

Diplomarbeit

**Myokardiale Schädigung als Folge einer  
SARS-CoV-2 Infektion**

eingereicht von

**Marlene Nina Paunger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an

**der klinischen Abteilung für Kardiologie  
des LKH Universitätsklinikums Graz**

unter der Anleitung von Betreuer\*innen

**Univ.-Prof. Dr.med.univ. Friedrich Fruhwald**

Graz, am 28.04.2022

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 28.04.2022*

*Marlene Nina Paunger eh*

## **Danksagungen**

Ein großer Dank gilt meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr. med. univ. Friedrich Fruhwald für die vorbildliche Betreuung und seine stets raschen und hilfreichen Antworten auf alle meine Fragen sowie für dessen Feedback, das für mich eine große Hilfe beim Verfassen meiner Arbeit war.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meiner gesamten Familie bedanken – insbesondere meinen Eltern, die mich auf meinem persönlichen und beruflichen Werdegang immerfort bedingungslos gefördert und ermutigt haben und ohne deren Unterstützung mein Studium nicht möglich gewesen wäre.

Ein großer Dank gilt auch meinen drei Brüdern, Michael, Christian und Andreas, die immer hinter mir stehen und mich durch ihre aufmunternden Worte zum Lachen bringen.

Zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meinem Freund Pascal bedanken, der während meiner gesamten Studienzeit unentwegt für mich da war und auf dessen Rat und Unterstützung ich immer vertrauen kann.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	i
Inhaltsverzeichnis.....	ii
Abkürzungen .....	iv
Abbildungsverzeichnis.....	vii
Tabellenverzeichnis.....	viii
Zusammenfassung.....	ix
Abstract.....	xi
1 Einleitung .....	1
1.1 Hintergrund .....	1
1.2 Epidemiologie.....	1
1.3 Übertragung .....	2
1.4 Symptomatik .....	2
1.5 Risikofaktoren .....	3
1.6 Stadien .....	3
1.7 Diagnostik .....	5
2 Methoden .....	6
2.1 Die 4. Universelle Definition des Myokardinfarkts .....	7
3 Ergebnisse .....	10
3.1 Genetische Struktur von SARS-CoV-2.....	10
3.1.1 Coronaviren .....	10
3.1.2 Phylogenetische Analyse.....	11
3.1.3 Spike Protein .....	11
3.2 Kardiale Biomarker.....	12
3.2.1 Troponin .....	12
3.2.2 Natriuretische Peptide .....	13
3.2.3 Kardiale Biomarker und SARS-CoV-2 .....	13
3.3 Mechanismen der myokardialen Schädigung.....	17
3.3.1 SARS-CoV-2 Zellrezeptor.....	17
3.3.2 Direkte virale Infektion: Myokarditis .....	24
3.3.3 Takotsubo Syndrom.....	31
3.3.4 Die Rolle des Immunsystems .....	32

3.3.5	Endothelitis .....	37
3.4	Einsatz kardialer Bildgebung bei COVID-19 Patient*innen .....	38
3.4.1	Kardiale Magnetresonanztomographie .....	39
3.5	Langzeitfolgen.....	43
3.5.1	Follow-Up Untersuchungen & Empfehlungen .....	46
4	Zusammenfassung.....	49
4.1	Ergebnisse zu erhöhten kardialen Biomarkern in COVID-19 Patient*innen 49	
4.2	Ergebnisse zur viralen Infektion von Kardiomyozyten .....	50
4.2.1	Ergebnisse zu SARS-CoV-2-induzierte-Myokarditis .....	51
4.3	Ergebnisse zu Hyperinflammation & Koagulopathie.....	52
4.4	Ergebnisse zu Long-Covid & dem Herz-Kreislaufsystem.....	54
	Literaturverzeichnis .....	56

## Abkürzungen

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACEI	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
AHA	American Heart Association
AK	Antikörper
AMI	akuter Myokardinfarkt
Ang	Angiotensin
AP	Angina Pectoris
ARB	Angiotensin Rezeptorblocker
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
AT1R	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptid
ca.	circa
CAC-Score	COVID-19-associated-coagulopathy-Score
Cat	Cathepsin
CCL	CC-Chemokin-Ligand
CCL5	CC-Chemokin-Ligand-5
CCTA	cardiac computed tomography angiography
CF	kardiale Fibroblasten
CK-MB	Kreatinkinase-MB
CM	Kardiomyozyten
CMR	Cardiovascular Magnetic Resonance
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CRP	C-reaktive Protein
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom
CT	Computertomographie
cTn	kardiales Troponin
CTT	thoracic computed tomography

CVD	Cardiovascular Disease
EBV	Epstein-Barr-Virus
EC	endotheliale Zellen
ECV	extrazelluläre Volumen
EKG	Elektrokardiographie
EMB	Endomyokardbiopsie
ESC	European Society of Cardiology
et al.	und andere
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
HHV	humanes Herpesvirus
HI	Herzinsuffizienz
hiPSC	human induced pluripotent stem cell-derived
ICU	Intensiv Care Unit
IFN $\gamma$	Interferon-Gamma
IL	Interleukin
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
KHK	Koronare Herzkrankheit
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LVEF	links-ventrikuläre Ejektionsfraktion
masR	mas-Rezeptor
MCP1	monozytisches-chemoattraktives-Protein-1
MERS	Middle East respiratory syndrome
mod.	modifiziert
mRNA	messenger-RNA
MYO	Myoglobin
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NLR	Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio
NT-pro-BNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide
PAE	Pulmonalarterienembolie
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PT-Zeit	Prothrombinzeit
RAS	Renin-Angiotensin-System
RBD	Rezeptor-bindende-Domäne
RKI	Robert Koch-Institut

RNA	Ribonukleinsäure
SARS	Severe acute respiratory syndrome
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
SVT	supraventrikuläre Tachykardie
TMPRSS2	transmembrane protease serine subtype 2
TNF	Tumornekrosefaktor
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TTS	Takotsubo-Syndrom
u.a.	unter anderem
u.a.	unter anderem
UDMI	universelle Definition des Myokardinfarkts
ULN	upper limit of normal
V.a.	Verdacht auf
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
VT	ventrikuläre Tachykardie
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion.....	4
Abbildung 2: Myokardiale Schädigung .....	7
Abbildung 3: Renin-Angiotensin-System .....	19
Abbildung 4: RAS-Inhibitoren und deren Wirkung.....	22
Abbildung 5: Diagnostische Kriterien bei klinischem V.a Myokarditis.....	26

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Ursachen für Myokardschädigung .....	9
Tabelle 2: Mortalität von COVID-19 Patient*innen .....	14
Tabelle 3: Rolle bildgebender Verfahren bei COVID-19 Patient*innen mit myokardialer Schädigung .....	39

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der erste Fall einer Infektion mit dem bis dato unbekanntem SARS-CoV-2 Virus trat im Dezember 2019 in Wuhan auf. Von da an breitete sich das Virus rasant aus und führte so zu einer Pandemie, die das Gesundheitssystem vor große Herausforderungen stellte. Über 416 Millionen Menschen weltweit haben sich bereits mit dem Virus infiziert und mehr als 5,8 Millionen Menschen sind in Folge einer COVID-19 Erkrankung verstorben (WHO, Stand 17. Februar 2022).

Wie sich schnell herausstellte bleibt eine SARS-CoV-2 Infektion nicht nur auf den Respirationstrakt beschränkt, sondern kann zu einer Multisystemerkrankung führen. Eine wichtige Rolle spielt hierbei auch das Herz-Kreislaufsystem, insbesondere die Schädigung von Herzmuskelgewebe und dessen Auswirkung auf das Outcome von Patient\*innen. Ziel dieser Arbeit ist es, die möglichen Pathomechanismen zu beleuchten, die hinter dieser myokardialen Schädigung bei COVID-19 Patient\*innen stecken und einen Überblick über die aktuelle Studienlage zu schaffen.

**Methodik:** Im Rahmen der Diplomarbeit wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, wobei hauptsächlich die medizinische Datenbank Pubmed und die Literatur-Suchmaschine Google Scholar genutzt wurden. Um themenbezogene Literatur zu finden wurden u. a. Begriffe wie „SARS-CoV-2“ oder „COVID-19“ in Verbindung mit „myocardial injury“, „cardiac biomarkers“, „myocarditis“, „cardiac sequelae“, „cytokin storm“ oder „coagulopathy“ gesucht. Für aktuelle Empfehlungen und Leitlinien wurden die Webseiten verschiedener Fachgesellschaften genutzt.

**Ergebnisse:** Erhöhte kardiale Biomarker als Ausdruck einer myokardialen Schädigung während einer SARS-CoV-2 Infektion sind ein häufiger Befund bei COVID-19 Patient\*innen und werden mit einem schweren Krankheitsverlauf und erhöhter Mortalität assoziiert. Verschiedene Auslöser werden diskutiert, die für diese Myokardschädigung verantwortlich sein könnten.

ACE2 dient als Rezeptor für die Bindung von SARS-CoV-2 an die Oberfläche der Zielzelle und wird zum Teil auch von Kardiomyozyten exprimiert. Im Allgemeinen scheint die Vulnerabilität von Kardiomyozyten für eine direkte Infektion mit SARS-CoV-2 jedoch gering. Während die Rate an COVID-19 assoziierten Myokarditis Fällen in der Literatur hoch ist, wurde die Diagnose in den meisten dieser Fälle jedoch allein anhand von erhöhten kardialen Biomarkern oder Veränderungen im EKG, Echokardiografie oder CMR gestellt. Eine EMB mit anschließender

Gewebediagnose erfolgte nur in den wenigsten Fällen, wobei sich hier eine deutlich geringere Prävalenz einer Herzmuskelentzündung zeigte.

Neben direkten Mechanismen werden auch indirekte Mechanismen diskutiert, die möglicherweise bei der Entstehung myokardialer Schädigung bei COVID-19 Patient\*innen mitwirken. So etwa zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der systemischen Entzündung, die Gerinnungsanomalien auslösen kann, und der Entstehung myokardialer Schädigung.

Des Weiteren offenbarten Follow-Up Untersuchungen genesener COVID-19 Patient\*innen mittels CMR eine anhaltende myokardiale Entzündung und eine Vielzahl von Patient\*innen berichteten über anhaltende körperliche Beschwerden, auch Wochen und Monate nach der Infektion ("long COVID").

**Schlussfolgerung:** Da SARS-CoV-2 erst Ende 2019 entdeckt wurde, fehlen derzeit noch langjährige Studienergebnisse und eine Vielzahl von Fragen können zum heutigen Stand noch nicht abschließend geklärt werden. Am ehesten ist die myokardiale Schädigung die Folge eines Zusammenspiels aus direkter viraler Infektion, systemischen Entzündungsprozessen und Gerinnungsanomalien, wobei diese Mechanismen von Patient\*in zu Patient\*in variieren können. In vielen Fällen scheint die kardiale Beteiligung ein Ausdruck der systemischen Organdysfunktion zu sein, die durch eine Infektion mit SARS-CoV-2 ausgelöst werden kann. Eine Myokardschädigung als primäre Manifestation der Erkrankung hingegen scheint selten.

## Abstract

**Background:** The first case of an infection with the previously unknown SARS-CoV-2 virus occurred in Wuhan in December 2019. From then on, the virus spread rapidly around the world, leading to a pandemic causing major challenges to healthcare systems worldwide. Overall, more than 416 million people have already been infected with the virus and more than 5.5 million people have died as a result of COVID-19 illness (WHO, as of Feb. 17, 2022).

SARS-CoV-2 infection is not only limited to the respiratory tract but can also lead to a multi-system disease. In particular, myocardial tissue damage seems to play an important role in patient outcome.

The aim of this work is to shed light on the possible pathological mechanisms behind this myocardial damage in COVID-19 patients and to provide an overview of the current state of knowledge.

**Methods:** Therefore, a literature search was conducted using the medical database Pubmed and Google scholar. Terms such as “SARS-CoV-2 or “COVID-19” were searched in combination with “myocardial injury”, “cardiac biomarkers”, “myocarditis”, “cardiac sequelae”, “cytokine storm” or “coagulopathy”. To find current recommendations and guidelines the websites of various medical societies such as WHO or ESC were used.

**Results:** Elevated cardiac biomarkers are a common finding in COVID-19 patients and are associated with disease severity and increased mortality. Several causes are discussed to be responsible for the myocardial injury.

SARS-CoV-2 uses the enzyme ACE2 as receptor for binding to the surface of the target cell and is partially expressed by cardiomyocytes. However, the vulnerability of cardiomyocytes to direct SARS-CoV-2 infection appears to be low. While the rate of COVID-19 associated myocarditis cases in the literature is high, most of these diagnoses are solely based on the elevation of cardiac biomarkers or changes in ECG, echocardiography or CMR. EMB with subsequent tissue diagnosis was performed in a minority of the cases, showing a much lower prevalence of myocarditis.

In addition to the direct infection of cardiac cells, a variety of indirect mechanisms are discussed that may be involved in the development of myocardial injury in COVID-19 patients. For example, systemic inflammation in combination with

coagulation abnormalities was shown to be associated with the development of myocardial injury.

Moreover, follow-up examinations of recovered COVID-19 patients revealed persistent inflammatory processes in the CMR and a large number of patients report persistent symptoms, even weeks or months after infection (“long COVID”).

**Conclusion:** Due to the fact that SARS-CoV-2 was only discovered in late 2019, the results of long-term studies are currently lacking and a variety of questions cannot be answered conclusively at this time. Most likely myocardial injury is a result of direct viral infection, systemic inflammatory processes and coagulation abnormalities, even though these mechanisms may vary from patient to patient. In many cases, cardiac involvement appears to be an indirect manifestation due to the systemic organ dysfunction that may be triggered by SARS-CoV-2 infection. In contrast, myocardial injury as a primary manifestation of the disease appears to be rare.

# **1 Einleitung**

## **1.1 Hintergrund**

Am 31. Dezember 2019 wurde der erste Fall einer Pneumonie mit unklarer Ätiologie aus Wuhan, Hauptstadt der Provinz Hubei in China, an die WHO gemeldet. Am 3. Jänner 2020 lag die Zahl der gemeldeten Fälle bereits bei 44. Laut den chinesischen Behörden präsentierten sich die meisten der betroffenen Patient\*innen mit Fieber, Atemnot und invasiven Infiltraten in beiden Lungen (1). Als Ursache für die Pneumonien konnte wenig später ein neuartiges Coronavirus identifiziert werden, dem vorläufig die Bezeichnung „2019-nCoV“ gegeben wurde. Heute wird das Virus offiziell als „SARS-CoV-2“ bezeichnet und die dadurch ausgelöste Krankheit als „COVID-19“ (2).

SARS-CoV-2, von dem man zu Beginn dachte, dass es hauptsächlich die Atemwege befällt, zeigte schnell, dass es nicht nur auf den Respirationstrakt beschränkt bleibt, sondern zu einer Multiorganerkrankung führen kann. Besonders die kardiovaskuläre Beteiligung scheint hierbei eine wichtige Rolle für das Outcome von Patienten zu spielen (3). Wie bereits eine frühe Studie an hospitalisierten COVID-19 Patient\*innen zeigte, besteht eine starke Assoziation zwischen dem Auftreten von myokardialer Schädigung und erhöhter Mortalität (4).

Die folgende Arbeit soll sich mit den Zusammenhängen zwischen SARS-CoV-2 und dem Herzen befassen und die möglichen Ursachen beleuchten, die hinter dieser kardialen Beteiligung bei COVID-19 Patient\*innen steckt.

## **1.2 Epidemiologie**

Der erste Fall trat am 12. Dezember 2019 auf und das Virus breitete sich von da an rasant aus (2). Nur wenige Wochen später, am 28. Februar 2020, wurde auch in Österreich der erste Fall einer SARS-CoV-2 Infektion gemeldet (5). Aufgrund dieser raschen Ausbreitung und des massiven Anstiegs der Fallzahlen erklärte der WHO Generaldirektor am 11. März 2020 den Ausbruch zu einer Pandemie. Zu dieser Zeit gab es bereits über 118 000 bestätigte Fälle in mehr als 114 Ländern (1).

Weltweit wurden bis zum 17. Februar 2022 mehr als 416.614.000 bestätigte COVID-19 Fälle an die WHO gemeldet, darunter über 5.844.000 Todesfälle. In Europa liegt die Zahl der bestätigten Fälle bis zu diesem Tag bei über 168.854.000 (6).

### **1.3 Übertragung**

SARS-CoV-2 ist von Mensch zu Mensch übertragbar und als Hauptübertragungsweg gilt die Aufnahme virushaltiger Partikel über die Atemwege. Im Vergleich zu größeren Tröpfchen können Aerosole, die insbesondere beim Atmen, Sprechen, Schreien und Singen entstehen aufgrund ihrer geringen Größe auch über einen längeren Zeitraum in der Luft schweben und sich so im gesamten Raum verteilen. Das Risiko einer Ansteckung steigt deshalb in geschlossenen Räumen ohne Frischluftzufuhr und nimmt mit der Dauer des Aufenthaltes zu, während eine Übertragung im Außenbereich insgesamt eher selten vorkommt. Zu den Maßnahmen, die ergriffen werden können, um das Infektionsrisiko zu reduzieren zählen u.a.:

- Tragen einer Maske (Mund-Nasen-Schutz)
- Einhalten eines Mindestabstandes
- Regelmäßige Frischluftzufuhr

Trotz dieser Schutzmaßnahmen kann eine Infektion, insbesondere in geschlossenen Räumen, nicht vollständig verhindert werden (7).

### **1.4 Symptomatik**

Symptomatik und Verlauf der Erkrankung können je nach betroffener Person sehr stark variieren und reichen von asymptomatischen Infektionen bis hin zu schweren Verläufen mit Todesfolge. Zu den häufigsten allgemeinen Symptomen zählen Husten, Fieber, Schnupfen, sowie Geruchs- und Geschmacksverlust. Die Lunge gilt als einer der Hauptmanifestationsorte einer SARS-CoV-2-Infektion und kann zu einer Pneumonie oder ARDS führen. Neben den pulmonalen Erkrankungen können auch eine Vielzahl anderer Organsysteme, wie das Nervensystem, der GI-Trakt, Niere oder Herz-Kreislaufsystem betroffen sein (7).

## 1.5 Risikofaktoren

Aufgrund der großen Anzahl an potenziell prädisponierenden Grunderkrankungen sowie der Vielzahl anderer Einflussfaktoren, die sich auf den Verlauf der Erkrankung auswirken können, ist eine allgemeine Definition von Risikogruppen schwierig.

Laut dem RKI können eine Vielzahl von Faktoren mit dem Risiko für schwere COVID-19 Verläufe in Verbindung gebracht werden, wobei die folgende Aufzählung als Überblick dienen soll:

- Höheres Alter
- Männliches Geschlecht
- BMI >30
- Schwangerschaft
- Trisomie21
- Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (z.B. KHK und Hypertonie)
- Chronische Lungenerkrankungen (z.B. COPD)
- Chronische Leber- und Nierenerkrankungen (insbesondere dialysepflichtige Personen)
- Diabetes Mellitus
- Maligne Erkrankungen
- Erkrankungen des Immunsystems inklusive therapeutischer Immunsuppression

Schwere Verläufe können jedoch auch bei jüngeren Patient\*innen und bei Patient\*innen ohne Vorerkrankungen auftreten (7).

## 1.6 Stadien

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann zwei verschiedene pathologische Reaktionen im Körper auslösen, die zu einer Schädigung der betroffenen Organsysteme führen können. Während die eine Reaktion durch das Virus selbst ausgelöst wird, entsteht die andere durch die körpereigene Reaktion des Wirtsorganismus auf die Infektion. In den meisten Fällen verläuft die Erkrankung in diesen Phasen ab, wenn auch mit unterschiedlich ausgeprägtem Schweregrad (8).

