

Diplomarbeit

**Diagnostische und therapeutische Wertigkeit der
Myokardbiopsie: Eine Single-Center Studie**

eingereicht von

Carmen Diensthuber

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Heiko Bugger

und

Dr. Johannes Gollmer

Graz, 19.04.2023

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, 19.04.2023

Carmen Diensthuber eh.

Danksagungen

Für das Gelingen dieser Diplomarbeit möchte ich mich bei allen, die mich dabei unterstützt haben, bedanken. Insbesondere bedanke ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden und Studienkolleg*innen.

Allen voran möchte ich mich bei Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Heiko Bugger und seinem Team der Medizinischen Universität Graz bedanken, die mich alle tatkräftig und mit großartiger Expertise begleitet haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	1
Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungen und deren Erklärung	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Zusammenfassung in Deutsch	8
Abstract in English	10
1 Einleitung	12
2 Material und Methoden	16
2.1 Studiendesign und Patient*innenauswahl	16
2.2 Patient*innengruppen	16
2.3 Diagnostische Methoden	16
2.4 Komplikationen	17
2.5 Statistische Analyse	18
3 Ergebnisse	19
3.1 Kollektiv	19
3.2 Diagnosen	22
3.3 Vergleich Diagnose AM aus EMB und kMRT	23
3.4 Auswirkung der Diagnose aus der EMB auf die Therapie	24
3.5 Entwicklung der EF im zeitlichen Verlauf	25
3.6 Entwicklung des Troponins im zeitlichen Verlauf	28
3.7 Komplikationen	30
3.8 Vergleich EF aus kMRT und TTE	31
4 Diskussion	32
4.1 Kollektiv	32
4.2 Diagnosen	33
4.3 Vergleich Diagnose AM aus EMB und kMRT	34
4.4 Auswirkung der Diagnose aus der EMB auf die Therapie	35
4.5 Entwicklung der EF im zeitlichen Verlauf	35
4.6 Entwicklung des Troponins im zeitlichen Verlauf	36
4.7 Komplikationen	37

4.8 Vergleich EF aus kMRT und TTE.....	38
Literaturverzeichnis	39

Abkürzungen und deren Erklärung

AM	akute Myokarditis
Amy	Amyloidose
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BMI	Body Mass Index
bzgl.	bezüglich
ca.	zirka
cf.	Confer (engl. vergleiche)
DKM	dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion (in dieser Diplomarbeit gleichgesetzt mit LVEF)
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Myokardbiopsie
et al.	et alii, und andere
HFA	Heart Failure Association of the European Society of Cardiology
HFpEF	Heart failure with a preserved ejection fraction
HFSA	Heart Failure Society of America
HHV	Humanes Herpesvirus
HTX	Herztransplantation
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitoren
IKM	inflammatorische Kardiomyopathie
IS	Immunsuppression
JHFS	Japanese Heart Failure Society
KI	Konfidenzintervall
KM	Kardiomyopathie
kMRT	kardiale Magnetresonanztomographie
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Mo	Monate
n	Patient*innenanzahl
NYHA	New York Heart Association
n.a.	nicht angegeben
od.	oder
RZM	Riesenzellmyokarditis
TTE	transthorakale Echokardiographie

TVT	tiefe Venenthrombose
vgl.	vergleiche od. vergleich
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung von NYHA und EF	21
Abbildung 2: Diagnosen der EMB.	22
Abbildung 3: Diagnose AM (EMB vs. kMRT).....	24
Abbildung 4: EF-Entwicklung nach Diagnose unterteilt	26
Abbildung 5: EF-Entwicklung nach Therapie/Diagnose unterteilt	27
Abbildung 6: EF-Vergleich (TTE vs. kMRT).....	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: EF-Gruppen.....	17
Tabelle 2: Patient*innenmerkmale.....	20
Tabelle 3: Aufschlüsselung anderer Diagnosen.	23
Tabelle 4: EMB-gestützte Therapie.	25
Tabelle 5: Troponinentwicklung.....	29
Tabelle 6: Komplikationen der EMB.	30

Zusammenfassung in Deutsch

Die Entnahme von Herzmuskelbiopsien (EMB) ist, eine von Leitlinien empfohlene Methode, Herzerkrankungen wie akute Myokarditis (AM) oder inflammatorische Kardiomyopathie (IKM), insbesondere bei schweren Verläufen, zielsicher zu erkennen und in weiterer Folge einer entsprechenden Behandlung zuführen zu können (vgl. Ammirati E. et al., 2018: 1097). Aufgrund der Invasivität der Untersuchung bestehen allerdings auch potenziell lebensbedrohliche Risiken (vgl. Holzmann M. et al., 2008: 1724). Diese Diskrepanz macht die Indikationsstellung der EMB daher im klinischen Alltag schwierig. Aktuell empfehlen die HFA, HFSA und JHFS in ihrem Position Statement von Seferović P.M. et al. (vgl. 2021: 859) bei Verdacht auf Myokarditis und anderen inflammatorischen Erkrankungen des Herzens, nur bei Verläufen mit deutlicher Einschränkung der systolischen Herzfunktion die Durchführung einer EMB. Bei anderen Patient*innen, kann sie auch durchgeführt werden, wenn eine Troponinerhöhung, EKG-Auffälligkeiten oder ein bildgebendes Korrelat vorliegen und keine Erkrankung der Koronararterien nachgewiesen werden konnte (vgl. Caforio A.L. et al., 2013: 2644–2645). Da die Indikationsstellung zur EMB aufgrund oben genannter Problematik in vielen Zentren nach wie vor recht unterschiedlich gehandhabt wird, war das Ziel dieser Diplomarbeit, die Patient*innen mit stattgehabter EMB an unserer Institution hinsichtlich Charakteristika, diagnostischer und therapeutischer Wertigkeit, und Komplikationsrisiko zu untersuchen. Hierzu wurden Daten von 332 Patient*innen, an denen an der Medizinischen Universität Graz eine EMB durchgeführt wurde, retrospektiv analysiert.

