz PG. Probability of a return to work after either coronary balloon dilatation or coronary bypass surgery. *European Heart Journal*. 1989 Oct;10(10):917–22.
228. Nielsen FE, Sørensen HT, Skagen K. A prospective study found impaired left ventricular function predicted job retirement after acute myocardial infarction. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2004 Aug;57(8):837–42.
229. Fukuoka Y, Dracup K, Takeshima M, Ishii N, Makaya M, Groah L, Kyriakidis E. Effect of job strain and depressive symptoms upon returning to work after acute coronary syndrome. *Social Science & Medicine*. 2009 May;68(10):1875–81.



230. Söderman E, Lisspers J, Sundin Ö. Depression as a predictor of return to work in patients with coronary artery disease. *Social Science & Medicine*. 2003 Jan;56(1):193–202.
231. Worcester MU, Elliott PC, Turner A, Pereira JJ, Murphy BM, le Grande MR, Middleton KL, Navaratnam HS, Nguyen JK, Newman RW, Tatoulis J. Resumption of Work After Acute Coronary Syndrome or Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Heart, Lung and Circulation*. 2014 May;23(5):444–53.
232. Stendardo M, Bonci M, Casillo V, Miglio R, Giovannini G, Nardini M, Campo G, Fucili A, Boschetto P. Predicting return to work after acute myocardial infarction: Socio-occupational factors overcome clinical conditions. Lazzeri C, editor. *PLOS ONE*. 2018 Dec 13;13(12):e0208842.
233. Hammarström A. Health consequences of youth unemployment. *Public Health*. 1994 Nov;108(6):403–12.
234. Berth H, Förster P, Brähler E. Gesundheitsfolgen von Arbeitslosigkeit und Arbeitsplatzunsicherheit bei jungen Erwachsenen. *Das Gesundheitswesen*. 2003 Oct;65(10):555–60.
235. Worach-Kardas H, Kostrzewski S. Quality of Life and Health State of Long – Term Unemployed in Older Production Age. *Applied Research in Quality of Life*. 2014 Jun 17;9(2):335–53.
236. Figueredo VM. The Time Has Come for Physicians to Take Notice: The Impact of Psychosocial Stressors on the Heart. *The American Journal of Medicine*. 2009 Aug;122(8):704–12.
237. Alter P, Grimm W, Herzum M, Ritter M, Rupp H, Maisch B. Physical Exercise in Patients with Heart Failure Due to Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. *Herz*. 2004 Jun;29(4).
238. Förster A, Geissler W, Strangfeld D, Meyer R, Romaniuk P. Rehabilitation measures in patients following recovery in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Zeitschrift für Alternsforschung*. 1989;44:325–9.
239. Gielen S, de BACKER G, Piepoli M, Wood D. *The ESC Textbook of Preventive Cardiology*. 1st ed. Oxford University Press; 2015.
240. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):240–327.
241. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C,

- Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
242. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebel H, Kluttig A, Kors JA, Thiery J, Bruegel M, Haerting J, Werdan K. Prevalence of Symptomatic Heart Failure with Reduced and with Normal Ejection Fraction in an Elderly General Population–The CARLA Study. Bauer WR, editor. *PLoS ONE*. 2013 Mar 15;8(3):e59225.
243. Michels G. Myokarditis - Wann droht Gefahr [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 17]. Available from: <https://studylibde.com/doc/2885347/myokarditis---herzzentrum>

## 12 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mortesa Rasawieh, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Berufliche Wiedereingliederung bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Verdacht auf Myokarditis“ / „Return to work in patients with heart failure and suspected myocarditis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Mortesa Rasawieh

### 13 Anteilserklärung

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in

Publikation: Rona Reibis, Uwe Kühl, Annett Salzwedel, Mortesa Rasawieh, Sarah Eichler, Karl Wegscheider: Return to work in heart failure patients with suspected viral myocarditis; *SAGE Open Med.* 2017; 5: 2050312117744978  
Online publiziert am 12.12.2017

Ich, Mortesa Rasawieh, hatte folgenden Anteil an der oben genannten Publikation  
(*Beitrag im Einzelnen*):