Siddiqui et al. beschreiben den potenziellen Verlauf der Erkrankung mittels eines 3-stufigen Modells, das in Abbildung 1 dargestellt ist (8):

- Phase 1:  
Im Anfangsstadium ist die klinische Symptomatik meist mild und unspezifisch, wobei Husten, Fieber, Schwäche und ein allgemeines Krankheitsgefühl zu den häufigsten Symptomen zählen.
- Phase 2:  
Im zweiten Stadium kommt es zur Virusvermehrung und zu einer lokalisierten Infektion der Lunge. Diese Lungenentzündung kann mit einer Hypoxie einhergehen und in der Bildgebung (Röntgen-Thorax oder CT) als bilaterale Infiltrate oder milchglasartige Veränderungen sichtbar werden.
- Phase 3:  
Diese Phase ist gekennzeichnet durch ein systemisches Hyperinflammationssyndrom mit multiplen Organschäden und systemischen Komplikationen. Insbesondere Entzündungsmarker wie CRP, TNF- $\alpha$ , Zytokine (z.B. IL-6) und Ferritin, aber auch kardiale Biomarker wie Troponin und NT-proBNP können in dieser Phase erhöht sein.

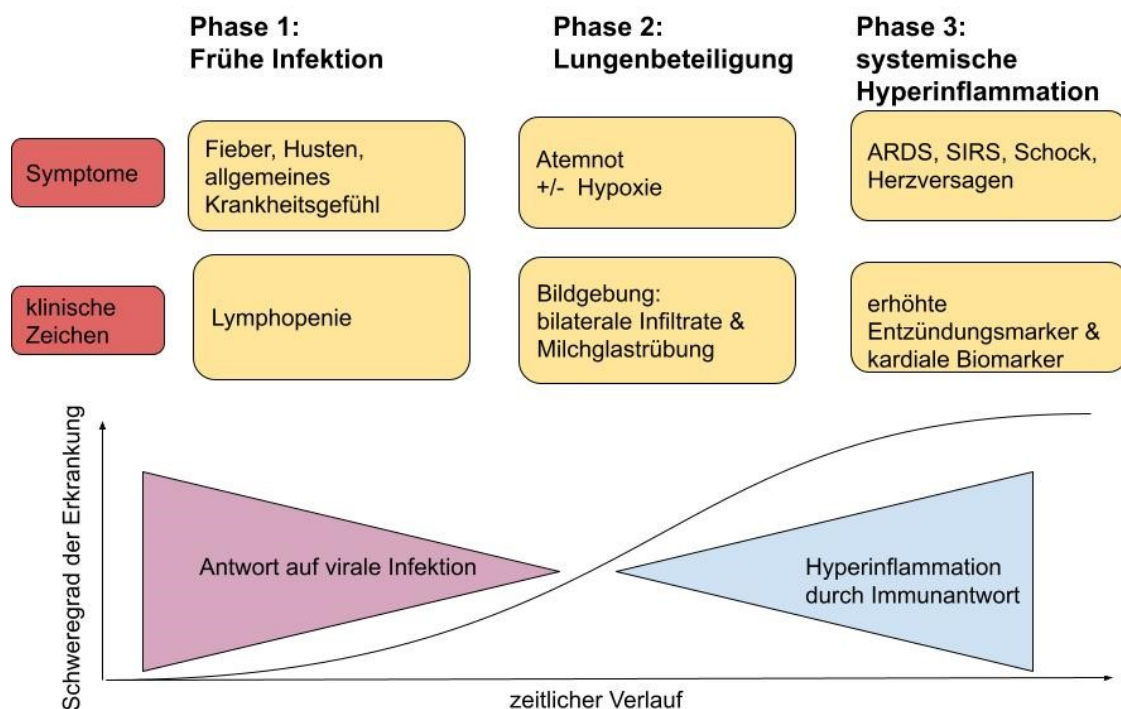


Abbildung 1: Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion [mod. nach (8)]

## **1.7 Diagnostik**

Für die SARS-CoV-2 Diagnostik stehen derzeit drei unterschiedliche Testverfahren zur Verfügung. Während der PCR-Nachweis aus einem naso- oder oropharyngealen Abstrich als Goldstandard gilt, können auch ein Antigen- oder Antikörpernachweis Hinweise auf eine Infektion liefern (7).

## 2 Methoden

Diese Diplomarbeit wird als Literaturrecherche durchgeführt, wobei hauptsächlich die medizinische Datenbank Pubmed und die Literatur-Suchmaschine Google Scholar genutzt wurden. Um thematisch einschlägige Literatur zu finden, wurden unter anderem folgende Suchbegriffe verwendet: „SARS-CoV-2“ oder „COVID-19“ in Zusammenhang mit „myocardial injury“, „cardiac biomarkers“, „myocarditis“, „Takotsubo“, „cardiovascular disease“, „cardiovascular system“, „cardiac sequelae“, „cardiac imaging“, „cytokine storm“, „heart disease“ oder „coagulopathy“.

Des Weiteren wurde das Literaturverzeichnis relevanter Quellen nachverfolgt, um weiterführende einschlägige Literatur zu finden.

Für aktuelle Empfehlungen und Leitlinien wurde auf Webseiten verschiedener Fachgesellschaften wie der WHO oder der ESC zugegriffen. Auch Google Scholar wurde verwendet, um nach aktuellen Leitlinien im Umgang mit COVID-19 Patienten zu suchen.

Die Suche erfolgte größtenteils in englischer Sprache und es werden lediglich Publikationen in Deutsch oder Englisch verwendet.

Der Begriff „myokardialer Schädigung“ wurde nach der 4. Universellen Definition des Myokardinfarkts definiert.

Die in dieser Arbeit verwendeten Quellen stammen überwiegend aus den Jahren 2020 & 2021. Da das SARS-CoV-2 Virus erst Ende 2019 entdeckt wurde, fehlen derzeit noch Ergebnisse langjähriger Studien und ein Großteil der Erkenntnisse stammt aus retrospektiven, meist monozentrischen Studien. Im Vergleich zu anderen Krankheitsbildern ist die in dieser Arbeit thematisierte Entität erst seit kurzem bekannt und es bestehen deshalb noch viele offene Fragen, die anhand des aktuellen Forschungsstands noch nicht endgültig beantwortet werden können.

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die aktuelle Studienlage zu schaffen und noch offene Fragestellungen für die Zukunft zu identifizieren.

Für die Sammlung, Organisation und Zitierung der Literaturquellen wurde das Verwaltungsprogramm EndNote20 (Clarivate, London, Vereinigtes Königreich) verwendet.

## 2.1 Die 4. Universelle Definition des Myokardinfarkts

Im Jahr 2007 erzielte ein Konsortium, einschließlich der ESC, ACC, AHA & WHO, einen allgemeinen Konsens in der Diagnose von Myokardinfarkten und definierte ein Klassifikationssystem auf der Grundlage der Ätiologie des Myokardinfarkts. Fortschritte, sowohl bei den diagnostischen Tests als auch bei den zugrundeliegenden Mechanismen der Myokardschädigung, führten zu wiederholten Überarbeitungen des Konsensdokuments, wobei 2018 die letzte Version veröffentlicht wurde (9, 10). Die 4. Universelle Definition des Myokardinfarkts (UDMI) unterscheidet 5 Arten des Myokardinfarkts sowie akute und chronische nicht-ischämische Myokardschäden als unterschiedliche klinische Entitäten (10).

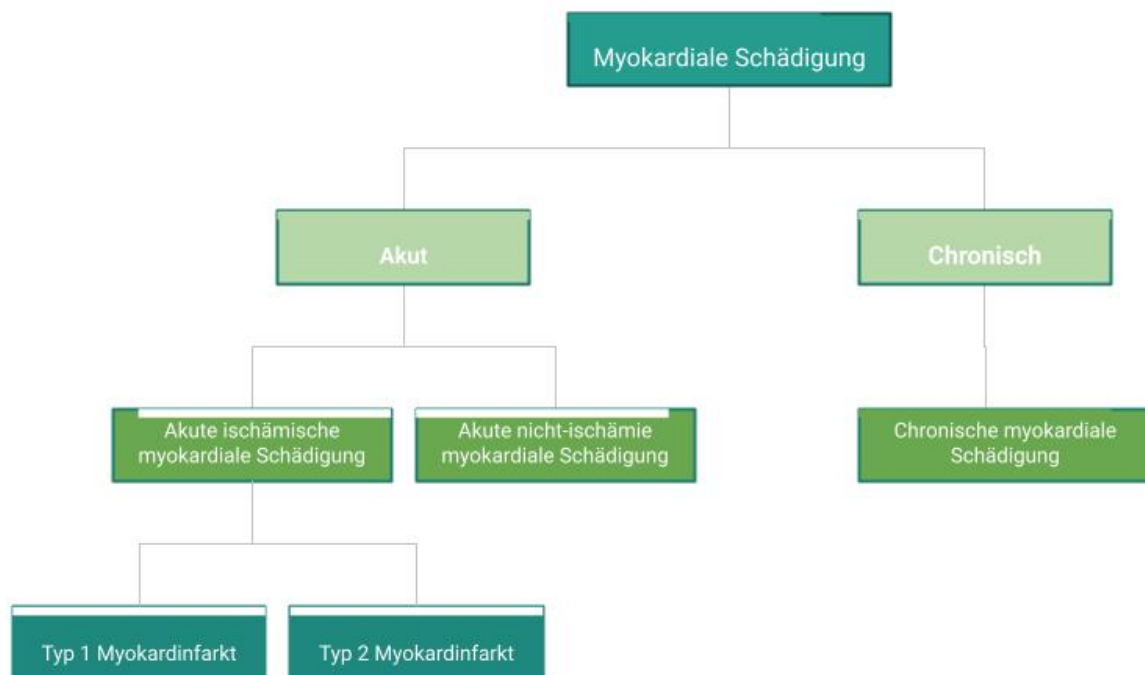


Abbildung 2: Myokardiale Schädigung [mod. nach (10)]

Der Begriff myokardiale Schädigung/Myokardschädigung sollte laut UDMI verwendet werden, wenn erhöhte kardiale Troponin (cTn) Werte nachgewiesen werden, von denen mindestens ein Wert über der 99. Perzentile der oberen Referenzgrenze (ULN) liegen muss, die von einer normalen Referenzpopulation ausgeht. Die Schädigung kann akut sein, was sich in einem neu entdeckten dynamischen Anstieg und/oder Abfall der cTn-Werte äußert, oder chronisch, wenn

die cTn-Werte permanent und gleichbleibend erhöht sind. cTnI und cTnT sind die bevorzugten Biomarker für den Nachweis einer Herzmuskelschädigung und werden für den klinischen Gebrauch empfohlen. Andere Biomarker, z.B. CK-MB, sind unspezifischer und unempfindlicher. Erhöhte cTn-Werte spiegeln zwar eine Schädigung der Herzmuskelzelle wider, ein Hinweis auf die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen lässt sich daraus jedoch nicht ableiten (9).

Eine Myokardschädigung gilt als eine Voraussetzung für die Diagnose eines Myokardinfarkts, ist aber auch eine eigenständige klinische Entität. Eine nicht-ischämische Myokardschädigung kann sekundär durch eine Vielzahl kardialer Erkrankungen wie Myokarditis entstehen oder mit nicht-kardialen Erkrankungen wie Nierenversagen assoziiert sein (9). Obwohl der koronare Thrombus, ausgelöst durch eine Ruptur atherosklerotischer Plaques, das Markenzeichen und das primäre therapeutische Ziel des Myokardinfarkts darstellt, sind inzwischen mehrere andere Mechanismen bekannt, die zu einer Myokardschädigung ischämischer oder nicht-ischämischer Natur führen können (10). Diese werden in Tabelle 1 veranschaulicht.

Tabelle 1: Ursachen für Myokardschädigung [mod. nach (9)]

<b>Myokardschädigung aufgrund akuter Myokardischämie</b>
Atherosklerotische Plaqueruptur mit Thrombusbildung
<b>Myokardschädigung im Zusammenhang mit akuter Myokardischämie aufgrund eines Ungleichgewichts zwischen Sauerstoffangebot- und Nachfrage</b>
<u>Reduzierte myokardiale Perfusion:</u>
Koronararterien Spasmus
Koronarembolie
Dissektion einer Koronararterie
Anhaltende Bradyarrhythmie
Hypotension/Schock
Respiratorische Insuffizienz
Schwere Anämie
<u>Erhöhter myokardialer Sauerstoffverbrauch:</u>
Anhaltende Tachyarrhythmie
Schwere arterielle Hypertension mit/ohne linksventrikulärer Hypertrophie
<b>Andere Ursachen für Myokardschädigung:</b>
<u>Kardiale Ursachen z.B.:</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Herzinsuffizienz</li> <li>● Myokarditis</li> <li>● Kardiomyopathie</li> <li>● Takotsubo-Syndrom</li> <li>● Koronararterien Revaskularisation usw.</li> </ul>
<u>Systemische Ursachen z.B.:</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sepsis, infektiöse Erkrankungen</li> <li>● Chronische Niereninsuffizienz</li> <li>● Pulmonalarterienembolie, Pulmonale Hypertension</li> <li>● Amyloidose, Sarkoidose</li> <li>● Kritisch kranke Patienten</li> </ul>

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Genetische Struktur von SARS-CoV-2

#### 3.1.1 Coronaviren

Coronaviren (CoVs) sind umhüllte, positive-sense, einzelsträngige RNA-Viren. Sie gehören zur Familie der Coronaviridae und zur Unterfamilie der Orthocoronaviridae. Diese Unterfamilie kann in vier Gattungen unterteilt werden: Alphacoronaviren ( $\alpha$ CoV), Betacoronaviren ( $\beta$ CoV), Gammacoronaviren ( $\gamma$ CoV) und Deltacoronaviren ( $\delta$ CoV) (11).

Coronaviren tragen auf ihrer Oberfläche sogenannte Spike Proteine, die für ihr charakteristisches Aussehen im Elektronenmikroskop verantwortlich sind. Ihr Aussehen erinnert an eine Krone oder den Strahlenkranz der Sonne, was ihnen den Namen „Corona“-virus, lateinisch für „Kranz“ oder „Sonne“, verlieh (12).

Wie evolutionäre Analysen gezeigt haben, findet sich das primäre Wirtsreservoir von  $\alpha$ CoVs und  $\beta$ CoVs hauptsächlich in Fledermäusen und Nagetieren, während verschiedene Vogelarten als Quelle von  $\gamma$ CoVs und  $\delta$ CoVs dienen können (11).

Infektionen mit Coronaviren bleiben nicht nur auf ihren primären Wirt beschränkt, sondern können speziesübergreifend stattfinden und somit auch auf Menschen übertragen werden (11, 12). Vor dem Ausbruch von SARS-CoV-2 im Dezember 2019 waren 6 humanpathogene Coronaviren bekannt. Zwei  $\alpha$ CoVs und 4  $\beta$ CoVs, zu denen unter anderem SARS-CoV und MERS-CoV zählten (11). In immunkompetenten Personen rufen die meisten humanpathogenen CoVs milde, meist selbst limitierende Infektionen der oberen Atemwege hervor (11, 13). Bei älteren Personen oder Menschen mit geschwächter Immunabwehr kann eine Coronavirusinfektion auch die unteren Atemwege befallen. Im Gegensatz dazu lösten SARS-CoV und MERS-CoV auch bei immunkompetenten Menschen schwere Infektionen der unteren Atemwege, ARDS und extrapulmonalen Manifestationen aus (11).

Das im Dezember 2020 neu entdeckte SARS-CoV-2 Virus zählt zur Gattung der  $\beta$ CoVs (Untergattung Sabecovirus), womit sich die Zahl der bekannten humanpathogenen CoVs auf 7 erhöhte (11, 13).

### **3.1.2 Phylogenetische Analyse**

Um die genetische Struktur zu untersuchen, wurde virale RNA aus COVID-19 infizierten Patient\*innen isoliert. Die Analyse des Genoms von SARS-CoV-2 zeigte die größte Übereinstimmung mit bat-SL-CoVZC45 und bat-SL-CoVZXC21, zwei  $\beta$ CoVs deren Herkunft in der Fledermaus liegt (11, 13).

Diese phylogenetische Analyse legt die Theorie nahe, dass SARS-CoV-2, wie viele andere Coronaviren auch, ihren Ursprung in der Fledermaus haben (2, 11, 13). Auch bei SARS-CoV und MERS-CoV fungierten Fledermäuse als natürliches Reservoir, die über Zwischenwirte auf ihren Endwirt, den Menschen, übertragen wurden (13). Fledermäuse stellen ein gutes Reservoir für Zoonosen dar, da sie aufgrund spezifischer Interferone selbst vor der Infektion geschützt sind. Die Amplifizierung des Pathogens kann stattfinden, ohne dass der primäre Wirt selbst erkrankt. Diese Pathogene können dann entweder durch direkten Kontakt mit Körperflüssigkeiten des infizierten Tieres oder Zwischenwirte, sogenannte Vektoren, übertragen werden (12). Auch bei SARS-CoV-2 können mögliche Zwischenwirte bei der Übertragung auf den Menschen, wie sie auch bei SARS-CoV und MERS-CoV vorgekommen sind, nicht ausgeschlossen werden (11, 13).

### **3.1.3 Spike Protein**

Das Genom kodiert für vier Strukturproteine: S, E, M und N, wobei das S-Gen für das sogenannte Spike Protein kodiert (2, 13). Das Spike Protein befindet sich auf der Virusoberfläche und vermittelt die Rezeptorbindung und Membranfusion mit der Wirtszelle, was entscheidend für den Wirts-Tropismus und die Übertragungsfähigkeit ist (13).

Spike Proteine von Coronaviren bestehen aus zwei Domänen: S1 & S2, die jeweils unterschiedliche Funktionen haben (11, 13). Die S1 Domäne enthält die Rezeptorbindende-Domäne (RBD) und ist verantwortlich für die Bindung des Rezeptors an die Wirtszelle. Die S2 Domäne ist notwendig für die Membranfusion zwischen Virus- und Wirtszelle (13).

Eine Analyse der S1 Domäne des Spike Proteins von SARS-CoV-2 zeigte eine Übereinstimmung von circa 70%, die S2 Domäne eine Übereinstimmung von über 90%, mit bat-SL-CoVZC45 und bat-SL-CoVZXC2 (11, 13).

Obwohl das gesamte Genom von SARS-CoV-2 große Ähnlichkeiten mit diesen beiden Viren aufweist, offenbarte die Analyse der RBD eine enge Verwandtschaft mit SARS-CoV. Die RBD besteht aus einem Kern und einer Subdomäne, wobei die Subdomäne von SARS-CoV-2 und SARS-CoV eine hohe Ähnlichkeit zeigen. (13) Diese Übereinstimmung legt nahe, dass das neu entdeckte SARS-COV-2, wie SARS-CoV zuvor, ACE2 als Zellrezeptor verwendet (2, 13). Hoffman et al. konnten in ihrer Studie eine hohe Übereinstimmung der Aminosäuren, die in SARS-CoV für die Bindung an ACE2 verantwortlich waren, auch in SARS-CoV-2 nachweisen (14). Antikörper gegen den ACE2-Rezeptor konnten die Aufnahme der beiden Viren in die Zelle verhindern. Auf ACE2 als Zellrezeptor wird in Kapitel 3.3.1 genauer eingegangen.

Obwohl die beiden RBDs insgesamt eine hohe Übereinstimmung haben, unterscheidet sich die RBD von SARS-CoV-2 in 4 essenziellen Aminosäuren von SARS-CoV (15). Dadurch ergibt sich eine höhere Affinität zum ACE2-Rezeptor, gefolgt von einer höheren Pathogenität von SARS-CoV-2, im Vergleich zu SARS-CoV (15, 16). Die Bindungsaffinität von SARS-CoV-2 ist 10-20-mal höher als die von SARS-CoV, was die erhöhte Mensch-zu-Mensch Übertragung erklären würde (16).