Insgesamt konnte durch die EMB bei 79,2% Patient*innen eine Diagnose gestellt werden. Bei 62,7% davon wurden ein AM und/oder IKM diagnostiziert. In der EMB (69%) konnte bei mehr Patient*innen eine AM diagnostiziert werden als in der kMRT (59,2%). Die meisten Diagnosen waren durch die Kombination der beiden Methoden möglich. Bei 43% kam es als direkte Folge der EMB zu einer Änderung der Therapie. Die häufigste EMB-gestützte Therapieänderung war mit 78,2% die Einleitung einer IS-Therapie. Bei Patient*innen mit initialer EF < 40% kam es nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 7,7 Monaten, sowohl bei Patient*innen mit als auch ohne IS-Therapie, zu einer Besserung der Herzfunktion in der TTE-

Kontrolle. Fast alle Gruppen hatten zum Diagnosezeitpunkt erhöhte Troponinwerte, eine signifikante Abnahme im zeitlichen Verlauf konnte einzig in der AM/IKM-Gruppe ohne EMB-gestützte Therapie beobachtet werden. Insgesamt traten bei 5,7% der untersuchten Patient*innen Komplikationen auf, wovon jedoch keine lebensbedrohlich wurde.

Es kann daher aus diesen Daten geschlussfolgert werden, dass die EMB an der Medizinischen Universität Graz mit hoher Sicherheit durchgeführt wird. Bei Patient*innen mit AM und/oder IKM führte die EMB-gestützte Initiierung einer IS-Therapie nicht zu einer besseren Erholung der EF im Vergleich zu Patient*innen ohne IS-Therapie.

Stichwörter: EMB, Myokardbiopsie, Myokarditis, inflammatorische Kardiomyopathie, Immunsuppression

Abstract in English

The sampling of myocardial biopsies (EMB) is a method recommended by guidelines to accurately detect heart diseases such as acute myocarditis (AM) or inflammatory cardiomyopathy (IKM), especially in severe cases, and to enable appropriate treatment (cf. Ammirati E. et al., 2018: 1097). Due to the invasiveness of the examination, however, there are also potentially life-threatening risks (cf. Holzmann M. et al., 2008: 1724). This discrepancy therefore makes the indication of EMB difficult in clinical practice. Currently, in their position statement by Seferović P.M. et al. (cf. 2021: 859), the HFA, HFSA, and JHFS recommend EMB for suspected myocarditis and other inflammatory diseases of the heart only in cases with a severe reduction in systolic heart function. In other patients, it may also be performed if troponin elevation, ECG abnormalities or an imaging correlate are present and no coronary artery disease has been detected (cf. Caforio A.L. et al., 2013: 2644–2645). Since the indication for EMB is still handled quite differently in many centers because of the above-mentioned problems, the aim of this diploma thesis was to examine patients who had undergone EMB at our institution, regarding characteristics, diagnostic and therapeutic value, and risk of complications. For this purpose, data of 332 patients who underwent EMB at the Medical University of Graz were analysed retrospectively.

In total, 79.2% of the patients could be diagnosed by EMB. In 62.7% of these, AM and/or IKM were diagnosed. In EMB (69%), AM could be diagnosed in more patients than in kMRT (59.2%). Most diagnoses could be achieved by combining the two methods. In 43%, a change in therapy was made as a direct result of EMB. The most frequent EMB-assisted therapy change was the initiation of IS therapy (78.2%). In patients with an initial EF < 40%, improvement in cardiac function in TTE control occurred in both patients with and without IS therapy after a median observation period of 7.7 months. Almost all groups had elevated troponin levels at diagnosis; a significant decrease over time was observed only in the AM/IKM group without EMB-assisted therapy. Overall, complications occurred in 5.7% of the patients examined, none of which became life-threatening. Therefore, it can be concluded from these data that EMB is performed with high safety at the Medical University of Graz. In patients with AM and/or IKM, EMB-

assisted initiation of IS therapy did not result in better recovery of EF compared to patients without IS therapy.

Key words: EMB, biopsy, Myocarditis, inflammatory Cardiomyopathy, Immunosuppression

1 Einleitung

Myokardbiopsien (EMB) können in der modernen Medizin vielseitig eingesetzt werden. Die Überwachung von Allograft-Reaktionen nach Herztransplantationen, die Diagnostik und das Therapiemanagement bei akuter Myokarditis (AM), Kardiomyopathie (KM), Amyloidose und anderen Speichererkrankungen sind nur ein Auszug der möglichen Indikationen. Anders als beim Management von Herztransplantationen, wo diese Untersuchung standardmäßig zum Einsatz kommt, bestehen bei der Anwendung zur Diagnostik von KM und AM noch Unsicherheiten (vgl. Bennett M.K. et al., 2013: 676). Grund dafür ist unter anderem die Möglichkeit der nicht invasiven Diagnostik mittels Bildgebung in Form von kardialer Magnetresonanztomographie (kMRT) (vgl. Ammirati E. et al., 2020: 663). Bei der Durchführung einer EMB wird in einem Herzkatheterlabor über das Gefäßsystem bis in den linken oder rechten Ventrikel vorgegangen. Dort werden, fluoroskopisch unterstützt, Proben genommen, welche im Anschluss histologisch, immunhistochemisch und molekularbiologisch untersucht werden. Je nachdem von welcher Stelle des Herzens die Biopsate entnommen werden, sind verschiedene Zugangswege möglich (vgl. Harwani N. et al., 2015: 740).