- Erstellung des Studiendesigns und der Methodik
- Erstellung eines Datenschutzkonzeptes
- Einholen des Ethikvotums
- Erstellung der Patienteninformation und Einholen der Einverständniserklärungen
- Datenerhebung und Patientenakquise
- Überprüfung der Primärdaten inkl. Vervollständigung unvollständiger/fehlerhafter Angaben
- Selektion der zu analysierenden Primärdaten des Klinikregisters
- Einholen der sozialmedizinischen Daten bei den Rentenversicherungsträgern
- Analyse der Primärdaten
- Erstellung des Inklusions-Flussdiagramms (Figure 1, s.u.)
- Interpretation der statistischen Analyse

Aus meiner Arbeit ist Abbildung 1 entstanden:

- Figure 1 „Inclusion flow chart“

Aus meiner Datenakquise sind die Tabellen 1 und 2 entstanden:

- Table 1 Baseline parameters of patients with EMB and available data of pension insurance.
- Table 2 Clinical, laboratory, and bioptic findings.

Aus der statistischen Analyse sind die Abbildungen 2-4 entstanden:

- Figure 2 Time to RTW by previous work intensity
- Figure 3 Cox regression of suggested predictors for successful RTW for patients with suspected myocarditis.
- Figure 4 Cox regression of suggested predictors for successful RTW for patients with proven myocarditis.

## **14 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 15 Publikationsliste

1. Völler H, Kühl U, Rasawieh M, Salzwedel A, Wegscheider K, Reibis R. *Berufliche Wiedereingliederung (RTW) bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis*. 26. Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium. Frankfurt/M., März 2017.
2. Reibis R, Kühl U, Rasawieh M, Salzwedel A, Wegscheider K, Völler H. *Berufliche Wiedereingliederung (RTW) bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis*. Kongress der DGSP & DGPR. Frankfurt/M., September 2016.
3. Reibis RK, Kühl U, Salzwedel A, Rasawieh M, Wegscheider K, Völler H. *Return to work after endomyocardial biopsy in patients with suspected viral myocarditis*. European Society of Cardiology, Congress. Rom, August 2016.
4. Reibis RK, Kühl U, Rasawieh M, Salzwedel A, Wegscheider K, Völler H. *Prädiktoren der beruflichen Wiedereingliederung (RTW) bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis*. 82. Jahrestagung der DGK. Mannheim, April 2016.

### Publikation

- Rona Reibis, Uwe Kühl, Annett Salzwedel, Mortesa Rasawieh, Sarah Eichler, Karl Wegscheider, and Heinz Völler: Return to work in heart failure patients with suspected viral myocarditis - SAGE Open Med. 2017; SAGE Open Med. 2017; Online publiziert am 12.12.2017

## 16 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen an dieser Arbeit beteiligten Personen. An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Heinz Völler für die Überlassung des Themas und Initiierung dieser Arbeit. Er betreute mein Vorankommen mit Geduld, motivierender Unterstützung und gab mir wertvolle Anregungen bei der Fertigstellung der Dissertation. Ohne seine ausdauernde Betreuung und kritische Aufgeschlossenheit wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Ganz besonderer Dank gebührt zudem Herrn Dr. rer. nat. Uwe Kühl für das entgegengebrachte Vertrauen und insbesondere die Erlaubnis zur Datenerhebung in dem von ihm geleiteten Forschungsbereich. Aufgrund seines bewundernswerten Interesses an seinen Patienten und seiner persönlichen Passion für das Thema Myokarditis stand er mir jederzeit mit fachlicher Kompetenz und ausgesprochen freundlicher Einsatzbereitschaft zur Seite.

Mein herzlicher Dank gilt auch den wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen des Sonderforschungsbereiches Transregio 19 für die stetige und freundliche Hilfsbereitschaft besonders bei der Datenerhebung und Patientenrekrutierung.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Karl Wegscheider aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Eppendorf für die statistische Hilfestellung und kompetente Beratung.

Außerdem danke ich Frau Dr. med. Rona Reibis für ihre Initiative die Publikation der Studie voranzubringen und für die überaus freundliche und motivierende Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Bei meiner Partnerin Frau Stephanie Jansen möchte ich mich für den fortwährenden Beistand auch in arbeitsintensiven Phasen bedanken. Besonders sei zuletzt auch meinen Eltern Frau Christel Rasawieh und Herrn Dr. Mortesa Rasawieh für die unermüdliche motivierende Unterstützung gedankt, ohne die die Realisation meines bisherigen Karrierewegs gar nicht erst möglich gewesen wäre.