## **3.2 Kardiale Biomarker**

### **3.2.1 Troponin**

Kardiales Troponin I und T (cTnI und cTnT) sind regulierende Proteine, die ausschließlich in Kardiomyozyten vorkommen und dort für die Steuerung der Calcium-medierten Interaktion zwischen Aktin und Myosin verantwortlich sind. Kommt es zu einer Schädigung von Kardiomyozyten, gelangen diese Proteine in die Blutbahn und können dort im Serum oder Plasma nachgewiesen werden (17). Eine Myokardschädigung ist definiert, wenn die cTn-Werte im Blut über der 99. Perzentile der URL liegen. Obwohl cTn spezifisch für Myokardschäden ist, lassen sich keine Rückschlüsse auf die Ätiologie ziehen (9).

Verschiedene Ursachen für die Freisetzung von Strukturproteinen aus dem Myokard sind möglich, dazu zählen u.a. (9):

- normale Umsatz von Herzmuskelzellen
- Apoptose

- zelluläre Freisetzung von cTn-Abbauprodukten
- erhöhte Permeabilität der Zellwände
- Herzmuskelzellnekrose

### **3.2.2 Natriuretische Peptide**

Zu den natriuretischen Peptiden zählen unter anderem BNP und NT-proBNP. BNP und NT-proBNP sind Peptidhormone, die eine Vasodilatation bewirken und zu einer vermehrten Ausscheidung von Natrium und Wasser führen. In der Praxis werden sie als Marker zur Quantifizierung einer Herzinsuffizienz verwendet, sie können aber auch durch nicht-kardiale Umstände erhöht sein, wie z.B. bei älteren Menschen oder chronischer Niereninsuffizienz (18).

Zu den Auslösern für deren Ausschüttung zählen insbesondere (18):

- erhöhte intrakardiale Füllungsdrücke
- erhöhte end-diastolische Wandspannung
- Herzinsuffizienz
- hämodynamischer Stress

### **3.2.3 Kardiale Biomarker und SARS-CoV-2**

Erhöhte kardiale Biomarker im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion treten häufig auf (19) und sind mit einer erhöhten Mortalität und Schwere der Erkrankung verbunden (4, 20, 21). Die Sterblichkeit ist bei COVID-19 Patient\*innen mit erhöhten cTn-Werten bis zu 4-mal höher, verglichen mit COVID-19 Patient\*innen ohne cTn-Erhöhung (20). Auch die Wahrscheinlichkeit eines ICU-Aufenthaltes und der Bedarf einer mechanischen Ventilation steigen (21). Initial erhöhte Werte bei Krankenhausaufnahmen sind mit einer Zunahme kardialer Ereignisse, wie Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand verbunden (22). Patient\*innen mit kardiovaskulären Erkrankungen (CVD), insbesondere Hypertension, KHK und Kardiomyopathie, und jene mit höherem Lebensalter zeigen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Myokardschädigung während einer COVID-19 Infektion (23).

Eine der ersten Studien zu Pandemiebeginn stellte einen Zusammenhang zwischen myokardialer Schädigung – definiert als cTn-Erhöhung über der 99. Perzentile – und erhöhter Mortalität fest. In dieser Studie aus Wuhan mit 671 hospitalisierten

Patient\*innen zeigte sich eine signifikante Erhöhung von CK-MB, MYO, cTnI und NT-pro-BNP in der Gruppe der Verstorbenen, verglichen mit der Gruppe der Überlebenden. Die häufigste Todesursache war respiratorisches Versagen. Kardiovaskuläre Komplikationen, wie akute myokardiale Schädigung (30,6%) und akutes Herzversagen (19,4%), konnten ebenfalls beobachtet werden (4).

Auch in der Studie von Guo et al. zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen erhöhten kardialen Biomarkern, Schwere der Erkrankung und damit einhergehender erhöhter Mortalität (23). Zusätzlich wurde in dieser Studie die Rolle vorbestehender Erkrankungen und deren Auswirkung in Bezug auf das Auftreten myokardialer Schädigung untersucht. 66 Patient\*innen (35,3%) litten an einer Vorerkrankung, insbesondere Hypertension, KHK, Kardiomyopathien, Diabetes und COPD. Initial erhöhte cTnT-Werte wurden bei 52 Patient\*innen (27,8%) gemessen und traten häufiger bei Patient\*innen mit Vorerkrankungen auf. Die höchste Mortalität wiesen Patient\*innen mit Kombination einer CVD (Hypertension, KHK und Kardiomyopathie) und erhöhten cTnT-Werten auf. Im Vergleich dazu, war die Sterblichkeit von Patient\*innen mit CVD ohne cTnT Erhöhung deutlich geringer (23). Tabelle 2 stellt den prozentuellen Anteil verstorbener Patient\*innen in der jeweiligen Gruppe dar.

*Tabelle 2: Mortalität von COVID-19 Patient\*innen [mod. nach (23)]*

	Mortalität in Patient*innen mit COVID-19
CVD + erhöhter cTn-Wert	69,44 %
erhöhter cTn-Wert ohne CVD	37,50 %
CVD mit normalen cTn-Werten	13,33 %
normale cTn-Werte ohne CVD	7,62 %

Patient\*innen mit Vorerkrankungen und zusätzlich erhöhten cTn-Werten wiesen das größte Sterblichkeitsrisiko auf, aber auch vorab gesunde Patient\*innen, bei denen während der COVID-19 Infektion eine Erhöhung der cTn-Werte beobachtet werden konnte, zeigten ein schlechteres Outcome. Die Ergebnisse dieser Studie führten die Autoren zu der Theorie, dass eine rein krankheitsassoziierte Verschlechterung einer CVD die Schädigung der Kardiomyozyten, die im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion auftritt, nicht zur Gänze erklären kann. Zwar ist das allgemeine Risiko für die Entstehung einer myokardialen Schädigung in COVID-19 Patient\*innen mit

Vorerkrankungen erhöht, kann jedoch auch in Patient\*innen ohne Vorerkrankung auftreten (23).

Nach diesen ersten Beobachtungen folgte eine Reihe weiterer Studien, wobei die Metaanalyse von Li et al. zu einem ähnlichen Ergebnis kam (19). Die Anzahl der Patient\*innen mit erhöhten kardialen Biomarkern war größer als jene mit kardiovaskulären Vorerkrankungen. Dies deutet darauf hin, dass SARS CoV-2 auch auf andere Wege als über ein bereits geschwächtes Herz-Kreislaufsystem in der Lage sein muss, Kardiomyozyten zu schädigen (19). Der Ursache erhöhter kardialer Biomarker in COVID-19 Patient\*innen liegen somit zusätzliche Mechanismen zugrunde, die zu einem Untergang von Kardiomyozyten führen (19, 23). Auf potenzielle Mechanismen, die hierfür in Frage kommen, wird in Kapitel 3.3 näher eingegangen.

Die Prävalenz myokardialer Schädigung schwankt je nach Studie zwischen 15 und 44% (19). Zu den Gründen für die große Schwankungsbreite zählen u.a.: verschiedene Messzeitpunkte, verschiedene statistische Auswertung, unterschiedliche Laborgeräte, unterschiedliche cTn-Messverfahren und die Untersuchung verschiedener Studienpopulationen mit unterschiedlich ausgeprägtem Schweregrad der COVID-19 Erkrankung (3, 19). So etwa ist die Prävalenz der Myokardschädigung bei COVID-19 Patient\*innen auf der Intensivstation deutlich höher als bei COVID-19 Patient\*innen auf nicht-Intensivstationen (22, 24).

### **3.2.3.1 Dynamische Veränderung**

Nicht nur initial erhöhte kardiale Biomarker, sondern auch deren dynamische Veränderungen sind wichtig für die Prognose und das Outcome von COVID-19 Patient\*innen. Bei wiederholter Messung gilt der dynamische Anstieg der Konzentration von cTn und NT-proBNP als ungünstiger prognostischer Marker (20, 22). Im Vergleich mit Überlebenden, zeigte sich bei Verstorbenen ein stetiger Anstieg kardialer Biomarker, wie NT-proBNP, hs-cTnI und CK-MB, die kurz vor dem Tod die höchsten Konzentrationen erreichten. Parallel dazu stiegen auch inflammatorische Marker, insbesondere IL-6 und CRP, und die Koagulationsmarker, wie D-Dimer und Fibrinogen. In der Gruppe der Überlebenden mit erhöhten Biomarkern sanken die Konzentrationen ab dem Tag 4-7 deutlich ab (22).

### 3.2.3.2 Klinische Konsequenz und Vorgehen

In COVID-19 Patient\*innen mit erhöhten cTn-Werten ist es wichtig, zwischen akutem Myokardinfarkt (AMI) und myokardialer Schädigung zu unterscheiden (25), da sich daraus unterschiedliche therapeutische Konsequenzen ergeben (9). Steigende und/oder fallende cTn-Werte allein können die Diagnose eines AMI nicht sichern und müssen zusammen mit EKG und echokardiographischen Befunden sowie der klinischen Symptomatik interpretiert werden, um die geeignete therapeutische Maßnahme zu treffen (9, 25). Die klinische Definition eines Myokardinfarkts umfasst das Vorhandensein einer akuten Myokardschädigung in Verbindung mit dem Nachweis einer akuten myokardialen Ischämie. Kriterien für einen akuten Myokardinfarkt (Typ 1, 2 & 3) sind der Nachweis eines Anstiegs und/oder Rückgangs der cTn-Werte mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile URL und mindestens einem der folgenden Punkte (9):

- Symptome einer myokardialen Ischämie
- Neue ischämische EKG-Veränderungen
- Entwicklung einer pathologischen Q-Zacke
- Bildgebende Verfahren: Nachweis eines neuen Verlusts an lebensfähigem Myokard oder einer neuen regionalen Wandbewegungsanomalie in einem Muster, das mit einer ischämischen Ätiologie vereinbar ist
- Identifizierung eines Koronarthrombus durch Angiographie oder Autopsie (nicht für Typ 2 & 3)

Eine deutliche cTn-Wert Erhöhung ( $>5 \times$  URL) bei COVID-19 Patient\*innen in Kombination mit einem der oben genannten Punkte sollten bei begründetem Verdacht auf einen AMI mittels Koronarangiographie abgeklärt werden (25, 26). Typische kardiale Ischämie-Symptome, wie Angina-Pectoris, ausstrahlende retrosternale Schmerzen und Herzrhythmusstörungen, können in COVID-19 Patient\*innen, insbesondere in solchen, die intubiert oder beatmet sind, fehlen oder untypisch sein (25).

Trotz der teils hohen Prävalenz erhöhter cTn-Werte in COVID-19 Patient\*innen findet sich nur selten ein EKG-Zeichen eines AMI, wie ST-Strecken Hebungen und/oder Senkungen. In einer Studie mit 6247 hospitalisierten COVID-19 Patient\*innen in New York zeigten 1823 Proband\*innen (29%) initial erhöhte cTn-

Werte. Interessanterweise fand sich nur bei 39 (3,3%) der insgesamt 5701 Proband\*innen, bei denen in den ersten 48-Stunden ein EKG durchgeführt wurde, ein positives Kriterium eines AMI im EKG (21).

Bei signifikanter cTn-Wert Erhöhung mit Verdacht auf AMI ohne typische EKG-Veränderungen sollte eine Echokardiographie zur Abklärung durchgeführt werden (26). Differentialdiagnostisch kommen Ursachen wie Myokarditis, Takotsubosyndrom oder spontane Koronardissektion in Frage und müssen abgeklärt werden (25). Um den Verlauf dokumentieren zu können, sollten EKG und kardiale Biomarker in engmaschigen Abständen kontrolliert werden (26).

Die meisten cTn Erhöhungen bei COVID-19 Patient\*innen sind niedriger als bei AMI oder Myokarditis wobei eine leichte Erhöhung der cTn-Werte (<2-3 x URL), insbesondere bei älteren Patient\*innen mit kardialen Vorerkrankungen ohne typische Beschwerden und/oder Veränderungen im EKG, durch die allgemeine Beeinträchtigung der Organfunktion während einer SARS-CoV-2 Infektion verursacht werden kann. In dieser Situation müssen je nach Symptomatik und Zustand des\*der Patienten\*Patientin die individuell geeigneten therapeutischen Maßnahmen und diagnostischen Schritte festgelegt werden (25, 26).

Unabhängig ihrer Ätiologie dienen initial erhöhte cTn-Werte und NT-proBNP Werte als gute prognostische Marker um Schweregrad und Mortalitätsrisiko in COVID-19 Patient\*innen bei Krankenhausaufnahme abzuschätzen (27). Eine routinemäßige Messung von cTn-Werten bei der Aufnahme könnte helfen, Hochrisikopatient\*innen zu identifizieren und deren Observanz zu erhöhen (24). Die zusätzliche Messung von NT-pro-BNP kann die Aussagekraft des cTn-Werts erhöhen, dient aber auch unabhängig davon als prognostischer Marker zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos (27).

### **3.3 Mechanismen der myokardialen Schädigung**

#### **3.3.1 SARS-CoV-2 Zellrezeptor**

##### **3.3.1.1 ACE2**

ACE2 spielt eine wichtige Rolle als Regulator im Renin-Angiotensin-System (RAS).

Das RAS ist ein Regulationssystem zur Aufrechterhaltung der Homöostase im menschlichen Körper und dessen Regulatoren, wie ACE und ACE2, halten das System normalerweise im Gleichgewicht (15). Das Enzym, das im Jahr 2000 entdeckt wurde, ist ein Homolog von ACE mit enger Verwandtschaft auf genetischer Ebene, dessen Wirkung jedoch genau entgegengesetzt ist (15, 28). Die jeweiligen Wirkmechanismen sind in Abbildung 2 dargestellt.

ACE spaltet AngI zu AngII, das wiederum an den AT1-Rezeptor bindet und so seine Wirkung entfaltet. AngII/AT1R bewirkt eine Erhöhung des Sympathikotonus und führt zu einer vermehrten Vasokonstriktion. Zusätzlich fördert es inflammatorische Prozesse, Fibrosierung und die Entwicklung myokardialer Hypertrophie, wodurch die Entstehung von Atherosklerose und Hypertonie begünstigt wird (28). Eine dauerhafte Überstimulation des RAS kann negative Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System haben und zur Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen beitragen (9).

Dem gegenüber steht als Gegenspieler ACE2. Das Enzym wandelt AngII in Ang(1-7) um und bewirkt dadurch eine verminderte Konzentration von AngII. Der Rezeptor für Ang(1-7) ist der MasR. ACE2 hat somit im Gegensatz zu ACE eine protektive Wirkung auf das kardiovaskuläre System, z.B. bei der Entstehung von Hypertonie, Diabetes und CVD (28). Auch Ang 1-9, das ebenfalls durch ACE2-vermittelte Umwandlung aus AngI entsteht, weist kardio-protective Effekte auf (15).

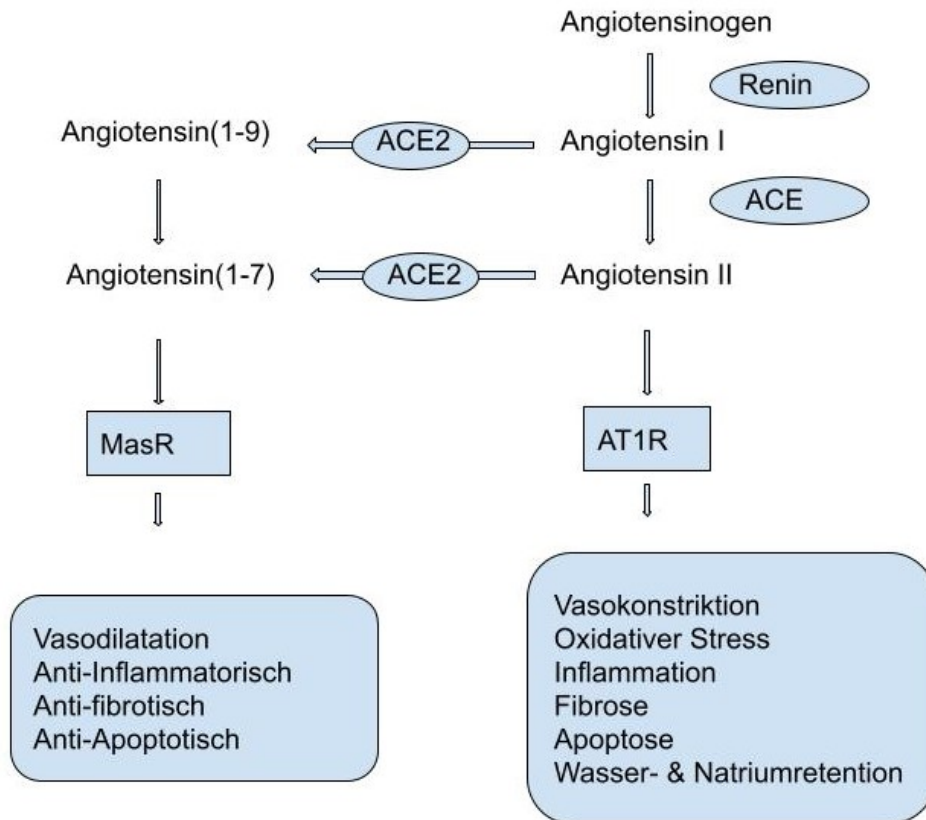


Abbildung 3: Renin-Angiotensin-System [mod. nach (29)]

In einer Studie konnte im Tierversuchsmodell die essenzielle Funktion von ACE2 als ein Regulator der Herzfunktion nachgewiesen werden. Ein vollständiger Verlust der ACE2-Expression in Mäusen sorgte für gestörte Kontraktilität der Herzmuskelzellen und führte zur Entwicklung schwerer kardialer Dysfunktion. Auch die AngII Konzentrationen waren in diesen Mäusen signifikant erhöht. In Mäusen, in denen zusätzlich das ACE-Gen ausgeschaltet wurde, um die AngII Konzentration zu reduzieren, konnte die Entstehung kardialer Dysfunktion vollständig verhindert werden und die Mäuse zeigten dieselbe Herzfunktion wie die Kontrollgruppe (30).

### 3.3.1.2 ACE2 & SARS-CoV-2

Das Spike (S) Protein von Coronaviren ist für die Aufnahme des Virus in die Wirtszelle verantwortlich. Die Aufnahme wird durch die Bindung von S1, einer Untereinheit des Spike Proteins, an einen zellulären Rezeptor vermittelt. Im nächsten Schritt kommt es zum Priming des S-Proteins. Dieser Prozess ist essenziell für die Virusaufnahme in die Zelle und beinhaltet die Spaltung des S-Proteins an der Stelle S1/S2 und S2'. Verantwortlich für diese Spaltung ist die Serin

Protease TMPRSS2 und die endosomalen Cystein Proteasen Cathepsin B und L (CatB/L). Um die Aufnahme in die Wirtszelle effektiv zu blockieren, müssen sowohl CatB/L als auch TMPRSS2 inhibiert werden. Allerdings ist nur die TMPRSS2-Aktivität für die Ausbreitung und Pathogenese des Virus in Wirtszellen essenziell, während die Aktivität von CatB/L entbehrlich ist (14).

Bei SARS-CoV-2 dient das Enzym ACE2 als Rezeptor für die Bindung an der Zelloberfläche. Blockiert man diesen Rezeptor mit Antikörpern, kann die Virusaufnahme in die Zielzelle effektiv verhindert werden (14). Auch SARS-CoV nutzte das Enzym ACE2 als Rezeptor und die beiden Viren weisen ähnliche Aminosäuren in ihrer RBD auf (13).

Organsysteme die ACE2 exprimieren sind potenziell vulnerabel für eine direkte Infektion mit SARS-CoV-2. Aus diesem Grund ist es notwendig, die ACE2-Rezeptorverteilung im menschlichen Körper zu betrachten. ACE2-Rezeptoren finden sich in unterschiedlicher Anzahl in verschiedenen Organen im menschlichen Körper. ACE2 wird nicht nur in der Lunge, die als Hauptmanifestationsort des Virus gilt, sondern auch im GI-Trakt, Herz, Niere, Pankreas, Schilddrüse und Hoden exprimiert. Diese ACE2 Verteilung legt die Theorie nahe, dass fast alle Organe, inklusive des Herzens, potenzielle Zielorte für eine direkte SARS-CoV-2 Infektion darstellen (31).