Durch die Analysen der Proben soll eine exakte Diagnosestellung und somit eine präzise Therapie ermöglicht werden, insbesondere dann, wenn es zum akuten Herzversagen ohne bekannte Ursache kommt. In dieser Patient*innengruppe konnten Bennett M.K. et al. (vgl. 2013: 676) bei 39% der Biopsien eine Diagnose finden. In ihrer Studie konnten sie außerdem zeigen, dass es bei etwa einem Fünftel aller Teilnehmer*innen durch die EMB-Ergebnisse zu einer Änderung in der Therapie kam. Bei Patient*innen mit akut aufgetretenem Herzversagen war es sogar fast ein Drittel (vgl. Bennett M.K. et al., 2013: 678). Die klinische Relevanz und somit der Einfluss der EMB auf weitere Therapieentscheidungen wurde in dieser Studie bei Patient*innen mit rezent aufgetretener kardialer Symptomatik als hoch bezeichnet, die Relevanz bei chronischer Herzinsuffizienz wurde als gering bewertet. Diese Bewertung erfolgte retrospektiv durch Kliniker*innen in Zusammenschau aller Befunde.

Die in dieser Diplomarbeit im Fokus stehenden Diagnosen, AM und IKM, sind in der bisher bestehenden Literatur beziehungsweise Publikationen nicht eindeutig definiert. Je nach Autor werden andere Kriterien herangezogen. Ammirati E. et al. (vgl. 2020: 663-664) in etwa definieren AM als Erkrankung des Herzens mit erst innerhalb des letzten Monats aufgetretener Symptomatik. Eine IKM hingegen impliziert laut dieser Veröffentlichung eine Krankheitsdauer, welche über einen Monat hinaus geht. Zusätzlich muss eine manifeste Änderung der Herzstruktur, wie beispielsweise bei dilatativer Kardiomyopathie (DKM) vorliegen. Lampejo T. et al. (vgl. 2021, 505) hingegen definieren Myokarditis generell als Entzündung des Myokards, unabhängig von der Dauer oder Ätiologie der Erkrankung. Die Unterteilung nach Dauer erfolgt in fulminant (besonders schwerwiegend verlaufend, < 1 Monat), akut (< 1 Monat), subakut (1–3 Monate, weiterhin bestehende Inflammation, allerdings geringer als bei AM) und chronisch (> 3 Monate bestehende Symptomatik). Zusätzlich bezeichnen Lampejo T. et al. Myokarditiden > 1 Monat als IKM. Histopathologisch wird Myokarditis als lokalisierte oder diffuse Infiltration von Entzündungszellen definiert, je nachdem welche Zelltypen im Infiltrat überwiegen, erfolgt dann die weitere Einteilung (z.B. eosinophile Myokarditis, Riesenzellmyokarditis). In dieser Diplomarbeit wird zur Diagnosestellung der Befund der EMB herangezogen. Dieser Befund ergibt sich aus den Analysen der Herzmuskelbiopsate.

Ziel einer EMB ist, neben dem Stellen der richtigen Diagnose, vor allem auch das EMB-gestützte Etablieren einer geeigneten Therapie. Bei erfolgtem Virusnachweis oder bei Amyloidose, aber auch bei anderen Krankheitsbildern, sind mittels EMB-Befund gezielte Therapien möglich (vgl. Bennet M.K., 2013:680). Die häufigste EMB-gestützte Therapieänderung war in der Studie von Bennet M.K. et al. (vgl. 2013: 680), insbesondere bei akut aufgetretener Symptomatik, die Einleitung einer IS-Therapie. Diese ist hauptsächlich bei Riesenzellmyokarditis, Sarkoidose und Autoimmunerkrankungen indiziert (vgl. Lampejo T. et al., 2021: 508 und Olejniczak M. et al., 2020: 1595), aber auch bei IKM ohne Virusnachweis kann ein Einsatz von Immunsuppressiva die Prognose von Patient*innen verbessern (vgl. Merken J. et al., 2018: 1). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich die EF von Patient*innen mit IKM ohne Virusnachweis in der EMB, unter IS-Therapie besser erholt als bei der Vergleichsgruppe ohne IS-Therapie. Außerdem waren in

der IS-Gruppe insgesamt weniger Herztransplantationen als Folge der Schädigung durch die IKM erforderlich. Mögliche immunsuppressive Medikamente, welche hierbei zur Anwendung kommen, sind Azathioprin, Prednisolon und Cyclosporin A. Die häufigste Kombination ist jene von Azathioprin und Prednisolon, bei besonders hohen Entzündungsparametern im Blut wird zusätzlich Cyclosporin A verabreicht. Eine weitere Möglichkeit der EMB-gestützten Therapie ist die gezielte Gabe antiviraler Substanzen wie versuchsweise Telbivudin zur Behandlung von ParvovirusB19-assoziiertes-Myokarditis (vgl. Van Linthout S. et al., 2018: 828).

Im Allgemeinen wird bei AM, im Gegensatz zur IKM, bisher keine IS-Therapie empfohlen (vgl. Mason J.W. et al., 1995: 269). Die AM-Therapie konzentriert sich auf körperliche Schonung und Komplikationsmanagement, insbesondere eine Therapie mittels NSRA wird wegen des schädlichen Effektes bei Herzinsuffizienz nicht empfohlen (vgl. Lampejo T. et al, 2021: 508).

Die Durchführung von Myokardbiopsien birgt auch Risiken. Mögliche Komplikationen sind Verletzungen des Myokards, über das durch die Biopsie vorgesehene Ausmaß hinaus, welche beispielsweise zur Perforation des Herzbeutels mit Perikarderguss beziehungsweise Hämoperikard führen kann. Infolgedessen kann eine Perikardpunktion oder -fensterung erforderlich sein. Aber auch eine Störung der Reizleitung des Herzens und somit das Auslösen von potenziell bedrohlichen Herzrhythmusstörungen kann als Komplikation auftreten. Außerdem besteht das Risiko im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung Blutungen an der Einstichstelle zu verursachen, ebenso wie andere Organe, beispielsweise die Lunge, zu verletzen und somit einen Pneumothorax zu verursachen (vgl. Holzmann et al., 2008: 1723). Holzmann M. et al. (vgl. 2008: 1724–1725) geben die Komplikationsrate mit 0–0,12% (z.B. Perikardtampnade mit der Notwendigkeit einer Perikardiozentese) schwerwiegenden und 0,2–5,5% weniger schwerwiegenden Komplikationen (z.B. geringer Perikarderguss) als sehr gering an. Die Komplikationsrate schwankt jedoch stark je nachdem wie häufig Myokardbiopsien in einem Krankenhaus durchgeführt werden, je erfahrener ein Zentrum ist, desto niedriger ist die Komplikationsrate (vgl. Ammirati E. et al., 2021: 370).

Eine aktuelle Publikation von Ammirati E. et al. (vgl. 2022: 597, 602) streicht die Wertigkeit der EMB bei der Diagnostik von AM und IKM hervor und betont die Einzigartigkeit bei der Unterscheidung verschiedener Arten von AM (z.B. virale Genese). Bei der Indikationsstellung gehen diese Autoren nach der Klinik. Besteht ein Myokarditisverdacht, so wird unter bestimmten Kriterien sofort eine EMB durchgeführt, alternativ erfolgt eine kMRT und erst im weiteren Verlauf bei Verschlechterung des Zustandsbildes oder anderen Zusatzfaktoren (z.B. periphere Eosinophilie, ICI-Therapie) wird eine EMB durchgeführt. Kriterien zur sofortigen Umsetzung einer EMB sind hier hämodynamische Instabilität, höhergradiger AV-Block, oder anhaltende bzw. symptomatische ventrikuläre Tachykardien. Zusätzlich müssen die Symptome innerhalb der letzten vier Wochen aufgetreten sein.

In Zusammenschau des potenziellen Nutzens und des Risikos gilt es abzuwägen ob und unter welchen Voraussetzungen bei Patient*innen mit Verdacht auf AM oder IKM die Durchführung einer EMB sinnvoll ist. Trotz eines niedrigen, aber nicht vernachlässigbaren Risikos einer Komplikation im Rahmen der EMB-Entnahme und trotz Leitlinienempfehlung erfolgt die Indikationsstellung an vielen Zentren immer noch recht unterschiedlich. In dieser Diplomarbeit wurde daher die Anwendung der EMB bei der Diagnostik von Herzerkrankungen und die Bedeutung von EMB-assistierten Therapieentscheidungen an der Medizinischen Universität Graz untersucht. Patient*innen, die zwischen 2010 und 2019 eine EMB-Entnahme erhalten haben, wurden hinsichtlich Patient*innencharakteristika, Herzfunktion und einzelner Laborparameter (z.B. Troponin) in Zusammenschau mit EMB- und kMRT-Befunden sowie EMB-assistierten Therapien im zeitlichen Verlauf analysiert. Zusätzlich erfolgte eine Analyse der Komplikationen, um einen Überblick über Nutzen und Risiken der EMB an diesem Zentrum zu ermöglichen und die Wertigkeit der Biopsien bei den oben genannten Krankheitsbildern beurteilen zu können.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patient*innenauswahl

Das in der Studie ausgewählte Kollektiv stellt alle Patient*innen dar, an denen im Zeitraum von 06/2010 bis 11/2019 an der Medizinischen Universität Graz mindestens eine EMB durchgeführt wurde. Dabei handelt es sich um 346 Teilnehmer*innen, die retrospektiv analysiert wurden. 14 Personen mussten im weiteren Verlauf ausgeschlossen werden. Neun davon, weil kein Befund der EMB vorlag, drei waren HTX- Patient*innen, bei einer weiteren Person waren die Biopsate nicht auswertbar. Eine Patientin hatte als Begleiterkrankung eine massive Rhabdomyolyse und würde somit die Ergebnisse verzerren. Alle Daten wurden retrospektiv und bei vorliegendem gültigem Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nummer: 32-013 ex 19/20) erhoben.

2.2 Patient*innengruppen

Aufgrund der im Einleitungsteil beschriebenen Unschärfe bei der Differenzierung zwischen den Diagnosen AM und IKM, werden in dieser Studie die Patienten in vier Gruppen unterteilt (Alle, AM, IKM, AM/IKM). In der AM/IKM-Gruppe werden dabei jene zusammengefasst, bei denen entweder eine AM, eine IKM oder beides diagnostiziert worden ist.