### **3.3.1.3 Myokardiale Zellen und SARS-CoV-2**

Die Beobachtungen, dass myokardiale Schädigung gehäuft bei COVID-19 Patient\*innen auftritt und die Tatsache, dass die Zellen im Herzen ACE2 an ihrer Oberfläche exprimieren, führte zu der Hypothese, dass kardiale Zellen für eine direkte Infektion mit SARS-CoV-2 vulnerabel sind (32-34).

Bojkova et al. untersuchten in ihrer Studie die Auswirkungen von SARS-CoV-2 auf hiPSC-CMs In-vitro (32). Sowohl ACE2 als auch die Proteasen TMPRSS2 und CatB/L, die für die Spaltung des Protein S zuständig sind, werden von hiPSC-CMs exprimiert. Während CatB & CatL eine hohe Expressionsrate zeigten war die von TMPRSS2 deutlich geringer. SARS-CoV-2 konnte hiPSC-CMs direkt infizieren was mittels RNA-Detektion nachgewiesen wurde. Die infizierten Zellen zeigten 96 Stunden nach der Infektion eine erhöhte Apoptoserate, verminderte Zellzahl sowie eine gestörte Kontraktilität der Kardiomyozyten. Diese Studienergebnisse zeigen,

dass eine virale Infektion von hiPSC-CMs möglich ist und mit zytotoxischen Effekten und Schädigung der infizierten Zellen einhergeht (32).

In einer weiteren Studie von Perez et al. konnte der ACE2-Rezeptor ebenfalls in hiPSC-CMs (Kardiomyozyten) nachgewiesen werden, nicht aber in hiPSC-CFs (kardiale Fibroblasten) oder hiPSC-ECs (endotheliale Zellen) (33). Eine direkte Infektion mit Zeichen einer aktiven viralen Replikation in der Wirtszelle wurde nur in hiPSC-CMs festgestellt. Interessanterweise zeigten 48h nach Exposition mit SARS-CoV-2 alle 3 Zelltypen zytopathische Effekte, wie fragmentierte Zellkörper, Diskonnektion von Nachbarzellen und einen signifikant gesteigerten Zelltod ( $<0,05$ ). Diese Beobachtungen wurden auch in den Zelltypen gemacht, in denen der primäre Rezeptor für die Wirtsaufnahme an der Zelloberfläche nicht detektiert werden konnte. Eine direkte Infektion der Zelle mit SARS-CoV-2 scheint – zumindest bei In-vitro Bedingungen – nicht zwingend notwendig, um eine Zellschädigung hervorzurufen (33).

Ähnlich wie Bojkova et al. konnten Perez et al. die Protease TMPRSS2, die für die Virusaufnahme normalerweise essenziell ist (14, 34), in keiner der Zellarten nachweisen (33). CatB/L hingegen konnte in allen Zellarten detektiert werden. Eine Inhibition von CatB/L mittels Antikörper führte zu einer verminderten Virusdetektion und Infektion von Zellen, während die Inhibition von TMPRSS2 keinerlei Effekte zeigte. Aufgrund dieser Ergebnisse stellten die Autor\*innen die Hypothese auf, dass im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion eine der Cystein Proteasen die Spaltung des Protein S übernehmen könnte. Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass ACE2 als Rezeptor für die Aufnahme von SARS-CoV-2 in hiPSC-CMs fungiert und identifizierten CatL als mögliche Protease, die für das S-Protein Priming verantwortlich sein könnte. Dieser Prozess läuft unabhängig von der TMPRSS2 gesteuerten Aktivierung der Zellmembran und könnte die Infektion von hiPSC-CMs ohne TMPRSS2 Expression erklären. All diese Ergebnisse stammen jedoch aus In-vitro Untersuchungen und konnten in menschlichen Gewebeproben bisher nicht bestätigt werden. Auch die Rolle der einzelnen Proteasen bei der Spaltung des S-Proteins ist noch unzureichend untersucht und bedarf weiterer Forschung (33).

Auch im menschlichen Myokard konnte eine ACE2-Expression detektiert werden (31, 34, 35). Liu et al. untersuchten in ihrer Studie die ACE2-Expression anhand von Gewebeproben humaner Herzen (34). Der Prozentsatz von ACE2+-Zellen bei den

glatten Muskelzellen lag bei 10,38%. Wie schon bei Bojkova et al. & Perez et al. war der Prozentsatz von TMPRSS2+ Zellen im Herzen jedoch deutlich geringer und lag bei 1,85%. Dual positive Zellen (ACE2+/TMPRSS2+) konnten nur in 0,03% der kardialen Gewebeproben nachgewiesen werden (34). Eine ACE2-Expression an der Oberfläche der Zielzelle allein ist für eine direkte Infektion mit SARS-CoV-2 nicht ausreichend, da auch die Serin Protease TMPRSS2 essenziell für die Aufnahme in die Wirtszelle ist (14, 34). Folglich haben dual positive Zellen (ACE2+/TMPRSS2+) ein besonders großes Risiko für eine direkte virale Infektion. Der niedrige Prozentsatz von 0,03% lässt laut Liu et al. darauf schließen, dass die Vulnerabilität des Herzens gegenüber einer direkten SARS-CoV-2 Infektion gering ist (34). Die Rolle von CatB/L als potenzieller Ersatz in (ACE2+/TMPRSS2-)-Zellen wurde in dieser Studie nicht untersucht.

### 3.3.1.4 Rolle von RAS-Inhibitoren

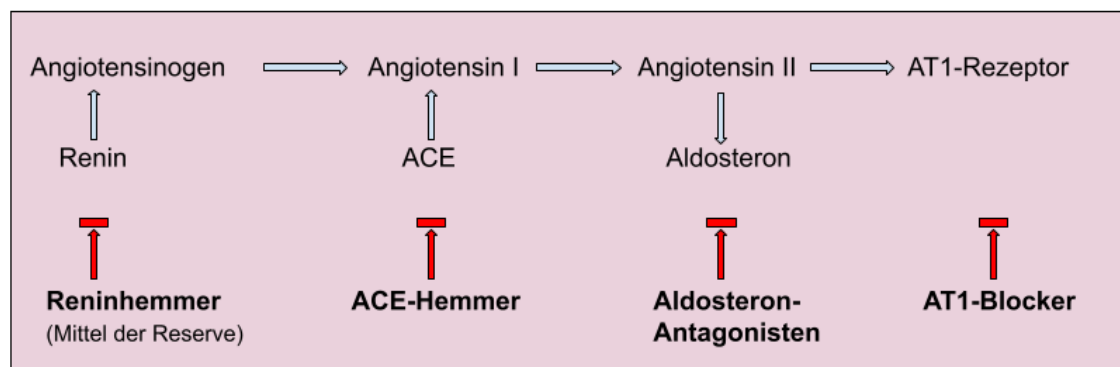


Abbildung 4: RAS-Inhibitoren und deren Wirkung [mod. nach (36)]

RAS-Aktivierung spielt eine große Rolle in der pathophysiologischen Entstehung von Hypertension und anderen kardiovaskulären Erkrankungen, weshalb RAS-Inhibitoren breitflächig als Therapie eingesetzt werden. Die antihypertensive Wirkung von RAS Inhibitoren kommt unter anderem durch Reduktion der AngII Wirkung und Erhöhung der zirkulierenden Ang1-7 Konzentration zustande (28).

Ein möglicher Zusammenhang zwischen ACE2 und COVID-19 besteht durch die Tatsache, dass bei der Einnahme von RAS-Inhibitoren eine erhöhte ACE2-Expression und Aktivität im Tiermodell nachgewiesen werden konnte (15) und auch Patient\*innen können während einer Behandlung erhöhte ACE2-Spiegel zeigen. Aufgrund der Tatsache, dass ACE2 der Rezeptor für SARS-CoV-2 ist und der Assoziation zwischen Hypertonie und erhöhter Mortalität, wurde die Hypothese aufgestellt, dass RAS-Inhibitoren eine schädliche Wirkung in COVID-19

Patient\*innen haben könnten (37). Die Einnahme von RAS-Inhibitoren könnte sowohl das Infektionsrisiko erhöhen, da mehr ACE2 als Rezeptoren für SARS-CoV-2 vorhanden sind, als auch mit schweren Verläufen und erhöhtem Mortalitätsrisiko einhergehen (38).

Bei der Auswertung von Studien fiel auf, dass der Prozentsatz von Menschen, die RAS-Inhibitoren einnehmen in der Gruppe von COVID-19 Patient\*innen, verglichen mit der allgemeinen Bevölkerung, erhöht war. Auch schwere Verläufe konnten in der Gruppe mit COVID-19+RAS-Inhibitoren gehäuft beobachtet werden (39). Patient\*innen mit erhöhtem Risiko für schwere Verläufe sind häufig älter, leiden an CVD und/oder Hypertension (23) und nehmen aufgrund dessen RAS-Inhibitoren ein (39). Das Vorhandensein dieser Risikofaktoren ist somit auch mit der Einnahme der besagten Medikamentengruppe assoziiert, gilt jedoch nicht als eigenständiger Risikofaktor (38, 39).

Wie eine Metaanalyse mit 27 Studien und 10197 Patient\*innen zeigte, besteht keine signifikante Assoziation zwischen der Einnahme von ACEI/ARBs und erhöhter Mortalität oder einem Aufenthalt auf der Intensivstation. Auch beim Infektionsrisiko und dem Risiko einer Hospitalisierung konnte kein Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme nachgewiesen werden. Die Einnahme von RAS-Inhibitoren steht somit in keinem Zusammenhang mit negativen Auswirkungen während einer COVID-19 Infektion (38).

Auch eine Metaanalyse von Xu et al. konnte keine Assoziation zwischen erhöhter Mortalität und Schweregrad der Erkrankung feststellen und auch das Infektionsrisiko wurde durch die Einnahme von RAS-Inhibitoren nicht erhöht (39). Bei der getrennten Auswertung von ACE-Inhibitoren und ARBs kam man zu denselben Ergebnissen, beide Substanzen sind somit für den Einsatz bei COVID-19 Patient\*innen geeignet und die Einnahme sollte kontinuierlich fortgesetzt werden. Zusätzlich wurde von den Autor\*innen die Hypothese untersucht, ob eine Einnahme von RAS-Inhibitoren während einer SARS-CoV-2 Infektion eventuell sogar positive Effekte auf den Patient\*innen Outcome hat, indem es als protektiver Faktor bei der Schädigung der Lunge wirkt. Dieser protektive Effekt konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (39).

Auch die ESC empfiehlt Ärzt\*innen und Patient\*innen ihre übliche blutdrucksenkende Therapie fortzusetzen da es bis dato keine klinischen oder

wissenschaftlichen Belege gibt, dass die Behandlung mit RAS-Inhibitoren aufgrund einer SARS-CoV-2 Infektion abgebrochen werden sollte (37).

### **3.3.2 Direkte virale Infektion: Myokarditis**

#### **3.3.2.1 Allgemeines**

Die WHO definiert Myokarditis als eine entzündliche Herzmuskelerkrankung, die über histologische, immunologische und immunhistochemische Kriterien klassifiziert wird und in idiopathische, autoimmune und infektiöse Formen unterteilt werden kann (40). Eine virale Myokarditis ist definiert als ein histologischer Beweis einer Myokarditis, assoziiert mit einer positiven Virus-PCR (41).

Auslöser einer infektiösen Myokarditis sind in ca. 50% der Fälle Viren, z.B. Parvovirus B19, Coxsackie B1-B5, Coxsackie A, HHV6, EBV, aber auch Bakterien, Pilze, Protozoen oder Parasiten können als Auslöser fungieren (36).

Die Symptomatik einer Myokarditis ist oft sehr unterschiedlich, angefangen von leichten Symptomen wie Brustschmerzen und Herzklopfen, bis hin zu kardiogenem Schock und lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen (41).

#### **3.3.2.2 Pathogenese**

Die Pathogenese einer viralen, inflammatorischen Kardiomyopathie kann nach Pollack et al. in 3 Phasen unterteilt werden (42):

- Phase 1:  
In dieser Phase kommt es zum Viruseintritt in die Kardiomyozyten und zur Aktivierung des angeborenen Immunsystems.
- Phase 2:  
Ausgelöst durch die virale Replikation kommt es zur Nekrose von Kardiomyozyten und zellulärem Abbau. Die Zirkulation intrazellulärer Antigene, z.B. Myosin, löst die Reaktion des adaptiven Immunsystems aus. NK-Zellen, Makrophagen und ev. T-Lymphozyten wandern ins entzündete Gewebe ein und führen dort zu einer myokardialen Schädigung. Zusätzlich können Autoimmunreaktionen zur Aktivierung virusspezifischer T-Zellen führen, die das Myokard angreifen. Eine Vielzahl von Zytokinen werden in dieser Phase produziert, die gemeinsam mit den produzierten Antikörpern die Gewebeschädigung weiter verstärken.

- Phase 3

In den meisten Fällen kommt es in dieser Phase zu einer Ausheilung der viralen Infektion. Die Viruslast wird geringer und die Immunreaktion nimmt ab, wobei sich die meisten Patient\*innen wieder vollständig erholen. In einigen Fällen kann die Entzündung jedoch chronifizieren und es kommt zur Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie.

### 3.3.2.3 Diagnose

Zur Abklärung sollte bei Patient\*innen mit klinischem Verdacht auf Myokarditis ein EKG, TTE und die Abnahme kardialer Biomarker durchgeführt werden (siehe Abbildung 5). Zur nicht-invasiven Gewebecharakterisierung kann eine CMR durchgeführt werden, die mithilfe der Lake Louise-Kriterien klassifiziert wird (36, 41). Als Goldstandard für die Diagnose einer Myokarditis gilt jedoch weiterhin die EMB, die auch Rückschlüsse auf die Ätiologie der Entzündungsreaktion – z.B. mittels Nachweises viraler RNA im Myokard – zulässt. Das hierbei gewonnene Gewebe sollte histologisch, immunhistochemisch und mittels PCR untersucht werden (41). Eine histologische Klassifikation kann anhand der Dallas Kriterien erfolgen (40). Diese histopathologischen Kriterien stammen aus dem Jahr 1986 und definieren eine aktive Myokarditis durch das Vorhandensein von inflammatorischen Infiltraten im Myokardgewebe, die nicht charakteristisch für ein ischämisches Ereignis sind, zusammen mit Nekrosen und/oder Degeneration von angrenzenden Kardiomyozyten. Das Vorhandensein von inflammatorischen Infiltraten ohne lichtmikroskopischen Nachweis einer Schädigung von Kardiomyozyten wird als „Borderline Myokarditis“ klassifiziert (40). Als Ergänzung zu den klassischen Dallas-Kriterien wurden immunhistochemische Kriterien hinzugefügt, die eine Myokarditis als eine abnorme Anzahl von entzündlichen Infiltraten im Myokard mit  $\geq 14$  Leukozyten/mm<sup>2</sup> mit dem Vorhandensein von  $>7$  Zellen/mm<sup>2</sup> CD3+ T Lymphozyten definieren (41).

Obwohl die EMB als Goldstandard gilt, wird sie in der klinischen Praxis nicht routinemäßig durchgeführt. Die derzeitige Indikation für die EMB beruht auf der Voraussetzung, dass die Ergebnisse einen bedeutenden Einfluss auf nachfolgende therapeutische Entscheidungen haben und der diagnostische Wert die Risiken der Untersuchung übersteigt (43). Besonders in stabilen Patient\*innen, die als „low-risk“ eingestuft werden, handelt es sich bei der Diagnose Myokarditis oft um eine rein

klinische, die anhand der typischen Symptomatik und Befunde, wie auffälliges Echo oder CMR, gestellt wird (36, 41).

**Klinische Symptome:**

- Akuter Brustschmerz
- Neu aufgetretene/subakut-chronische oder sich verschlimmernde Dyspnoe oder Schwäche mit Zeichen einer Links- und/oder Rechtsherzinsuffizienz
- Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, Synkopen
- kardiogener Schock

**Diagnostische Kriterien:**

**I.) EKG-Merkmale:**

z.B. AV-Block I-III, Schenkelblock, ST/T-Wellenveränderungen (ST-Hebung, Nicht-ST-Hebung, T-Inversion), VT, SVT, Kammerflimmern, VHFA, Asystolie, abnorme Q-Wellen

**II.) kardiale Biomarker**

erhöhtes TnT/Tnl

**III.) funktionelle oder strukturelle Auffälligkeiten bei der kardialen Bildgebung:**

z.B. regionale Wandbewegungsstörung, globale systolische oder diastolische Funktionsstörungen, erhöhte Myokarddicke, Perikarderguss, Nachweis von Thromben

**IV.) nicht-invasive Gewebecharakterisierung (CMR):**

Ödeme und/oder LGE mit klassischem myokarditischem Muster

Abbildung 5: Diagnostische Kriterien bei klinischem V.a Myokarditis (41)

### 3.3.2.4 Prognose

In der Mehrzahl der Fälle kommt es zu einer Ausheilung einer viralen Myokarditis (36). Die Erkrankung kann jedoch auch einen chronischen Verlauf nehmen und zur Entstehung einer dilatativen Kardiomyopathie führen (36, 41).

### 3.3.2.5 SARS-CoV-2-assoziierte Myokarditis

Aufgrund des bekannten Zusammenhangs zwischen Virusinfektion und Myokarditis (36, 41), gepaart mit der Tatsache, dass Kardiomyozyten ACE2 exprimieren (32, 33) kommt SARS-CoV-2 als potenziell kardiogener Virus infrage. Die myokardiale Schädigung und die erhöhten kardialen Biomarker, die bei COVID-19 Patient\*innen beobachtet wurden, könnten somit die Folge einer SARS-CoV-2 induzierten Myokarditis sein (19, 23).

Tavazzi et al. veröffentlichten den ersten Fallbericht, in dem die kardiale Präsenz von SARS-CoV-2 mittels EMB in einem COVID-19 Patienten mit kardiogenem Schock nachgewiesen werden konnte (44). Während das klinische Bild auf eine schwere, nekrotisierende Myokarditis hindeutete, zeigte sich bei der pathologischen

Untersuchung nur eine geringgradige Myokardentzündung, deren Entzündungsinfiltrat hauptsächlich aus Makrophagen bestand. Wie die Untersuchung weiters zeigte, befanden sich die Viruspartikel, ausschließlich in interstitiellen Zellen, während Kardiomyozyten nicht betroffen waren. Auch Zeichen, die auf eine akute Nekrose von Kardiomyozyten hindeuten, konnten nicht nachgewiesen werden. Aufgrund dieser histologischen Befunde kamen die Autor\*innen zu dem Schluss, dass eine COVID-19 induzierte Myokarditis bei diesem Patienten nicht der Auslöser für die rapide kardiale Verschlechterung war (44).

Im Gegensatz dazu steht ein Fallbericht, der von Sala et al. veröffentlicht wurde (45). Bei diesem Fall handelt es sich um eine COVID-19 positive Patientin, die sich mit klinischem Verdacht auf Myokarditis präsentierte. Nachdem zur Abklärung der Beschwerden eine EMB durchgeführt wurde, zeigte der Befund folgende Ergebnisse: diffuse T-Lymphozyten Entzündungsinfiltrate, interstitielle Ödeme und Nekrose-Herde im Myokard. Das Genom von SARS-CoV-2 konnte innerhalb des Myokards jedoch nicht nachgewiesen werden und somit lautete die abschließende Diagnose der Autor\*innen: „acute virus-negative lymphocytic myocarditis“ in Verbindung mit einer SARS-CoV-2 Infektion der Atemwege (45). Wie dieser Fall zeigt, ist der Nachweis von SARS-CoV-2 mittels Oropharyngealabstrich nicht ausreichend, um das Virus auch als Auslöser der Herzmuskelentzündung zurückzuführen (45).