2.3 Diagnostische Methoden

Die Diagnostik der Studie setzt sich aus EMB, Echokardiographie, kMRT und Laborparametern zusammen. Die EMB fand unter Überwachung der Patient*innen mittels EKG-, Blutdruck- und Pulsmonitoring im Herzkatheterlabor der klinischen Abteilung für Kardiologie statt. Dabei wurde mittels Herzkatheter, über die Vena femoralis, in den rechten Ventrikel eingegangen und es wurden jeweils mindestens fünf Proben aus dem interventrikulären Septum entnommen. Die weitere histopathologische und molekularbiologische Untersuchung der Biopsate fand an der Charité in Berlin statt.

Die kMRT, vor Durchführung der EMB, fand bei 180 Personen statt. Dabei wurden mittels 1,5-T- oder 3,0-T-MRT-Scannern Bilder nach internationalen Standards angefertigt, unter anderem T1- und T2-Sequenzen, sowie Late-Gadolinium-

Enhancement- und Echtzeit-MRT-Aufnahmen (vgl. Friedrich M.G. et al., 2009: 1477–1486; Lurz P. et al., 2016: 1800–1810). In der Diplomarbeit wurden insbesondere die EF, das Late Enhancement und die Diagnose des radiologischen Befundes verwendet.

Die Echokardiographie wurde initial bei 318 Personen absolviert. Dabei kam die transthorakale Methode mit apikalen und parasternalen Langachsen- und Kurzachsenschnitten zum Einsatz. Unterstützend wurden die Doppler- und Duplexsonographie angewendet. Zur Bestimmung der EF kam die biplane Methode von Simpson zum Einsatz. Die EF wurde zur besseren Veranschaulichung in vier Untergruppen wie in Tabelle 1 unterteilt.

Tabelle 1: EF-Gruppen

Gruppe	EF
1	≥ 50%
2	40–49%
3	25–39%
4	< 25%

Zur Überwachung des Herzmuskelschadens wurden Troponinwerte ausgewertet. Diese waren zum Biopsiezeitpunkt bei insgesamt 307 Personen vorliegend. Die Nachuntersuchungen der Patient*innen beinhalteten eine erneute Blutabnahme und Bestimmung von Troponin (n=101), sowie die Durchführung einer Echokardiographie mit Bestimmung der EF (n=186). Der Nachsorgezeitpunkt für die TTE war im Mittel bei 7,7 Monaten [7,1;8,2].

2.4 Komplikationen

Alle Komplikationen in Assoziation mit der EMB wurden erhoben. Bei jedem* jeder Patient*in wurde standardisiert nach der Untersuchung eine TTE zum Ausschluss eines Perikardergusses durchgeführt. Alle Komplikationen werden von Holzmann M. et al. (vgl. 2008: 1723) in schwerwiegende und weniger schwerwiegende Komplikationen unterteilt. Schwerwiegende Komplikationen sind dabei der Tod, die Notwendigkeit von Notfalloperationen am Herzen, erweiterte kardiopulmonale Lebenserhaltungsmaßnahmen oder Perikardpunktionen bei Herzbeutel-tamponade, dauerhafter AV-Block dritten Grades, welcher eine permanente

Schrittmacherversorgung erfordert, Hämothorax und Pneumothorax. Als weniger schwerwiegend werden Perikardergüsse ohne die Notwendigkeit einer Perikardpunktion und vorübergehende oder milde Herzrhythmusstörungen wie beispielweise selbstlimitierendes oder durch Kardioversion beendbares Vorhofflimmern angesehen. Andere Komplikationen, welche im Rahmen der Diplomarbeit aufgetreten sind, werden nach den Gesichtspunkten von Holzmann M. et al. zugeordnet.

2.5 Statistische Analyse

Die Daten werden grundsätzlich als Mittelwerte und Standardfehler angegeben. Teilweise wird in geeigneten Fällen das 95%-Konfidenzintervall angegeben. Bei zeitlichen Verlaufsparemtern wird die Signifikanz mittels gepaarten t-Tests überprüft. Ein Ergebnis wird bei einem p-Wert $<0,05$ als signifikant bewertet und mittels * in den Diagrammen gekennzeichnet. Alle Analysen wurden mittels Microsoft Excel durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Kollektiv

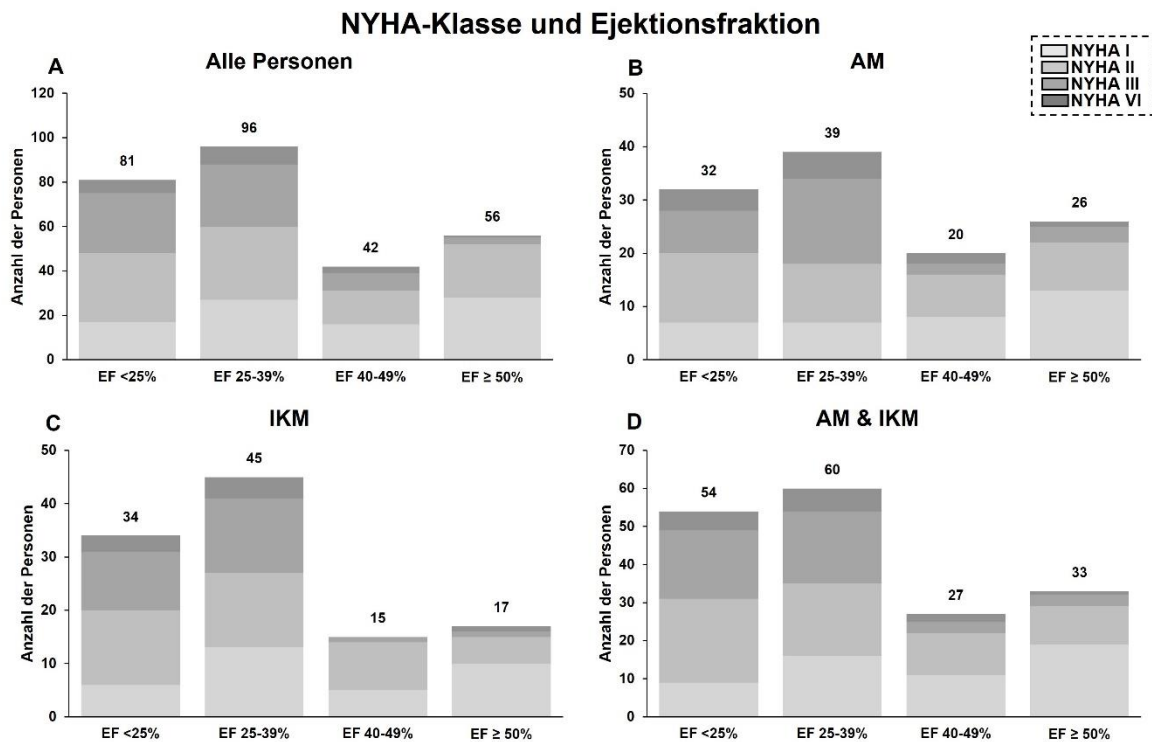
In der Studie wurden aus einer Gruppe von 346 Patient*innen, 332 Personen eingeschlossen. Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, handelt es sich bei der Gruppe um insgesamt 76 Frauen und 256 Männer. Der Mittelwert des Alters ist 49,2 Jahre [47,6;50,9]. Bei 32,2% der Patient*innen liegt der BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m² und somit im Normbereich laut der Einteilung der WHO. Ein BMI < 18,5 kg/m² gilt als untergewichtig, in dieser Gruppe liegen 1,2% der Patient*innen. Alle Werte über 24,9 kg/m² gelten laut dieser Klassifikation als übergewichtig (25–29,9 kg/m²), Adipositas Grad 1 (30–34,9 kg/m², Adipositas Grad 2 (35–39,5 kg/m²) und Adipositas Grad 3 (> 40 kg/m²). Hier sind 34,6% übergewichtig, 16,6% haben eine Adipositas Grad 1 und 5,1% eine Adipositas Grad 2. Die Einteilung der Dyspnoe erfolgte mittels NYHA-Klassifikation, dabei gelten Personen mit einer Herzinsuffizienz ohne Dyspnoesyndromatik bei normaler körperlicher Aktivität als NYHA 1, Patient*innen der NYHA-Klasse 2 bekommen durch normale körperliche Aktivität Atembeschwerden, jene der NYHA-Klasse 3 sind im Ruhezustand beschwerdefrei haben aber bereits bei geringer Aktivität Dyspnoe und jene in NYHA-Klasse 4 haben bereits in Ruhe Symptome. Bei der Studienpopulation sind 31,9% aus der NYHA-Klasse 1 oder ohne Herzinsuffizienz, 33,1% gelten als NYHA 2, 22,6% als NYHA 3 und 6% der Patient*innen sind in NYHA-Klasse 4. Die EF der Patient*innen wird in 4 Gruppen unterteilt. Die Gruppen sind dabei: ≥ 50%, 49–40%, 39–25%, < 25%. 18,4% der Proband*innen haben eine EF ≥ 50%, 14,2% liegen zwischen 49–40%, 31% bei 39–25% EF und 25,6% unter 25% EF. 63,6% des Gesamtkollektivs präsentierte sich mit Müdigkeit, 38,6% hatten einen akuten oder kurze Zeit davor bestehenden Infekt, bei 22,6% bestanden periphere Ödeme, 14,2% hatten thorakale Schmerzen und 6,6% Fieber > 38°C. 18,1% der Patient*innen hatten keines der oben genannten Symptome. Tabelle 2 zeigt außerdem die Patient*innenmerkmale nach Untergruppen aufgeschlüsselt, diese Gruppen sind AM, IKM und AM und/oder IKM. Die Werte der Merkmale sind dabei in allen Gruppen sehr ähnlich, die Details können der Tabelle entnommen werden.

Tabelle 2: Patient*innenmerkmale nach Diagnosegruppen aufgeteilt.