Weitere Erkenntnisse brachte die Analyse der EMB von 104 COVID-19 Patient\*innen mit V.a. Myokarditis oder ungeklärtem Herzversagen. SARS-CoV-2 konnte in 5 der 104 untersuchten Gewebeproben mittels PCR nachgewiesen werden, wobei die entsprechende Viruslast im Gewebe gering war (CT-Wert  $36.66 \pm 1.99$ ). Eine aktive Myokarditis laut den Dallas-Kriterien wurde nur in einem Patienten diagnostiziert, ein weiterer Fall erfüllte die Kriterien für eine „Borderline-Myokarditis“. Die restlichen 3 Patient\*innen wiesen in der histologischen Untersuchung keine entsprechenden Myokarditis-Kriterien auf und erhielten die Diagnose einer entzündlichen Kardiomyopathie. Die Analyse des Entzündungsinfiltrats zeigte eine erhöhte Zahl an T-Zellen, Makrophagen und Lymphozyten (46).

Auch die Ergebnisse konsekutiver Autopsien zeigten, dass Myokarditis in COVID-19 Patient\*innen ein seltener Befund ist (47-49).

So etwa untersuchte Pellegrini et al. die Herzen von 40 hospitalisierten COVID-19 Patient\*innen um die pathologischen Mechanismen zu identifizieren, die der kardialen Schädigung zugrunde liegen (47). Während SARS-CoV-2 RNA nur in 8 Fällen (20%) in der myokardialen Gewebeprobe detektiert werden konnte, zeigte keines der untersuchten Herzen Anzeichen einer Myokarditis. Im Vergleich dazu wurde das Virus in 34 der insgesamt 40 Fälle (85%) im Lungengewebe detektiert. Mehr als ein Drittel der untersuchten Patient\*innen (n= 14, 35%), wiesen Zeichen einer kardialen Schädigung auf – definiert als akute Nekrose von Kardiomyozyten – die hauptsächlich im linken Ventrikel lokalisiert war. Eine Assoziation zwischen dem Nachweis viraler RNA im Myokard und dem Auftreten von akuten Nekrosen bestand nicht. In-situ-Hybridisierung zeigte ein seltenes Virusvorkommen in Kardiomyozyten, während im betroffenen Gewebe keine Zeichen einer aktiven Entzündung beobachtet werden konnten. Dies führt die Autor\*innen zu der Annahme, dass eine direkte virale Infektion des Herzens keine wesentliche Rolle bei der Schädigung von Kardiomyozyten im Rahmen einer COVID-19 Infektion spielt (47).

Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in der Studie von Lindner et al. (48). Von den insgesamt 39 obduzierten Herzen wurde das virale Genom in 24 Fällen (61,5%) nachgewiesen, eine Myokarditis hingegen konnte in keinem der Fälle diagnostiziert werden. Ähnlich wie bei Pellegrini et al. war das virale Genom überwiegend in interstitiellen Zellen und Makrophagen lokalisiert, während Kardiomyozyten nur selten betroffen waren. Eine Viruslast von >1000 Kopien/µg RNA wurde von den Autoren als klinisch signifikant eingestuft und wurde in 16 von 39 Patient\*innen (41%) dokumentiert. Aktive virale Replikation in Kardiomyozyten wurde in 5 Patient\*innen (13%) – jenen mit der höchsten Viruslast – gefunden. In der Gruppe mit signifikant erhöhter Viruslast kam es zu einer erhöhten Expression proinflammatorischer Gene im Myokard (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , CCL5, IL6, IL8, IL18), dies war jedoch nicht mit einer Infiltration von Entzündungszellen verbunden. Die vermehrte Expression proinflammatorischer Gene und deren Auswirkungen sind derzeit noch unklar. Verglichen mit Patient\*innen ohne SARS-CoV-2 Nachweis,

wiesen Patient\*innen mit bestätigtem Virusnachweis keine Unterschiede bezüglich Entzündungsinfiltrate oder Leukozytenzahl im Myokard auf. Die Ergebnisse zeigen, dass das Virus zwar im menschlichen Herzmuskelgewebe nachgewiesen werden kann, eine direkte Entzündungsreaktion im betroffenen Gewebe wird dadurch aber nicht ausgelöst (48).

In einer internationalen, multizentrischen Studie von Basse et al. wurde eine akute, lymphozytäre Myokarditis in 3 der insgesamt 21 untersuchten COVID-19 Fälle anhand der Dallas Kriterien diagnostiziert (49). Bei 2 der 3 Fälle stellten CD4+-T-Lymphozyten die prädominante Zellart im Entzündungsinfiltrat dar, während im anderen Fall die Anzahl der CD8+-T-Lymphozyten überwog. Zusätzlich war eine signifikante Menge von CD68+ Makrophagen im Gewebe vorhanden. Bei den 16 Patient\*innen (70%) mit einer dokumentierten Erhöhung der cTn-Werte gab es keinen signifikanten Unterschied in den cTn-Spiegeln zwischen den Patient\*innen mit und ohne Myokarditis. Während bei dem Patienten mit dem höchsten cTn-Wert (2494 ng/L) eine Myokarditis diagnostiziert wurde, wies der Patient mit dem zweithöchsten cTn-Wert (702 ng/ml) keine Anzeichen einer Myokarditis auf. Die Autor\*innen führten die erhöhten cTn-Werte bei diesem Patienten auf eine belastungsinduzierte, akute rechtsventrikuläre Myokardschädigung zurück. Alle drei Patienten mit Myokarditis hatten cTn-Werte >60 ng/L im Vergleich zu nur 38% der Patient\*innen ohne Myokarditis ( $p=0.20$ ). Obwohl sich in dieser Studie ein nicht signifikanter Trend zu erhöhten cTn-Werten bei Myokarditis feststellen ließ, erklärt dies nicht die Ursache der erhöhten cTn-Werte bei den Patient\*innen ohne Myokarditis. Andere Formen der Myokardschädigung, wie eine erhöhte rechtsventrikuläre Belastung, kommen laut den Autor\*innen als Ursache für die erhöhten kardialen Biomarker bei COVID-19 Patient\*innen in Frage. Der häufigste pathologische Befund in dieser Studie zeigte ein interstitielles Infiltrat von Makrophagen in 18 Patient\*innen (86%) die an COVID-19 verstorben sind. In nur 3 (14%) der untersuchten Fälle lag eine echte multifokale, lymphozytäre Myokarditis mit akuter Schädigung von Kardiomyozyten vor (49).

Solche milden, fokal inflammatorische Infiltrate, die die Definitionskriterien einer Myokarditis nicht erfüllen, sind in Patient\*innen, die während einer viralen Infektion versterben nicht selten und auch bei nichtinfektiösen Todesfällen können Infiltrate mononukleärer Zellen im Myokard gefunden werden (50).

### 3.3.2.6 Vakzin-induzierte Myokarditis

Nach der COVID-19 Impfung mit einem mRNA-Impfstoff kann es – wenn auch selten – zum Auftreten einer Myokarditis kommen. Hiervon betroffen sind überwiegend junge Männer zwischen 16 und 29 nach der Verabreichung der zweiten Impfdosis. Die Symptome treten typischerweise einige Tage nach der Impfung auf, wobei der Verlauf meist mild ist und auf eine Therapie gut anspricht (51).

Die derzeitigen Beobachtungen lassen vermuten, dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen Myokarditis und mRNA-Impfstoff gibt. Der Mechanismus, der hinter der impfstoffinduzierten Myokarditis steckt, ist bis dato jedoch unbekannt. Eine potenzielle Ursache könnte die aktive Komponente des Impfstoffes – die mRNA-Sequenz, die für das Spike Protein kodiert – darstellen. Auch eine durch den Impfstoff induzierte Immunreaktion wird diskutiert (52).

In einer Studie aus Israel lag das Risiko einer Impfstoff-assoziierten-Myokarditis bei Männern nach der Verabreichung der zweiten Impfdosis bei 1 zu 26 000. Frauen hatten mit 1 zu 218 000 ein deutlich geringeres Risiko (52).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine weitere Studie von Witberg et al. (51). Unabhängig vom Geschlecht und Alter lag die geschätzte Inzidenz von Myokarditis bei 2,16 [95% KI: 1,56 bis 2,70] Fällen pro 100 000 verabreichten Impfdosen. Eine geschlechtsspezifische Analyse ergab eine Inzidenz von 0,23 pro 100 000 [95% KI: 0 – 0,49] bei Frauen, Männer zeigten eine höhere Inzidenz mit 4,12 pro 100 000 [95% KI: 2,99 – 5,26]. Das höchste Risiko hatten männliche Personen im Alter zwischen 16 und 29, hier lag die geschätzte Inzidenz bei 10,69 Fälle pro 100 000 Personen [95% KI: 6,93 bis 14,46] (51).

Insgesamt ist das Risiko jedoch sehr gering und mRNA-Impfstoffe zeigen einen bewiesenen Vorteil in der Prävention von Hospitalisierungen und Todesfällen bei COVID-19. Selbst bei männlichen Jugendlichen und jungen Männern, die das höchste Risiko für eine Impfstoff-assoziierte Myokarditis und ein vergleichsweise geringes Risiko für COVID-19 bedingte schwere Verläufe haben, überwiegen die Vorteile der Impfung (53). Angesichts der Vielzahl an möglichen Komplikationen, die im Rahmen einer COVID-19 Infektion auftreten können, sollten Bedenken über

das Auftreten sehr seltener unerwünschter Nebenwirkungen nicht das Vertrauen in die Impfung schmälern (3).

### **3.3.3 Takotsubo Syndrom**

Takotsubo-Syndrom ist eine weitere potenzielle Ursache myokardialer Schädigung, die mit einer Erhöhung von kardialen Biomarkern, Veränderungen im EKG und Wandbewegungsstörungen einhergeht. Betroffene Patient\*innen präsentieren sich häufig mit ACS-typischer Symptomatik, wie Brustschmerzen und/oder Dyspnoe (9).

Das Takotsubo-Syndrom, auch „broken heart“ Syndrom oder „transient left ventricular apical ballooning“ Syndrom genannt, ist gekennzeichnet durch eine akut auftretende, reversible linksventrikuläre Funktionsstörung, die durch emotionalen oder physischen Stress hervorgerufen werden kann. In der Echokardiographie zeigen sich meist überwiegend apikal lokalisierte Bewegungsstörungen, während die Koronararterien bei diesen Patient\*innen unauffällig sind (54).

Die Ätiologie ist derzeit noch unbekannt. Als mögliche Ursachen gelten Koronarspasmen oder Katecholamin-induzierte mikrovaskuläre Dysfunktion, meist in Zusammenhang mit vorausgegangener intensiver körperlicher oder emotionaler Belastung (9, 54).

Grundsätzlich tritt das TTS eher selten auf und findet sich bei ca. 1-2% der Patient\*innen mit V.a. STEMI, wobei überwiegend postmenopausale Frauen betroffen sind (9). Interessanterweise konnten Jabri et al. jedoch einen signifikanten Anstieg der Inzidenz von 1,5% bis 1,8% auf 7,8%, während der COVID-19 Pandemie feststellen, was auf einen möglichen Zusammenhang dieser beiden Entitäten hindeutet (55).

Wie etwa Shah et al. behaupten, könnte die erhöhte Inzidenz durch mögliche pathophysiologische Zusammenhänge zwischen den beiden Erkrankungen erklärt werden (56). Obwohl diese potenziellen direkten Zusammenhänge noch nicht vollständig untersucht sind, könnten 3 Faktoren hierbei eine Rolle spielen (56):

- Zytokin-induzierte Überaktivität des Immunsystems
- Aktivierung des sympathischen Nervensystems
- Mikrovaskuläre Dysfunktion

COVID-19 kann zu einem hyperinflammatorischen Zustand führen, der sich in einer Erhöhung der Zytokin-Spiegel manifestiert. Dieser Anstieg proinflammatorischer Zytokine, wie IL-6, IL-10 oder TNF- $\alpha$ , wird von einem Anstieg von Katecholaminen begleitet, was zu einer Myokardschädigung führen kann und als potenzieller Auslöser eines TTS in Frage kommt (56).

Die Autor\*innen eines Fallberichts über einen 52-jährigen COVID-19 Patienten mit diagnostiziertem TTS unterstützen diese Hypothese. Nachdem bei dem Patienten erhöhte Entzündungsparameter und ein Anstieg der Zytokine nachgewiesen wurde, verabreichte man ihm Tocilizumab, einen IL-6 Hemmer, woraufhin sich eine deutliche Verbesserung seines hämodynamischen Zustands zeigte. Aufgrund dieser Beobachtung kamen die Autor\*innen zu dem Schluss, dass eine COVID-19-induzierte Erhöhung von Zytokinen gepaart mit dem damit einhergehenden Anstieg der Katecholamine eine entscheidende Rolle bei der Entstehung eines TTS spielen könnte (57). Auf die potenziellen Zusammenhänge zwischen Entzündungsprozessen und der Entstehung von myokardialer Schädigung während einer SARS-CoV-2 Infektion wird in Kapitel 3.3.4 genauer eingegangen.

Neben den oben erwähnten direkten Zusammenhängen kommen auch indirekte Faktoren als Erklärung für die erhöhte Inzidenz von TTS während der COVID-19 Pandemie in Frage. Wie eingangs erwähnt, wird TTS oft durch intensive emotionale Erlebnisse und psychische Belastungssituationen ausgelöst (9).

Die erhöhten Inzidenzraten während der Pandemie könnten somit Ausdruck der erhöhten psychologischen, sozialen und wirtschaftlichen Belastungen in der Allgemeinbevölkerung sein. So etwa konnte Jabri et al. in ihrer Studie keinen direkten Zusammenhang zwischen viraler Infektion und der Entstehung von TTS feststellen. Die vermehrte Anzahl von TTS-Fällen führten die Autoren deshalb auf den allgemeinen Anstieg der psychischen Belastung in dieser Ausnahmesituation zurück (55).

### **3.3.4 Die Rolle des Immunsystems**

Zusätzlich zu den potenziellen direkten Mechanismen der kardialen Schädigung durch virale Infektion von Kardiomyozyten können auch indirekte Mechanismen, insbesondere eine Dysregulation des Immunsystems mit Anstieg von

proinflammatorischen Zytokinen, zur Myokardschädigung bei COVID-19 Patient\*innen beitragen (58-60).

#### **3.3.4.1 Zytokine & COVID-19**

Zytokine sind eine Gruppe von kleinen Proteinen, die von Zellen sezerniert werden und hauptsächlich der Signalübertragung und der Kommunikation zwischen Zellen dienen. Zu dieser Gruppe zählen u.a. Interleukine, Interferone, Tumor-Nekrose-Faktoren, koloniestimulierende Faktoren, chemotaktische Faktoren und Wachstumsfaktoren. Wenn das Immunsystem Krankheitserreger bekämpft, senden Zytokine Signale aus, um andere Immunzellen anzulocken, zu aktivieren und gleichzeitig die Produktion weiterer Zytokine anzuregen. Normalerweise unterliegt dieser Prozess einer negativen Rückkoppelung und die Produktion von Zytokinen nimmt nach Beseitigung des Erregers ab (61).

Verschiedene Auslöser, wie bakterielle oder virale Infektionen, aber auch Sepsis oder maligne Erkrankungen können jedoch dazu führen, dass die Immunreaktion außer Kontrolle gerät. Es kommt dabei zur Freisetzung großer Mengen an Zytokinen, die über einen positiven Rückkoppelungsmechanismus zur weiteren Freisetzung von Zytokinen führen und so das Signal weiter verstärken. Sind die negativen Rückkoppelungsmechanismen zu schwach, kann das Immunsystem außer Kontrolle geraten (61). Dieser Prozess ist als „Zytokin-Sturm“ oder „Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)“ bekannt und kann zu einer endothelialen Dysfunktion mit Gefäß- und Gewebsschädigung in unterschiedlichen Organsystemen, einschließlich des Herzens, führen (61, 62).

Berichte in der Literatur zeigen das Vorhandensein von starken Entzündungszuständen im Körper von COVID-19 Patient\*innen mit erhöhten infektionsbedingten Biomarkern und einer erhöhten Anzahl pro-inflammatorischer Zytokine (58, 59, 63). So etwa wiesen Patient\*innen mit einem schweren Verlauf – verglichen mit Patient\*innen mit mildem Krankheitsverlauf – höhere Serumspiegel proinflammatorischer Zytokine, wie TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 und erhöhte Chemokine, wie IL-8, auf (63). Laut dem RKI stehen eine Lymphozytopenie mit Erhöhung der NLR, sowie erhöhte inflammatorische Marker wie CRP, IL-6 und Ferritin in Zusammenhang mit der Entwicklung eines schweren Verlaufs (7).

Aus diesem Grund scheint es wahrscheinlich, dass ein hyperinflammatorischer Zustand ähnlich dem CRS eine pathophysiologische Rolle bei der Entstehung von schweren COVID-19 Verläufen spielt – einschließlich der Entwicklung myokardialer Schädigung (58-60).

Beim Vergleich von COVID-19 Patient\*innen mit und ohne Myokardschädigungen stellten Song et al. fest, dass hs-CRP, IL-2R, IL-6, IL-8 und TNF- $\alpha$  in der Gruppe von Patient\*innen mit Myokardschäden signifikant höher waren als in der Vergleichsgruppe (58). Zusätzlich fanden die Autor\*innen eine positive Korrelation zwischen hohen Plasmaspiegeln von hs-CRP, IL-6 und TNF- $\alpha$  und dem Auftreten von Herzmuskelverletzungen. Aufgrund dieser Ergebnisse kamen die Autor\*innen zu der Schlussfolgerung, dass systemische Entzündungsprozesse zu einer Myokardschädigung bei COVID-19 Patient\*innen beitragen könnten.

Auch die Autor\*innen rund um Melillo et al. kamen zu einem ähnlichen Schluss, nachdem ihre Untersuchung ergab, dass Entzündungsparameter wie CRP, Serum-Ferritin und IL-6 bei COVID-19 Patient\*innen mit myokardialer Schädigung, im Vergleich zu Patient\*innen ohne kardiale Beteiligung, signifikant höher waren (59). Außerdem war ein erhöhter CRP-Wert ein unabhängiger Prädiktor für die Entstehung einer Myokardschädigung, die ihrerseits wiederum mit einer Erhöhung der Sterblichkeitsrate assoziiert war.

Um die Auswirkung von Entzündungsmediatoren auf das Myokardgewebe von COVID-19 Patient\*innen genauer zu untersuchen, verglichen Yang et al. mittels RNA-Sequenzierung und Immunhistochemie die Autopsieproben von COVID-19 Patient\*innen mit nicht-COVID-19 Kontrollpersonen (60). Hierbei zeigte das Myokard von COVID-19 Patient\*innen eine auffallend erhöhte Expression von CCL-2 und eine vermehrte Infiltration von Makrophagen. Im Einklang mit diesen Ergebnissen konnten auch Chen et al. eine signifikant erhöhte CCL-2-Expression von Kardiomyozyten bei der Autopsie von COVID-19 Patient\*innen feststellen (64). CCL-2, auch monozytisches-chemoattraktives-Protein-1 (MCP-1) genannt, gehört zu der Gruppe der Chemokine und fördert die Migration und Infiltration von Monozyten und ins entzündete Gewebe.

Nach der Exposition gegenüber SARS-CoV-2 sezernierten die Makrophagen vermehrt IL-6 und TNF- $\alpha$ , was zu einer erhöhten Induktion von reaktiven

Sauerstoffspezies und Apoptose der Kardiomyozyten führte. Diese SARS-CoV-2 induzierte Kardiomyozyten-Apoptose konnte durch die Verwendung von IL-6 oder TNF- $\alpha$  neutralisierenden Antikörpern teilweise blockiert werden (60).