Parameter	Alle Teilnehmer*innen (n=332)	AM (n=143)	IKM (n=152)	AM/IKM (n=208)
Geschlecht				
Männer, n (%)	255 (76,8)	104 (72,7)	113 (74,3)	155 (74,5)
Frauen, n (%)	77 (23,2)	39 (27,2)	39 (25,7)	53 (25,5)
Alter in Jahren				
Mittelwert	49,2	49	50,7	49
KI (95%)	[47,6;50,9]	[44,6;64,9]	[48,5;53,0]	[47,1;51,1]
BMI (kg/m²), n (%)				
< 18,5	4 (1,2)	1 (0,7)	3 (2)	3 (1,4)
18,5–24,9	107 (32,2)	47 (32,9)	43 (28,3)	63 (30,3)
25–29,9	115 (34,6)	50 (35)	55 (36,2)	74 (35,6)
30–34,9	55 (16,6)	23 (16,1)	22 (14,5)	34 (16,3)
35–39,9	31 (9,3)	15 (10,5)	17 (11,2)	21 (10,1)
> 40	17 (5,1)	6 (4,2)	10 (6,6)	11 (5,3)
n.a.	3 (0,9)	1 (0,7)	2 (1,3)	2 (1)
Dyspnoe, n (%)				
Keine od. NYHA I	106 (31,9)	44 (30,8)	49 (32,2)	67 (32,2)
NYHA II	110 (33,1)	43 (30,1)	47 (30,9)	64 (30,8)
NYHA III	75 (22,6)	30 (21)	36 (23,7)	46 (22,1)
NYHA IV	20 (6)	12 (8,4)	9 (5,9)	15 (7,2)
n.a.	21 (6,3)	14 (9,8)	11 (7,2)	16 (7,7)
EF (%), n (%)				
≥ 50	61 (18,4)	35 (24,5)	22 (14,5)	35 (16,8)
40–49	47 (14,2)	43 (30,1)	21 (13,8)	32 (15,4)
39–25	103 (31)	24 (16,8)	52 (34,2)	64 (30,8)
< 25	85 (25,6)	28 (19,6)	44 (28,9)	57 (27,4)
n.a.	36 (10,8)	13 (9,1)	13 (8,6)	20 (9,6)
Müdigkeit, n (%)				
Müdigkeit, n (%)	212 (63,6)	94 (65,7)	101 (66,5)	138 (66,3)
Akuter oder vorausgegangener Infekt, n (%)				
Periphere Ödeme, n (%)	75 (22,6)	28 (19,6)	36 (23,7)	44 (21,2)
Brustschmerzen, n (%)	47 (14,2)	20 (14)	25 (16,4)	30 (14,4)
Fieber (> 38°C), n (%)	22 (6,6)	11 (7,7)	6 (3,9)	12 (5,8)
Keine Symptome, n (%)	60 (18,1)	24 (16,8)	28 (18,4)	29 (13,9)

In Abbildung 1 werden die einzelnen EF-Gruppen nach NYHA unterteilt dargestellt. In allen EF-Gruppen befinden sich Patient*innen aller NYHA-Gruppen. Insbesondere gibt es in der Gruppe mit EF $\geq 50\%$ auch Patient*innen der NYHA-Gruppe 4, also mit erhaltener EF, und in der EF-Gruppe $< 25\%$ befinden sich Proband*innen mit NYHA 1, also ohne Dyspnoesymptomatik. Die Zuteilungen sind in allen Diagnosegruppen ähnlich, die Details können aus Abbildung 1 entnommen werden.

Abbildung 1: Darstellung von der EF-Gruppen nach NYHA-Gruppen (verschiedene Graustufen) und Diagnose unterteilt. Alle Personen, n=275 (A); AM-Patient*innen, n=117 (B); IKM-Patient*innen, n=111 (C), AM und/oder IKM-Patient*innen, n=174 (D).



3.2 Diagnosen

Bei 332 Patient*innen wurden insgesamt 26 verschiedene Diagnosen mittels EMB gestellt. Dabei hatten viele der Patient*innen Mehrfachdiagnosen. Beispielsweise wurden bei 87 Patient*innen sowohl eine AM als auch eine IKM diagnostiziert. Insgesamt waren die häufigsten Diagnosen mit 45,8% IKM, gefolgt von 43,1% AM und 36,4% Borderlinemyokarditis. Seltene Diagnosen waren mit 19% Amyloidose und 10% idiopathische DKM, gefolgt von 5% Riesenzellmyokarditis und 2% eosinophile Myokarditis. Bei 69 Teilnehmer*innen konnte mittels EMB keine Diagnose gestellt werden, das entspricht 20,8%. Eine übersichtliche Darstellung erfolgt in Abbildung 2. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, wurden bei 8,4% Erythroviren, bei jeweils 0,6% wurden Humane Herpesviren Typ 6 (HHV6) oder Coxsackie-B-Viren in den Biopsaten nachgewiesen. In Tabelle 3 werden weitere seltene Diagnosen angegeben.

Abbildung 2: Diagnosen der EMB inkl. Mehrfachdiagnosen, n=332.

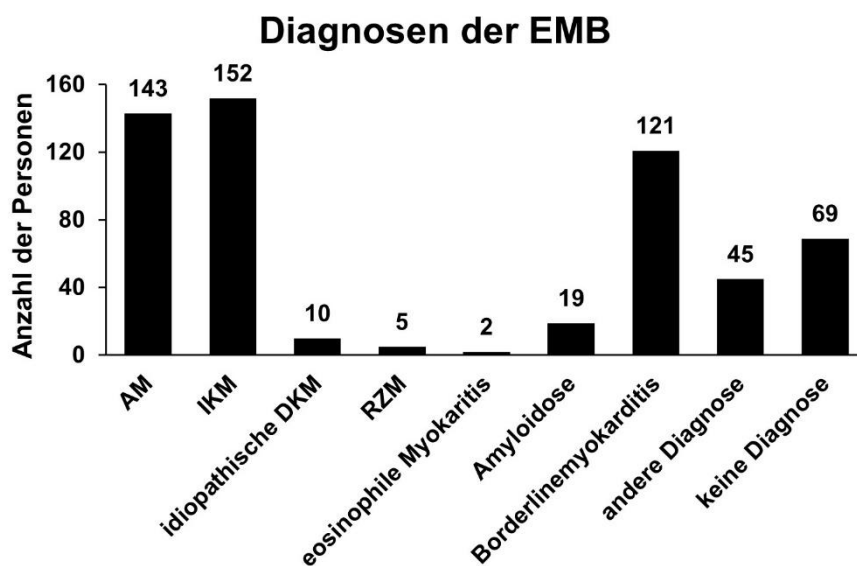


Tabelle 3: Aufschlüsselung anderer Diagnosen, n=45.