Die hier beobachtete Schädigung der Kardiomyozyten, die durch IL-6 und TNF- $\alpha$  induziert wurde – beides inflammatorische Biomarker die in COVID-19 Patient\*innen häufig erhöht sind (63) – könnten laut Yang et al. eine mögliche Ursache für die erhöhten kardialen Biomarker bei COVID-19 Patient\*innen darstellen (60). Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig, um diese Theorie zu bestätigen.

#### **3.3.4.2 Gerinnungsanomalien**

Systemische Entzündungsprozesse, wie sie bei COVID-19 Patient\*innen beobachtet werden, können Gerinnungsstörungen auslösen, die in Folge zu einer myokardialen Schädigung beitragen (22, 65-67).

So etwa fanden Fath et al. bei der Autopsie eines 61-jährige Patienten mit SARS-CoV-2 mehrere Gewebestellen mit Nekrose von Kardiomyozyten, die durch kleine mikro-thrombotische Gefäßverschlüsse verursacht wurden (65). Zusätzlich wurden Thromben im linken Vorhof und den Lungengefäßen gefunden. Die Autopsie ergab keine Hinweise auf Myo- oder Perikarditis und die Koronarien zeigten keine signifikanten atherosklerotischen Veränderungen oder Anzeichen eines akuten Myokardinfarkts. Ursache der mikro-thrombotischen Gefäßverschlüsse und der daraus resultierenden Myokardnekrose bei diesem Patienten war laut den Autor\*innen ein Zusammenspiel der systemischen Entzündung gepaart mit einer Gerinnungsstörung sowie eine Hypoxämie, die aufgrund der schweren Lungenschädigung im Rahmen eines ARDS ausgelöst wurde (65).

Neben solchen einzelnen Fallberichten in der Literatur wurde eine Reihe von Studien durchgeführt, die den Zusammenhang von Gerinnungsstörungen und myokardialer Schädigung bei COVID-19 Patient\*innen untersuchten (22, 66, 67).

So etwa fanden Chen et al. eine signifikante positive Korrelation zwischen den dynamischen Veränderungen des D-Dimers Spiegel und dem Fortschreiten der Herzschädigung bei COVID-19 Patient\*innen (66). Des Weiteren wurde festgestellt, dass die Thrombozyten bei COVID-19 Patient\*innen mit Myokardschädigung

deutlich reduziert waren, was laut den Autor\*innen auf eine Hyperkoagulation schließen lässt. Auch in einer Studie von Li et al. zeigte sich eine konsistent positive Korrelation zwischen hs-cTnI und D-Dimer, gemessen bei der Aufnahme, an Tag 4-7 und an Tag 8-14 (22). Eine ähnliche positive Korrelation konnte in dieser Studie auch zwischen hs-cTnI und IL-6 beobachtet werden.

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen beobachtete auch Arévalos et al. ein Zusammenspiel zwischen Myokardschädigung, Inflammation und Gerinnungsanomalien (67). Im Vergleich mit COVID-19 Patient\*innen ohne myokardiale Beteiligung wiesen COVID-19 Patient\*innen mit Myokardschädigung höhere CRP-Werte, D-Dimer Werte und eine längere PT-Zeit auf, während die Lymphozyten- und Thrombozytenzahl sowie Hämoglobinwerte niedriger waren. Zusätzlich war der COVID-19-associated-coagulopathy-Score (CAC-Score) bei Patient\*innen mit Myokardschädigung höher, wobei mindestens ein CAC-Parameter bei 72,2% der Patient\*innen mit Myokardschädigung erhöht war (67).

Der CAC-Score wurde in den Leitlinien der ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) veröffentlicht und soll es ermöglichen, Patient\*innen mit aktivierter Gerinnung zu identifizieren und den Schweregrad der Koagulopathie einzuschätzen. Folgende Faktoren werden dazu im CAC-Score berücksichtigt (68):

- Verlängerte PT von  $\geq 25\%$ ,
- Thrombozytenzahl  $<$  als  $100\ 000/\mu\text{l}$
- Fibrinogen  $<$  als  $2\ \text{g/dL}$
- Erhöhtes D-Dimere um mehr als das Vierfache des Normalwerts ( $500\ \text{ng/ml}$ )

Der CAC-Score geht von 0-4 Punkten und war in der Studie von Arévalos et al. nicht nur mit einem höheren Risiko für eine Myokardschädigung, sondern auch mit einer höheren Rate an Einweisungen auf die Intensivstation, mechanischer Beatmung und Mortalität verbunden (67).

Zusammengenommen sprechen diese Studienergebnisse dafür, dass die Entzündung zur Entwicklung einer Gerinnungsstörung bei COVID-19 Patient\*innen beitragen kann, wobei der daraus resultierende pro-thrombotische Zustand als potenzielle Ursache für die Herzmuskelschädigung im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion in Frage kommt. Die genauen Mechanismen, die hinter diesem Zusammenhang stecken, sind jedoch noch nicht abschließend erforscht, weshalb weitere Untersuchung nötig sind (22, 65-67).

### 3.3.5 Endothelitis

Wie im Kapitel 3.3.1 bereits besprochen, nutzt SARS-CoV-2 den ACE2-Rezeptor, um eine Zelle zu infizieren (14). Dieser ACE2-Rezeptor wird von unterschiedlichen Zell- und Gewebetypen exprimiert, unter anderem auch von Endothelzellen, was diesen Zelltyp zu einem potenziellen Ziel einer SARS-CoV-2 Infektion macht (69, 70).

So etwa fanden Varga et al. Hinweise auf eine direkte virale Infektion von Endothelzellen in unterschiedlichen Organsystemen, die mit einer diffusen endothelialen Entzündung einherging (69).

Werden nun Endothelzellen kardialer Gefäße mit SARS-CoV-2 infiziert, könnte die daraus resultierende Mikrozirkulationsstörung zum Untergang von Myokardgewebe bei COVID-19 Patient\*innen führen. Um diese Hypothese zu untersuchen analysierten Maccio et al. kardiales Autopsiegewebe der Hauptkoronararterien, epikardialen Arteriolen/Venolen und epikardialen Kapillaren von COVID-19 Patient\*innen mittels Immunhistochemie (70). Als Vergleichsproben wurden Gewebeproben von COVID-19 negativen Patient\*innen mit kardiovaskulären Erkrankungen und Influenza-A Patient\*innen verwendet. Alle untersuchten Gruppen zeigten atherosklerotische Veränderungen in den großen Koronararterien wobei keine Unterschiede zwischen COVID-19 positiven und negativen Personen festgestellt wurden. Während die Kapillaren von COVID-19 positiven Patient\*innen eine starke ACE2-Expression aufwiesen, war die ACE2-Expression in den Hauptkoronararterien minimal. Die weitere Untersuchung der epikardialen Kapillaren zeigte eine ausgeprägte lympho-monozytäre Endothelitis bei COVID-19 Patient\*innen während bei den Kontrollgruppen keine, oder nur sehr wenige Entzündungszellen nachweisbar waren. Dieser Entzündungsprozess blieb überwiegend auf die kleinen kardialen Gefäße beschränkt, wobei hauptsächlich die Kapillaren betroffen waren und die Entzündung zu den Arteriolen/Venolen hin deutlich abnahm. Die großen Koronararterien hingegen zeigten keine Entzündungszeichen. Aufgrund dieser Ergebnisse stellten die Autor\*innen die Theorie auf, dass eine SARS-CoV-2 Infektion eine Endothelitis der kleinen Gefäße im Herzen auslösen kann. Dieser beobachtete Mechanismus könnte die erhöhten

kardialen Biomarker bei COVID-19 Patient\*innen mit unauffälligen Koronararterien ohne akutes Koronarsyndrom erklären (70).

Welche Rolle eine Endothelinfektion bei der Gewebeschädigung im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion spielt ist jedoch noch nicht abschließend geklärt (69, 70).

### **3.4 Einsatz kardialer Bildgebung bei COVID-19 Patient\*innen**

Die klinische Interpretation erhöhter cTN-Werte bei COVID-19 Patient\*innen ist oft schwierig, da diese durch eine Vielzahl von Mechanismen ausgelöst werden können. Zur Abklärung der Ätiologie werden daher häufig kardiale Bildgebungsverfahren verwendet. Welches Verfahren hierbei zum Einsatz kommt, sollte patient\*innenindividuell anhand der klinischen Symptomatik entschieden werden und das Risiko bzw. der Nutzen sollte in Hinblick auf die weiterführende Therapie abgewogen werden (71).

Um eine Entscheidungshilfe für den klinischen Alltag zu bieten, beschreiben Cosyns et al. hierzu unterschiedliche klinische Szenarien gepaart mit Empfehlungen zum Einsatz der verschiedenen bildgebenden Verfahren (71). Diese sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Rolle bildgebender Verfahren bei COVID-19 Patient\*innen mit myokardialer Schädigung [mod. nach (71)]

Erhöhter cTn-Wert	Echokardiographie	Ultraschall der Lunge	CCTA	CTT	CMR	Koronarangiographie
V.a. KHK Wahrscheinlichkeit:						
sehr gering	-	-	-	-	-	-
intermediär	+	-	++	-	+	-
sehr hoch	-	-		-	-	++
V.a. HI oder ungeklärte hämodynamische Instabilität	++	++	+	-	-	-
Ventrikuläre Arrhythmien	++	-	+	-	+	-
V.a. Myokarditis	++	-	-	-	++	-
V.a. Perikarditis	++	-	-	+	+	-
V.a. PAE	+	-	-	++	-	-
V.a. infektiöse Endokarditis	++	-	-	+	-	-

CCTA= cardiac computed tomography angiography, CTT= thoracic computed tomography, CMR= cardiac magnetic resonance

### 3.4.1 Kardiale Magnetresonanztomographie

Erhöhte kardiale Biomarker können durch entzündliche Prozesse im Myokard hervorgerufen werden und die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) gilt derzeit als Goldstandard bei der nicht-invasiven Abklärung von Myokardveränderungen (71). Bei klinischem Verdacht auf Myokarditis ist eine rasche Diagnose notwendig, da sie das Management und somit auch die Prognose beeinflussen kann. Hierbei kann die CMR wertvolle Hinweise auf die Ätiologie der vorliegenden Symptome liefern, insbesondere bei der Unterscheidung von ischämischen und nicht-ischämischen Ursachen und bei der Diagnose von Herzklappen- und Perikarderkrankungen (72).

Während einer Myokardentzündung kommt es zu Veränderungen im Gewebe, die mittels CMR dargestellt werden können. Zu diesen Veränderungen zählen u.a.: Ödeme, Hyperämie, Schädigung von Kardiomyozyten mit Verlust der

Zellmembranintegrität, Nekrose, Infiltration von Entzündungszellen und Makrophagen, interstitielle Fibrose und Narbenbildung. Diese Gewebeeränderungen können mittels CMR dargestellt werden und deren Ausmaß und räumliche Ausdehnung korrelieren mit dem Schweregrad der Entzündung (72).

T1- und T2-Relaxationszeiten sind magnetische Gewebeeigenschaften, die durch intrinsische Gewebemerkmale, äußere Einflüsse und die Messmethode beeinflusst werden können. Jeder Gewebetyp hat einen bestimmten Normbereich der T1- und T2-Relaxationszeiten und Abweichungen hiervon können auf pathologische Prozesse im untersuchten Gewebe hinweisen. Findet ein entzündlicher Prozess im Herzmuskel statt, kommt es zu einer Veränderung von T1, T2 und des Extrazellulärvolumens (ECV). In der frühen, akuten Phase der Entzündung ist die T1- und T2-Erhöhung am stärksten, während die Folgen der Entzündung – wie Fibrosen oder Narbenbildung – typischerweise in LGE-Bildern zu sehen sind (72).

#### **3.4.1.1 Lake-Louise-Kriterien**

Im Jahr 2009 wurden die Konsenskriterien für die CMR bei myokardialer Entzündung, die sogenannten „Lake-Louise Kriterien“, veröffentlicht (73). Hierbei werden 3 diagnostische Kriterien vorgeschlagen, die mit dem entzündlichen Prozess assoziiert sind, dazu zählen (72, 73):

- Myokardiale Ödeme (T2-gewichtete Bilder): Vermittelt durch Bradykinin, Serotonin und Prostaglandinen führen Entzündungsprozesse zu einer Ödembildung im betroffenen Gewebe. Dieser erhöhte Wassergehalt führt zu einer Verlängerung der T2-Relaxationszeit im Myokard und wird in T2-gewichteten Bildern als regionale oder globale Signalhyperintensität sichtbar. Auch die T1-Relaxationszeit kann durch Ödeme verlängert werden, wobei der Anstieg von T1 weniger spezifisch für eine aktive Entzündung ist und auch in Bereichen mit Fibrosierung beobachtet werden kann.
- Hyperämie & Kapillarleck (T1-gewichteten Bildern): Zusätzlich zu dem erhöhten Wassergehalt im Gewebe führt eine Entzündung zu einer vermehrten Durchblutung, erhöhter Gefäßpermeabilität und Nettoausdehnung des Extrazellulärraums. Durch das erhöhte Blutvolumen kommt es zu einer vermehrten Aufnahme von Kontrastmittel im entzündeten Gewebe. Da sich das Gadolinium-haltige Kontrastmittel nach der

Verabreichung schnell in den interstitiellen Raum verteilt, dauert diese Phase nur einige Minuten nach der Gabe des Kontrastmittelbolus an. Diese erhöhte Aufnahme des Kontrastmittels kann in T1-gewichteten CMR-Bildern dargestellt werden.

- Myokardiale Fibrose & Nekrose (LGE = Späte Gadolinium Anreicherung): Bei schweren Entzündungsprozessen kommt es zur Nekrose von Kardiomyozyten, wodurch ein zusätzliches Kompartiment für die Anreicherung mit Kontrastmittel entsteht. Nach einer gewissen Zeit – im Durchschnitt ca. 10 Minuten nach der Kontrastmittelinjektion – ist das Kontrastmittel aus dem nicht verletzten Myokard herausgewaschen und es kommt zu einer vermehrten Anreicherung im geschädigten Gewebe. Dieser Konzentrationsunterschied zwischen gesundem und geschädigtem Gewebe ist im CMR-Bild sichtbar und wird zur Darstellung von Nekrosen und Vernarbungen verwendet.

Die Autor\*innen empfehlen die kombinierte Verwendung aller 3 Gewebemarker. Sind zwei oder mehr der gewebebasierten Kriterien positiv, kann eine myokardiale Entzündung mit einer diagnostischen Genauigkeit von 78% vorhergesagt werden (73).

Eine überarbeitete Version der Lake-Louise Kriterien wurde 2018 von Ferreira et al. veröffentlicht (72). Laut diesen Richtlinien ist eine akute myokardiale Entzündung wahrscheinlich, wenn in der CMR-Untersuchung mindestens 1 Gewebemarker in jeder der folgenden Kategorien positiv ist:

- T2-basierter Marker für ein myokardiales Ödem  
Methoden: T2-gewichteten Bilder oder T2-Mapping
- T1-basierter Marker für assoziierte myokardiale Schädigung  
Methoden: LGE, T1-Mapping, ECV

Ist nur einer der oben genannten Marker positiv kann dies ebenfalls ein Hinweis auf eine myokardiale Entzündung sein, wenn auch mit geringerer Spezifität (72).

#### **3.4.1.2 Befunde bei COVID-19 Patienten**

Um die akute kardiaale Beteiligung bei COVID-19 Patient\*innen zu untersuchen, führten Chen et al. eine Studie durch, bei der die CMR-Befunde von COVID-19 Patient\*innen mit den Befunden von gesunden, alters- und geschlechtsgleichen Kontrollpersonen verglichen wurden (74). Die Untersuchung wurde zwischen dem

3.-8. Tag nach Diagnosestellung durchgeführt. Insgesamt wurden 25 COVID-19 Patient\*innen in die Studie eingeschlossen und alle wiesen zumindest einen Marker – kardiale Symptome, EKG-Auffälligkeiten oder erhöhte kardiale Biomarker – als Zeichen einer kardialen Beteiligung auf. Verglichen mit den Kontrollpersonen waren sowohl die native myokardiale T1-Relaxationszeit, das quantitative T2-Mapping als auch das ECV signifikant erhöht. 22 der COVID-19 Patient\*innen (88%) wiesen abnorme native T1-Werte auf und 24 Patient\*innen (96%) zeigten abnorme T2-Werte, was auf eine globale Myokardentzündung mit myokardialen Ödemen hinweist. Im Gegensatz dazu waren Marker, die auf eine Myokardinfektion oder Nekrose hindeuten, selten (74).

Eine weitere Studie von Galea et al. kam zu ähnlichen Ergebnissen (75). Hier wurden 27 COVID-19 Patient\*innen mit klinischem Verdacht auf eine kardiale Beteiligung in der aktiven Phase untersucht. Der hs-cTnT Wert war bei 18 Personen (66,6%) erhöht und insgesamt 20 Personen (74%) wiesen Gewebsveränderungen in der CMR auf, darunter erhöhtes natives myokardiales T1 (n= 11), erhöhtes myokardiales T2 (n= 14), ECV (n= 10) und LGE (n=12). Die Diagnose einer Myokarditis wurde bei 9 Patient\*innen gestellt und war gekennzeichnet durch die Kombination von Myokardödemen mit Anzeichen einer nicht-ischämischen Myokardschädigung. Ein weiteres pathologisches Muster, das bei 4 Personen beobachtet werden konnte, zeigte eine isolierte T2-Erhöhung ohne damit einhergehenden CMR-Merkmalen, die auf eine Myokardschädigung hindeuten (75).

Laut dieser beiden Studien ist die myokardiale T2-Erhöhung – die das Vorhandensein kardialer Ödeme widerspiegelt – der häufigste CMR-Marker bei COVID-19 Patient\*innen während der akuten Phase der Erkrankung. Diese Ödeme könnten laut den Autor\*innen durch den hyperinflammatorischen Zustand ausgelöst werden, der während einer COVID-19 Erkrankung vorliegt. Da diese Befunde auch bei Patient\*innen ohne erhöhte kardiale Biomarker oder einer Einschränkung der kardialen Funktion beobachtet werden konnten, muss noch geklärt werden ob, und wenn ja, welche klinische Relevanz diese Befunde bei COVID-19 Patient\*innen mit myokardialer Schädigung haben (74, 75).

### 3.5 Langzeitfolgen

Myokardiale Schädigung während der akuten Phase einer COVID-19 Infektion tritt häufig auf (19). Wie Berichte in der Literatur zeigen, kann diese kardiale Beteiligung jedoch auch Wochen bis Monate nach der Genesung bestehen bleiben (76-78). Anhaltende entzündliche Prozesse im Myokardgewebe können aufgrund von Fibrose und Narbenbildung zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen beitragen und sind somit von großem klinischem Interesse (3). Aus diesem Grund wurde eine Reihe an Studien durchgeführt, die diese fortbestehende kardiale Beteiligung bei genesenen COVID-19 Patient\*innen mittels CMR untersuchte.

So etwa rekrutierten Puntmann et al. 100 COVID-19 Patient\*innen, die sich kürzlich von einer COVID-19 Infektion erholt haben und verglichen diese mit gesunden Kontrollpersonen (77). Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen COVID-19 Infektion und der CMR-Untersuchung betrug 71 (64-92) Tage. Der Großteil der Patient\*innen war während der akuten Erkrankung asymptomatisch (n=18) oder hatte nur leichte bis mittelschwere Symptome (n=49). Die restlichen 33 Personen hatten einen schweren Verlauf und mussten stationär behandelt werden. Am Tag der MRT-Untersuchung klagte ca. ein Drittel der untersuchten Personen über anhaltende Beschwerden, wie Brustschmerzen (n= 17), Palpitationen (n=20) sowie Kurzatmigkeit und allgemeine Erschöpfung (n=36). Insgesamt 78 Personen zeigten Auffälligkeiten bei der CMR Untersuchung, darunter mindestens eine der folgenden: erhöhte native T1-Werte (n=73), erhöhte native T2-Werte (n=60), myokardiale LGE (n=32) oder perikardiales Enhancement (n=22). Der häufigste CMR-Befund (60%) zeigte eine myokardiale Entzündung – definiert als abnorme native T1- und T2-Messung – während regionale Narben bei 32% festgestellt wurden. Interessanterweise standen diese Befunde in keinem Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung, vorbestehenden Grunderkrankungen oder dem Vorhandensein anhaltender Symptome nach der COVID-19 Erkrankung (77).

In einer weiteren Follow-Up Studie nach 6 Monaten wurde bei 8 von 27 (29,6%) der untersuchten COVID-19 Patient\*innen eine anhaltende kardiale Beteiligung festgestellt. Alle Patient\*innen in dieser Studie von Wu et al. waren während der

akuten Phase hospitalisiert, wobei 16 Patient\*innen einen moderaten Verlauf und die restlichen 11 Teilnehmer\*innen einen schweren oder kritischen Verlauf hatten (78). Bei der CMR-Untersuchung wurden bei insgesamt 8 Personen (29,6%) ein positives LGE beobachtet, was auf eine myokardiale Fibrose hinweist. Verglichen mit Patient\*innen mit negativem LGE hatten Patient\*innen mit positivem myokardialem LGE häufiger einen schweren oder kritischen Verlauf der Erkrankung und präsentierten sich bei der Aufnahme ins Krankenhaus in der Akutphase mit höheren cTn- und CRP Werten. Wie diese Ergebnisse vermuten lassen, scheinen Patient\*innen mit myokardialer Schädigung während der Akutphase ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer kardialen Fibrose in der Rekonvaleszenzphase zu haben. Die kardiale Fibrose stellt laut den Autor\*innen den Reparaturprozess dar, der durch den Gewebeuntergang in der Akutphase ausgelöst wird. Bei der 6-monatigen Nachuntersuchung berichtete keiner der Patient\*innen über offensichtliche kardiopulmonale Symptome, wie Brustschmerzen, Palpitationen oder Dyspnoe und sowohl Herzfrequenz und Blutdruck als auch EKG und Echokardiographie zeigten keine signifikanten Auffälligkeiten. Ob und welche Auswirkungen diese kardiale Fibrose auf das Herz-Kreislaufsystem hat, ist derzeit noch unklar (78).

Während Wu et al. nur hospitalisierte Patient\*innen untersucht wurden in die 6-monatige Follow-Up Studie von Joy et al. ausschließlich COVID-19 Patient\*innen mit mildem Verlauf eingeschlossen, die während ihrer Erkrankung zuhause genesen sind (79). Im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen fanden sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den kardiovaskulären Veränderungen, die bei COVID-19 Genesenen gefunden wurden. Insgesamt zeigte die CMR ein positives LGE bei 13 der 149 untersuchten Proband\*innen. Interessanterweise fand sich dieses häufiger in der Kontrollgruppe mit den gesunden Teilnehmer\*innen als bei den genesenen COVID-19 Patient\*innen (7 vs. 6). Myokarditis-ähnliche Narben wurden bei 4% der Teilnehmer\*innen festgestellt und auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Vier der Teilnehmer\*innen wiesen bei der Untersuchung erhöhte cTn-Werte auf, davon stammte jedoch nur eine der vier Personen aus der Gruppe der COVID-19 Genesenen. Wie diese CMR-Befunde zeigen, können kardiovaskuläre Veränderungen auch bei den COVID-19 negativen Proband\*innen in der Kontrollgruppe häufig beobachtet werden und

stehen nicht zwingendermaßen mit einer vorausgegangen COVID-19 Erkrankung in Verbindung. Im Allgemeinen scheinen die langfristige Auswirkung einer milden SARS-CoV-2 Infektion auf das kardiovaskuläre System in dieser Kohorte gering zu sein (79).

Auch Zhou et al. fanden in ihrer Studie wenig Hinweise auf eine schwere kardiovaskuläre Beteiligung bei COVID-19 Genesenen mit mildem Verlauf (80). Während 6 (6,2%) der insgesamt 97 untersuchten Proband\*innen bei der Nachuntersuchung erhöhte cTn-Werte aufwiesen, konnte bei keinem von ihnen Anzeichen einer Myokarditis oder eines Infarkts in der CMR-Untersuchung beobachtet werden und auch die NT-proBNP-Werte und LVEF waren normal. Verglichen mit den anderen Proband\*innen ohne cTn-Wert Erhöhung litten die Patient\*innen häufiger an Hypertonie, Diabetes und KHK. Da keine Befunde oder Untersuchungsergebnisse vor der COVID-19 Erkrankung vorhanden waren, kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese kardialen Veränderungen bereits vor der COVID-19 Erkrankung vorhanden waren. Ob die hier beobachtete kardiale Beteiligung in direktem Zusammenhang mit der SARS-CoV-2 Infektion steht oder Ausdruck einer kardiovaskulären Grunderkrankung darstellt bleibt unklar (80).

Um die Auswirkungen einer COVID-19 Erkrankung bei Patient\*innen ohne kardiovaskuläre Grunderkrankungen und ohne akute Myokardschädigung während der akuten Phase der Infektion zu untersuchen, rekrutierten Pan et al. 21 genesene COVID-19 Patient\*innen (81). 10 dieser Patient\*innen (48%) wiesen eine signifikante Erhöhung der myokardialen T2-Werte auf, wobei dieser Wert eine positive Korrelation mit der Schwere der Erkrankung zeigte. Die erhöhten T2-Werte von genesenen COVID-19 Patient\*innen lassen auf ein myokardiales Ödem schließen, das sich auch unabhängig von einer Myokardschädigung während der akuten Phase entwickeln kann. Patient\*innen mit erhöhten CRP-Werten und D-Dimer wiesen höhere myokardiale T2-Werte auf als jene ohne Myokardschädigung, was die Autor\*innen zur Hypothese führte, dass die myokardialen Ödeme mit einer systemischen Entzündungsreaktion und Gerinnungsstörung in Verbindung stehen könnten (81).

Auch Urmeneta et al. unterstützen diese Hypothese und führten die erhöhten T2-Werte bei genesenen COVID-19 Patient\*innen in ihrer Studie auf eine

unverhältnismäßig starke Entzündungsreaktion zurück, die durch eine pathologische Immunreaktion auf das SARS-CoV-2 Virus ausgelöst wurde (82).

Anhaltende kardiale Symptome auch Wochen und Monate nach einer COVID-19 Infektion sind häufig und können auch bei Personen ohne kardiale Vorerkrankung mit mildem oder asymptomatischem Verlauf auftreten. Zu den häufigsten Symptomen hierbei zählen Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Brustschmerzen und Palpitationen (83, 84). Wie eine Studie von Breitbart et al. jedoch zeigte, findet sich bei diesen Patient\*innen nur selten ein pathologischer Befund in der Bildgebung, die die kardiale Symptomatik erklären würde (85). Von 56 untersuchten Patient\*innen mit anhaltenden kardialen Symptomen nach einer COVID-19 Erkrankung erfüllte nur eine Person (2%) die überarbeiteten Lake-Louise Kriterien für die Diagnose einer Myokarditis. Da aber sowohl die linksventrikuläre Funktion (LVEF 56%) als auch die Laborbefunde unauffällig waren, scheint eine relevante Myokarditis laut den Autor\*innen unwahrscheinlich. Bei weiteren 8 Patient\*innen (14%) wurden auffällige CMR-Befunde beobachtet, darunter ein Myokardödem ohne Fibrose (n=3) und eine nicht-ischämische Myokardschädigung, die auf eine vorausgegangene Entzündung hindeutet (n=5). Da auch hier die Echokardiographie und die Blutuntersuchung unauffällig waren, gehen die Autor\*innen von einer abgeheilten myokardialen Entzündung aus. Da keine Befunde vor der COVID-19 Erkrankung vorhanden sind, kann ein direkter Zusammenhang mit der SARS-CoV-2 Infektion nicht bestätigt werden. Die langfristige Bedeutung dieser abnormen CMR-Befunde bei genesenen COVID-19 Patient\*innen ohne kardiale Funktionseinschränkung ist derzeit noch unklar und benötigt weiterführende Untersuchungen (85).

### **3.5.1 Follow-Up Untersuchungen & Empfehlungen**

Wie eingangs erwähnt, zeigt ein großer Teil der COVID-19 Patient\*innen auch Monate nach der Infektion mit SARS-CoV-2 andauernde Symptome, ohne dass eine Virusinfektion nachweisbar ist (85). In diesem Zusammenhang wird der Begriff „Long-Covid“ oder „Post-COVID-Syndrom“ verwendet, um Symptome zu beschreiben, die während oder nach einer COVID-19 Erkrankung auftreten und für mehr als 12 Wochen bestehen, wobei kein anderer Auslöser bzw. Erkrankung als Ursache in Frage kommt (84). Die Häufigkeit dieses Syndroms schwankt je nach

untersuchter Patient\*innenpopulation stark. Schätzungen gehen jedoch davon aus, dass im Durchschnitt ca. 15% der COVID-19 Patient\*innen davon betroffen sind (83).

Aufgrund der hohen Anzahl von Infektionen können diese post-akuten Auswirkungen potenziell Millionen von Menschen weltweit betreffen und die Gesundheitssysteme somit vor eine große Herausforderung stellen (3, 84).

Um eine optimale Versorgung dieser Patient\*innen zu gewährleisten, wurden Leitlinien veröffentlicht, die Empfehlungen zur Abklärung und Therapie dieser Patient\*innenpopulation enthalten. Aufgrund der Symptomenvielfalt und möglichen Organbeteiligungen erfordert die Behandlung dieser Patient\*innen eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. Der zugrundeliegende Pathomechanismus hinter diesen anhaltenden Beschwerden ist derzeit noch unklar, scheint jedoch multifaktoriell zu sein und von Patient\*in zu Patient\*in zu variieren. Als eventueller Auslöser kommt eine Persistenz viraler Partikel oder eine chronische Hyperinflammation in Frage (83, 84).

### **3.5.1.1 Kardiovaskuläre Symptome**

Zu den häufigsten kardiologischen Leitsymptomen von Long-Covid Patient\*innen zählen Dyspnoe, Brustschmerzen, Palpitationen und Kreislaufinstabilität. Die Abklärung sollte patientenspezifisch erfolgen, je nach Schweregrad der Symptomatik und kardiovaskulären Vorerkrankungen, wobei insbesondere folgende Untersuchungen in Betracht gezogen werden sollten (83, 84):

- Physikalische Untersuchung
- Blutdruck Messung
- 12-Kanal EKG, 24-Stunden-EKG
- Laboruntersuchung: Bestimmung von NT-proBNP, Troponin
- Echokardiographie
- kardiales MRT (bei V.a. Myokarditis)
- ev. Ergometrie (geringe Sensitivität bei KHK-Abklärung, daher geringerer Stellenwert)

Je nach Befund kann eine weitere Abklärung mittels Myokardszintigraphie, Stressechokardiographie, Koronar-CT oder Koronarangiographie durchgeführt werden (84).

In der derzeitigen Ermangelung einer spezifischen Therapie wird eine symptomorientierte Behandlung laut den aktuellen Leitlinien zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen empfohlen (83).

## **4 Zusammenfassung**

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einen Überblick über die aktuelle Forschungslage zum Thema myokardialer Schädigung bei COVID-19 Patient\*innen zu schaffen.

Im Folgenden werden die wichtigsten Erkenntnisse der Literaturrecherche kurz zusammengefasst und interpretiert sowie ein kleiner Ausblick auf potenzielle Forschungsthemen der Zukunft gegeben.

### **4.1 Ergebnisse zu erhöhten kardialen Biomarkern in COVID-19 Patient\*innen**

Wie die Ergebnisse der Literaturrecherche zeigen, ist eine Erhöhung kardialer Biomarker kein seltener Befund bei COVID-19 Patient\*innen (19) – ein direkter Rückschluss auf deren Ätiologie kann daraus jedoch nicht gezogen werden. Auch vor der COVID-19 Pandemie war die Prävalenz kardialer Biomarker wie cTn und NT-proBNP in Patient\*innen mit Sepsis, Pneumonie und respiratorischer Insuffizienz oft erhöht (18). Eine Differenz zwischen erhöhtem Sauerstoffbedarf aufgrund von Fieber und/oder Tachykardie und einem verminderten Sauerstoffangebot durch Hypoxämie und respiratorischer Insuffizienz kann zu einer verminderten Sauerstoffkonzentration & -perfusion des Myokards führen und so einen Untergang von Kardiomyozyten bewirken (27).

Laut aktuellem Wissensstand sind die erhöhten cTn-Werte in COVID-19 erkrankten Patient\*innen wahrscheinlich multifaktorieller Genese und gelten nicht als spezifisches Zeichen einer COVID-19 Infektion (3, 18). Die zugrundeliegenden Mechanismen hierfür sind bis jetzt noch nicht abschließend geklärt und erfordern weitere Forschung. Akute, nicht ischämische Myokardschädigung gilt derzeit jedoch als Hauptursache für die erhöhten cTn Werte bei COVID-19 Patient\*innen (3).

Unabhängig der Ätiologie zeigen die Daten in der Literatur eine starke Assoziation zwischen dem Auftreten myokardialer Schädigung und erhöhter Mortalität sowie Schwere der Erkrankung (4, 19-23). Aufgrund dieser positiven Korrelation könnte eine Messung kardialer Biomarker bei Aufnahme ins Krankenhaus für eine initiale Risikoabschätzung von COVID-19 Patient\*innen genutzt werden, um so mithilfe eines intensivierten Monitorings und Therapie das Outcome dieser Patient\*innengruppe zu verbessern (27).

## 4.2 Ergebnisse zur viralen Infektion von Kardiomyozyten

SARS-CoV-2 nutzt ACE2 als Rezeptor zur Bindung an die Zelloberfläche (14), ein Enzym, das grundsätzlich auch von Kardiomyozyten exprimiert wird, weshalb diese für eine direkte Infektion mit SARS-CoV-2 potentiell vulnerabel sind (32-34).

Wie In-vitro Studienergebnisse belegen, ist eine direkte Infektion von hiPSC-CMs mit SARS-CoV-2 möglich und kann mit zytotoxischen Effekten einhergehen (32, 33). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse darf jedoch nicht vergessen werden, dass diese In-vitro Studien nicht die originalen Verhältnisse im menschlichen Körper widerspiegeln. Die Einflüsse anderer Organsysteme, wie z.B. die erhöhten Inflammationsmarker während einer systemischen Infektion, werden hierbei nicht berücksichtigt. Des Weiteren sind hiPSC-CMs immature Zellen und können humane Kardiomyozyten nicht zur Gänze nachstellen (33).

Aufgrund der bestehenden Limitationen von In-vitro Studien sind weiterführende Untersuchungen an humanen Herzmuskelgewebeproben notwendig, um die Beobachtungen an hiPSC-CMs und die daraus abgeleiteten Hypothesen zu belegen. Hierzu finden sich in der Literatur eine Reihe von Studien, die alle zu einem ähnlichen Ergebnis kommen. So ist eine direkte virale Infektion menschlicher Kardiomyozyten zwar grundsätzlich möglich, die Virusinfektion bleibt jedoch meist auf interstitielle Zellen im Herzmuskel beschränkt. Daraus lässt sich ableiten, dass die allgemeine Vulnerabilität von Kardiomyozyten für eine Infektion mit SARS-CoV-2 vergleichsweise gering ist (34, 44, 46-49).

Der genaue Pathomechanismus, der hinter der viralen Infektion des Myokardgewebes steckt, ist derzeit noch unklar. Es wird jedoch die Hypothese diskutiert, dass die viralen Partikel mittels Migration infizierte Makrophagen aus dem Lungengewebe ins Myokard gelangen könnten (44, 46). Ebenfalls ungeklärt ist bis dato die Frage, ob, und wenn ja, welche Auswirkungen der Virusnachweis in Kardiomyozyten ohne damit einhergehender Schädigung des betroffenen Gewebes hat. Um diese Fragestellungen zu beantworten sind in Zukunft weitere Untersuchungen nötig.

#### **4.2.1 Ergebnisse zu SARS-CoV-2-induzierte-Myokarditis**

In der Literatur findet sich eine Vielzahl von Fällen, die SARS-CoV-2 induzierte Myokarditis bei COVID-19 Patient\*innen beschreiben. Bei näherer Betrachtung dieser Berichte offenbaren sich jedoch große Unterschiede bezüglich Definitionskriterien und Diagnosestellung zwischen den einzelnen Fällen. So etwa basierte die Diagnose in den meisten veröffentlichten Fällen mit V.a. COVID-19 induzierter Myokarditis ausschließlich auf erhöhten cTn-Werten oder auffälligen Veränderungen im EKG, Echokardiographie oder CMR. Eine Untersuchung von Myokardgewebe zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose wurde in der Mehrheit der Fälle nicht durchgeführt. Diese Berichte beschreiben somit eher ein klinisches Syndrom mit Myokarditis ähnlicher Symptomatik, das im Rahmen einer COVID-19 Erkrankung auftrat (50, 86).

Betrachtet man dahingegen die Studienergebnisse aus Untersuchungen myokardialer Gewebeproben von COVID-19 Patient\*innen, so zeigt sich im Allgemeinen eine deutlich geringere Prävalenz von auftretenden Herzmuskelentzündungen im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion als die übrigen Berichte vermuten lassen würden (46-49).

Hier wird im Vergleich der einzelnen Studien deutlich, dass diese oftmals zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Während das Genom von SARS-CoV-2 zwar in einigen Fällen im Myokard nachgewiesen werden konnte, bestand keine Assoziation mit dem Auftreten von Herzmuskelnekrosen. Daraus lässt sich ableiten, dass der alleinige Nachweis von SARS-CoV-2 im Herzmuskel nicht zwingendermaßen mit einer damit einhergehenden Entzündungsreaktion in Verbindung steht (46-48).

Ob, und wenn ja welche, langfristigen Folgen ein myokardialer Virusnachweis ohne damit verbundener Myokardschädigung hat, ist derzeit noch unklar und gilt als Gegenstand zukünftiger Forschung.

Im Gegensatz dazu finden sich in der Literatur auch Berichte von COVID-19 Patient\*innen, in denen eine aktive Myokarditis in der histologischen Untersuchung bestätigt wurde, das virale Genom jedoch nicht nachweisbar war (45).

In beiden Szenarien sind die Kriterien für die Diagnose einer viralen Myokarditis nicht erfüllt, da sowohl ein Virusnachweis als auch eine akute Myokardnekrose dafür notwendig sind (41).

Die scheinbar niedrigere Rate bioptisch gesicherter Myokarditis Fälle bei COVID-19 Patient\*innen bedeutet jedoch nicht, dass eine SARS-CoV-2 Erkrankung nicht häufig eine kardiale Beteiligung aufweisen kann. In den meisten dieser Fälle tritt die Herzschädigung jedoch im Zusammenhang mit der respiratorischen Dysfunktion auf und nicht als primäre Manifestation der Krankheit. Angesichts der geringen Häufigkeit und der unklaren therapeutischen Implikationen wird eine routinemäßige Durchführung einer EMB, in COVID-19 Patient\*innen mit klinischem V.a. Myokarditis nicht standardmäßig empfohlen (50). Da die Durchführung der EMB selbst mit Risiken verbunden ist (43), sollte vor der Durchführung eine patient\*innenindividuelle Risiko-Nutzen Abwägung erfolgen. Da es bis dato keine spezifische Therapie einer SARS-CoV-2 induzierten Myokarditis gibt, bleibt die therapeutische Implikation der EMB in solchen Fällen fraglich. Deshalb sollte laut Kawakami et al. eine EMB in Bezug auf COVID-19 jenen Patient\*innen vorbehalten sein, die sich mit neu auftretender fulminanter HI mit hämodynamischer Beeinträchtigung im Rahmen einer nachgewiesenen COVID-19 Infektion ohne Nachweis auf KHK präsentieren (50).

### **4.3 Ergebnisse zu Hyperinflammation & Koagulopathie**

Eine COVID-19 Erkrankung, insbesondere jene mit schwerem Verlauf, geht mit einer gesteigerten systemischen Entzündungsreaktion mit erhöhten inflammatorischen Biomarkern einher. Interessanterweise fand sich in der Literatur ein bestehender Zusammenhang zwischen diesen Entzündungsprozessen und der Entstehung myokardialer Schädigung bei COVID-19 Patient\*innen (58-60).

Die erhöhte Anzahl an proinflammatorischen Biomarker – insbesondere IL-6 – in Verbindung mit dem Auftreten von Herzmuskelschädigung führte zur Theorie, dass die kardiale Gewebsschädigung als Folge einer hyperinflammatorischen Störung auftritt, die durch SARS-CoV-2 ausgelöst wird und dem CRS ähnelt (22).

Während der Forschungsstand bezüglich dieser Thematik noch relativ am Anfang steht, könnte die chimäre Antigenrezeptor-T-Zell (CAR-T) Therapie – eine Immuntherapie, die bei Krebspatient\*innen zum Einsatz kommt – wichtige Hinweise

auf die Pathophysiologie der hyperinflammatorischen Störung und deren Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System liefern. Bei der CAR-T-Therapie werden T-Zellen so verändert, dass sie tumorassoziierte Antigenrezeptoren exprimieren, um Tumorantigene zu erkennen und so die Immunantwort des Wirts auszulösen. Trotz ihrer Erfolge im Bereich der Krebstherapie kann diese Behandlung mit Herzschäden und kardiovaskulären Ereignissen verbunden sein. Während auch hier der genaue Mechanismus, der hinter der beobachteten Kardiotoxizität steckt, noch nicht vollständig geklärt ist, wird gemäß dem aktuellen Wissensstand davon ausgegangen, dass die überschießende Freisetzung von Zytokinen – allen voran IL6 – maßgeblich an der kardialen Toxizität beteiligt ist (87). Aufgrund der bestehenden Parallelen der Myokardschädigung, die sowohl bei der CAR-T-Therapie als auch bei COVID-19 Patient\*innen beobachtet werden können, können Immunmodulatoren, die bereits bei der Behandlung der CAR-T-Therapie induzierten Kardiotoxizität zum Einsatz kommen, eine wichtige Behandlungsstrategie bei COVID-19 Patient\*innen darstellen (60, 87). Eines dieser besagten Medikamente ist Tocilizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor, der mittlerweile auch von verschiedenen Fachgesellschaften zur Therapie von COVID-19 Patient\*innen zum Einsatz kommt. So etwa wird Tocilizumab von der AWMF in ihren derzeitigen Leitlinien zur stationären Therapie von COVID-19 Patient\*innen mit fortschreitendem schwerem Verlauf der Erkrankung empfohlen (26). Auch die WHO empfiehlt die Behandlung mit IL-6-Rezeptorblockern – Tocilizumab oder Sarilumab – für Patient\*innen mit schwerer oder kritischer COVID-19-Infektion (88).

Darüber hinaus zeigte sich im Zuge der Literaturrecherche ein interessanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Gerinnungsstörungen und der Entstehung von Myokardschädigung bei COVID-19 Patient\*innen. Während die Pathophysiologie dahinter noch weitgehend unklar ist, spricht die aktuelle Literatur dafür, dass IL-6 als ein wichtiger Auslöser der entzündungsbedingten Gerinnung fungiert und so zur Entstehung von Gerinnungsanomalien und Mikrothromben bei COVID-19 Patient\*innen beitragen kann (22, 65-67).

Abschließend betrachtet deuten die veröffentlichten Studienergebnisse darauf hin, dass sowohl die systemische Entzündung mit Gerinnungsanomalien als auch die

endotheliale Dysfunktion durch direkte Infektion von SARS-CoV-2 zu den potenziellen Mechanismen zählen, die zur myokardialen Schädigung im Rahmen einer COVID-19 Infektion beitragen können (58-60, 65-67, 70).

Weitere Studien sind jedoch notwendig, um die genauen Pathomechanismen hinter diesen Vorgängen zu klären.

#### **4.4 Ergebnisse zu Long-Covid & dem Herz-Kreislaufsystem**

Wie die Literaturrecherche ergab, gibt es eine Vielzahl von Studien, die eine andauernde kardiale Beteiligung bei genesenen COVID-19 Patient\*innen beschreiben.

Beim Vergleich der einzelnen Studien miteinander schwankte die Prävalenz dieser anhaltenden myokardialen Beteiligung jedoch stark.

So etwa lag der Anteil bei Puntmann et al. bei 78% (77), während die Rate an CMR-Veränderungen in einer Reihe von anderen Studien deutlich geringer war (78-80, 85). Diese große Schwankungsbreite in der Literatur kann auf verschiedene Faktoren zurückgeführt werden, dazu zählen u.a.: Unterschiede bei der Auswahl der Patienten und Kontrollpersonen (Alter, Schweregrad der Erkrankung, Vorerkrankungen, kardiale Symptome), unterschiedliche Definitionen von Myokardschädigung und Entzündung, Verwendung mehrerer CMR-Parameter (einzeln oder in Kombination) sowie unterschiedliche Intervalle zwischen der akuten Erkrankung und der MRT-Untersuchung (76, 89, 90).

Zu den häufigsten CMR-Befunden, die in der Literatur beschrieben werden, zählen eine myokardiale Entzündung – definiert als abnorme native T1- und T2-Werte – (77), sowie ein positives LGE (78, 79). Während ein positives LGE eine irreversible Myokardschädigung – wie Nekrosen oder Fibrosen – widerspiegelt, lässt dieser Befund jedoch keine Aussage über das Alter der beobachteten Schädigung zu (72). Daher muss bei der Interpretation dieser Ergebnisse berücksichtigt werden, dass bei diesen Studien keine CMR-Befunde von vor der COVID-19 Erkrankung zum direkten Vergleich vorliegen. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass diese myokardialen Veränderungen im CMR-Befund bereits vor der COVID-19 Erkrankung vorlagen und somit in keinem kausalen Zusammenhang zu der Infektion mit SARS-CoV-2 stehen (80).

Da es sich bei den derzeitigen Beobachtungen meist um Ergebnisse aus Studien mit kleinem Patient\*innenkollektiv und unterschiedlichen Einschlusskriterien handelt, fällt es schwer, verallgemeinerbare Aussagen zu treffen. Aufgrund der hohen Infektionszahlen und den Hinweisen in der Literatur, die auf eine anhaltende kardiale Beteiligung bei genesenen COVID-19 Patient\*innen hindeuten, könnten potenzielle kardiovaskuläre Folgeerkrankungen eine große Gruppe der Bevölkerung betreffen und somit die Gesundheitssysteme vor große Herausforderungen stellen (71, 77).

Um nähere Erkenntnisse in Bezug auf die langfristigen kardialen Folgeschäden nach einer COVID-19 Erkrankung zu gewinnen, laufen derzeit groß angelegte Studien mit einem langfristigen Beobachtungszeitraum, wie C-MORE, CISCO-19 und COVID-Heart (91-93). Die Ergebnisse sind bis dato noch nicht veröffentlicht, könnten aber zu einem besseren Verständnis der Zusammenhänge zwischen SARS-CoV-2 und der myokardialen Schädigung beitragen.

## Literaturverzeichnis

1. Pandemie der Coronavirus-Krankheit (COVID-19): WHO; 2020 [cited 13.01.2022. Available from: <https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
3. Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, Claeys MJ, De Luca G, de Wit C, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Cardiovasc Res*. 2021;117(14):2705-29.
4. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2070-9.
5. COVID-19 situation in the WHO European Region: WHO; [cited 13.01.2022. Available from: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/ead3c6475654481ca51c248d52ab9c61>.
6. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [cited 18.02.2022. Available from: <https://covid19.who.int/>.
7. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19: Rober Koch Institut; [cited 13.01.2022. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=274F72727903E471AA2EA1C40E17EC4A.internet061?nn=13490888#doc13776792bodyText2](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=274F72727903E471AA2EA1C40E17EC4A.internet061?nn=13490888#doc13776792bodyText2).
8. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-7.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e51.
10. DeFilippis AP, Chapman AR, Mills NL, de Lemos JA, Arbab-Zadeh A, Newby LK, et al. Assessment and Treatment of Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Acute Nonischemic Myocardial Injury. *Circulation*. 2019;140(20):1661-78.
11. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221-36.
12. Sallan VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm*. 2021;18(3):754-71.
13. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8.

15. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ Res*. 2020;126(10):1456-74.
16. Sun H, Su X, Huang L, Mu D, Qu Y. Research Progress on the Cardiac Injury from ACE2 Targeting in SARS-CoV-2 Infection. *Biomolecules*. 2021;11(2):196.
17. Zwaenepoel B, Dhont S, Schaubroeck H, Gevaert S. The use of cardiac troponins and B-type natriuretic peptide in COVID-19. *Acta Cardiol*. 2021:1970403.
18. Mueller C, Giannitsis E, Jaffe AS, Huber K, Mair J, Cullen L, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(3):310-9.
19. Li X, Guan B, Su T, Liu W, Chen M, Bin Waleed K, et al. Impact of cardiovascular disease and cardiac injury on in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2020;106(15):1142-7.
20. Li JW, Han TW, Woodward M, Anderson CS, Zhou H, Chen YD, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(4):518-24.
21. Majure DT, Gruberg L, Saba SG, Kvasnovsky C, Hirsch JS, Jauhar R. Usefulness of Elevated Troponin to Predict Death in Patients With COVID-19 and Myocardial Injury. *Am J Cardiol*. 2021;138:100-6.
22. Li C, Jiang J, Wang F, Zhou N, Veronese G, Moslehi JJ, et al. Longitudinal correlation of biomarkers of cardiac injury, inflammation, and coagulation to outcome in hospitalized COVID-19 patients. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;147:74-87.
23. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8.
24. Perrone MA, Spolaore F, Ammirabile M, Romeo F, Caciagli P, Ceriotti F, et al. The assessment of high sensitivity cardiac troponin in patients with COVID-19: A multicenter study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;32:100715.
25. Chieffo A, Stefanini GG, Price S, Barbato E, Tarantini G, Karam N, et al. EAPCI Position Statement on Invasive Management of Acute Coronary Syndromes during the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1839-51.
26. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 Berlin: AMWF online; 2021 [cited 30.12.2021. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001LGI\\_S3\\_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2021-10\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-10_1.pdf).
27. Calvo-Fernández A, Izquierdo A, Subirana I, Farré N, Vila J, Durán X, et al. Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(7):576-83.
28. Cheng H, Wang Y, Wang G-Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(7):726-30.
29. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel É B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(5):905-19.
30. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417(6891):822-8.

31. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097-100.
32. Bojkova D, Wagner JUG, Shumliakivska M, Aslan GS, Saleem U, Hansen A, et al. SARS-CoV-2 infects and induces cytotoxic effects in human cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2207-15.
33. Perez-Bermejo JA, Kang S, Rockwood SJ, Simoneau CR, Joy DA, Silva AC, et al. SARS-CoV-2 infection of human iPSC-derived cardiac cells reflects cytopathic features in hearts of patients with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2021;13(590):eabf7872.
34. Liu H, Gai S, Wang X, Zeng J, Sun C, Zhao Y, et al. Single-cell analysis of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and spike protein priming expression of proteases in the human heart. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1733-41.
35. Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, Kattih B, Tombor L, John D, et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1804-6.
36. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold Gerd (Verlag); 2021. 231-3 p.
37. Simone Gd. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers 2020 [cited 14.12.2021. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
38. Kurdi A, Abutheraa N, Akil L, Godman B. A systematic review and meta-analysis of the use of renin-angiotensin system drugs and COVID-19 clinical outcomes: What is the evidence so far? *Pharmacol Res Perspect.* 2020;8(6):e00666.
39. Xu J, Teng Y, Shang L, Gu X, Fan G, Chen Y, et al. The Effect of Prior Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Treatment on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility and Outcome: A Systematic Review and Meta-analysis *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):e901-e13.
40. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93(5):841-2.
41. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636-48, 48a-48d.
42. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis--diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(11):670-80.
43. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(24):3076-93.

44. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(5):911-5.
45. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1861-2.
46. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, Bock T, Baumeier C, Elsaesser A, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2440-7.
47. Pellegrini D, Kawakami R, Guagliumi G, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, et al. Microthrombi as a Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19: A Pathologic Study. *Circulation.* 2021;143(10):1031-42.
48. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1281-5.
49. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry MC, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J.* 2020;41(39):3827-35.
50. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A, et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(3):314-25.
51. Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2132-9.
52. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2140-9.
53. Stecker E. The Low Risk of COVID-Vaccine-Related Myocarditis and Pericarditis: American College of Cardiology; 2021 [cited 25.01.2022. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/10/06/18/31/the-low-risk-of-covid-vaccine-related-myocarditis-and-pericarditis>.
54. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold Gerd (Verlag); 2021. 307 p.
55. Jabri A, Kalra A, Kumar A, Alameh A, Adroja S, Bashir H, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3(7):e2014780.
56. Shah RM, Shah M, Shah S, Li A, Jauhar S. Takotsubo Syndrome and COVID-19: Associations and Implications. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100763.
57. Taza F, Zulty M, Kanwal A, Grove D. Takotsubo cardiomyopathy triggered by SARS-CoV-2 infection in a critically ill patient. *BMJ Case Reports.* 2020;13(6):e236561.
58. Song Y, Gao P, Ran T, Qian H, Guo F, Chang L, et al. High Inflammatory Burden: A Potential Cause of Myocardial Injury in Critically Ill Patients With COVID-19. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:128.
59. Melillo F, Napolano A, Loffi M, Regazzoni V, Boccellino A, Danzi GB, et al. Myocardial injury in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: pivotal role of inflammation in COVID-19. *European Journal of Clinical Investigation.* 52(1):e13703.
60. Yang L, Han Y, Jaffré F, Nilsson-Payant BE, Bram Y, Wang P, et al. An Immuno-Cardiac Model for Macrophage-Mediated Inflammation in COVID-19 Hearts. *Circ Res.* 2021;129(1):33-46.

61. Zhang DM, Chen SL. Cytokine storms caused by novel coronavirus 2019 and treatment for cardiac injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(23):12527-35.
62. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol.* 2020;11:1648.
63. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8.
64. Chen S, Yang L, Nilsson-Payant B, Han Y, Jaffré F, Zhu J, et al. SARS-CoV-2 Infected Cardiomyocytes Recruit Monocytes by Secreting CCL2. *Res Sq.* 2020;1:rs.3.rs-94634.
65. Fath AR, Aglan A, Varkoly KS, Eldaly AS, Beladi RN, Forlemu A, et al. Distinct Coagulopathy With Myocardial Injury and Pulmonary Embolism in COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9:23247096211019559.
66. Chen L, Hu W, Guo X, Zhao P, Tang J, Gu Y, et al. Association of coagulation dysfunction with cardiac injury among hospitalized patients with COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):4432.
67. Arévalos V, Ortega-Paz L, Rodríguez-Arias JJ, Calvo M, Castrillo L, Salazar A, et al. Myocardial Injury in COVID-19 Patients: Association with Inflammation, Coagulopathy and In-Hospital Prognosis. *J Clin Med.* 2021;10(10):2096.
68. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6.
69. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8.
70. Maccio U, Zinkernagel AS, Shambat SM, Zeng X, Cathomas G, Ruschitzka F, et al. SARS-CoV-2 leads to a small vessel endotheliitis in the heart. *EBioMedicine.* 2021;63:103182.
71. Cosyns B, Lochy S, Luchian ML, Gimelli A, Pontone G, Allard SD, et al. The role of cardiovascular imaging for myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(7):709-14.
72. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158-76.
73. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87.
74. Chen BH, Shi NN, Wu CW, An DA, Shi YX, Wesemann LD, et al. Early cardiac involvement in patients with acute COVID-19 infection identified by multiparametric cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(8):844-51.
75. Galea N, Marchitelli L, Pambianchi G, Catapano F, Cundari G, Birtolo LI, et al. T2-mapping increase is the prevalent imaging biomarker of myocardial involvement in active COVID-19: a Cardiovascular Magnetic Resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2021;23(1):68.
76. Shafiabadi Hassani N, Talakoob H, Karim H, Mozafari Bazargany MH, Rastad H. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in 2954 COVID-19 Adult

- Survivors: A Comprehensive Systematic Review. *J Magn Reson Imaging*. 2021;55(3):866-80.
77. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265-73.
78. Wu X, Deng KQ, Li C, Yang Z, Hu H, Cai H, et al. Cardiac Involvement in Recovered Patients From COVID-19: A Preliminary 6-Month Follow-Up Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:654405.
79. Joy G, Artico J, Kurdi H, Seraphim A, Lau C, Thornton GD, et al. Prospective Case-Control Study of Cardiovascular Abnormalities 6 Months Following Mild COVID-19 in Healthcare Workers. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(11):2155-66.
80. Zhou M, Wong CK, Un KC, Lau YM, Lee JC, Tam FC, et al. Cardiovascular sequelae in uncomplicated COVID-19 survivors. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246732.
81. Pan C, Zhang Z, Luo L, Wu W, Jia T, Lu L, et al. Cardiac T1 and T2 Mapping Showed Myocardial Involvement in Recovered COVID-19 Patients Initially Considered Devoid of Cardiac Damage. *J Magn Reson Imaging*. 2021;54(2):421-8.
82. Urmeneta Ulloa J, Martínez de Vega V, Salvador Montañés O, Álvarez Vázquez A, Sánchez-Enrique C, Hernández Jiménez S, et al. Cardiac magnetic resonance in recovering COVID-19 patients. Feature tracking and mapping analysis to detect persistent myocardial involvement. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;36:100854.
83. Koczulla A, Ankermann T, Behrends U, Berlit P, Böing S, Brinkmann F, et al. S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID AWMF; 2021 [cited 09.02.2022]. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-0271\\_S1\\_Post\\_COVID\\_Long\\_COVID\\_2021-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0271_S1_Post_COVID_Long_COVID_2021-07.pdf).
84. Rabady S, Altenberger J, Brose M, Denk-Linnert D-M, Fertl E, Göttinger F, et al. Leitlinie S1: Long COVID: Differenzialdiagnostik und Behandlungsstrategien. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2021;133(7):237-78.
85. Breitbart P, Koch A, Schmidt M, Magedanz A, Lindhoff-Last E, Voigtländer T, et al. Clinical and cardiac magnetic resonance findings in post-COVID patients referred for suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(11):1832-40.
86. Haussner W, DeRosa AP, Haussner D, Tran J, Torres-Lavoro J, Kamler J, et al. COVID-19 associated myocarditis: A systematic review. *Am J Emerg Med*. 2022;51:150-5.
87. Siddiqi HK, Neilan TG. COVID-19, Immuno-oncology and Cardiovascular Disease: Viewpoint from the Intersection. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(3):347-8.
88. WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline (sixth version) 2021 [cited 27.01.2022]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2>.
89. Friedrich MG, Cooper LT. What we (don't) know about myocardial injury after COVID-19. *Eur Heart J*. 2021;42(19):1879-82.
90. Kim JY, Han K, Suh YJ. Prevalence of abnormal cardiovascular magnetic resonance findings in recovered patients from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021;23(1):100.
91. Berry C. Cardiac Imaging in SARS-CoV-2 (COVID-19) (CISCO-19): University of Oxford; 2021 [cited 21.02.2022]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04403607>.

92. Raman B. Capturing MultiOrgan Effects of COVID-19 (C-MORE) 2021 [cited 21.02.2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04510025>.
93. Gorecka M, McCann GP, Berry C, Ferreira VM, Moon JC, Miller CA, et al. Demographic, multi-morbidity and genetic impact on myocardial involvement and its recovery from COVID-19: protocol design of COVID-HEART—a UK, multicentre, observational study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2021;23(1):77.