	Anzahl in Personen
Erythrovirus B19	
Erythrovirus-assoziierte Myokarditis	2
Erythrovirusreaktivierung ohne Begleitentzündung	12
Erythrovirusreaktivierung mit geringer Begleitentzündung	3
Erythrovirusreaktivierung mit Begleitentzündung	6
Borderlinemyokarditis mit Erythrovirusreaktivierung	2
Erythrovirus-assoziierte Herzmuskelerkrankung	3
HHV6	
HHV6-Infektion	1
Chromosomal-inkludierte HHV6-Infektion	1
Coxsackievirus B3	
Coxsackievirus B3 assoziierte KM ohne Begleitentzündung	1
Coxsackievirus B3-Infektion	1
Fokal entzündliche KM	2
Grenzwertige intramyokardiale Inflammation	1
Kardiale Sarkoidose	2
Mastozytose	1
Postentzündliche KM	3
Kardiomyopathie	1
ICI-assoziierte Myokarditis	1
Tauglichkeit für NTX ist gegeben.	1
Ischämische KM	1
Gesamt	45

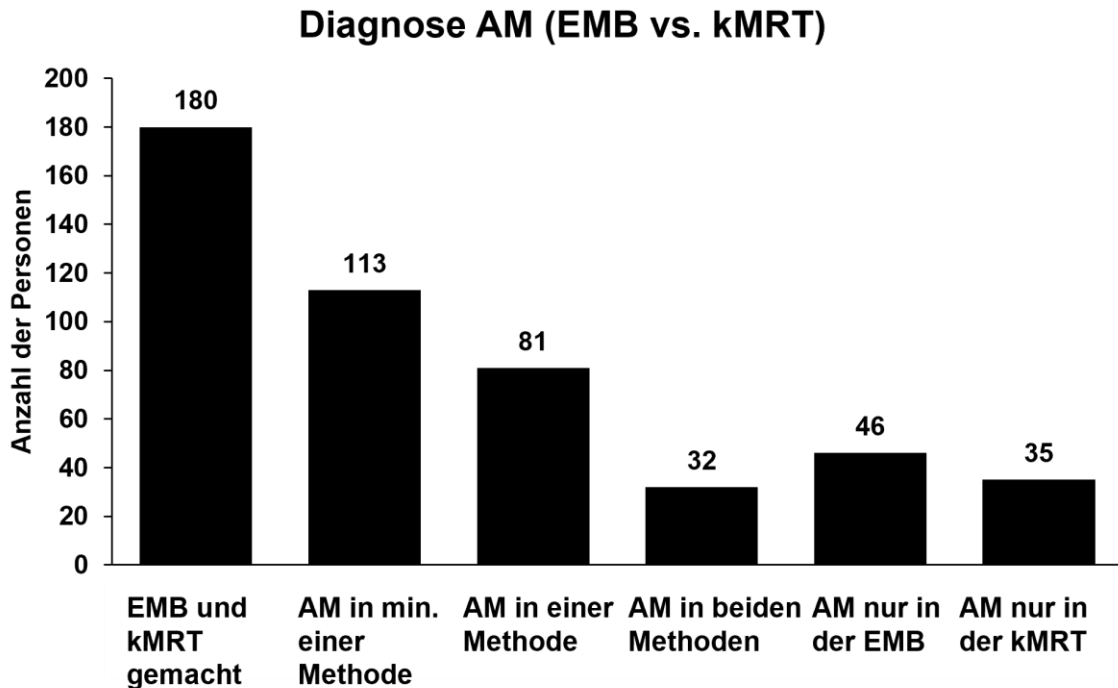
3.3 Vergleich Diagnose AM aus EMB und kMRT

Bei 180 Patient*innen wurden sowohl die EMB als auch eine kMRT-Untersuchung im gleichen Zeitraum durchgeführt. Dabei zeigte sich bei 113 Personen eine AM.

Bei 81 Patient*innen lag eine AM bei ausschließlich einer Methode vor. Hiervon konnte die AM bei 46 Personen mittels EMB und bei 35 Personen mittels kMRT diagnostiziert werden. Bei 32 Personen wurde die Diagnose bei beiden Methoden gestellt. Bei 67 Patient*innen führte weder die EMB noch die kMRT zum Resultat AM.

Somit ergeben sich insgesamt Diagnosezahlen von 78 Fällen in der EMB und 67 Fällen in der kMRT (jeweils inklusive der 32 Personen, bei denen die Diagnose in beiden Methoden gestellt wurde). Bei 99 Personen waren die Ergebnisse der kMRT und der EMB ident. Die Veranschaulichung der Zahlen erfolgt in Abbildung 3.

Abbildung 3: Anzahl der Patient*innen mit Diagnose AM nach diagnostischer Methode aufgeteilt (EMB vs. kMRT)



3.4 Auswirkung der Diagnose aus der EMB auf die Therapie

Bei 142 Patient*innen, das sind 43%, kam es als Konsequenz des EMB-Ergebnisses zu einer Therapieänderung. Die häufigste Konsequenz, mit 111 Betroffenen (78,2%), war dabei der Beginn einer immunsuppressiven Therapie. Zur Anwendung kamen dabei Ciclosporin A, Azathioprin und Kortikosteroide. Die verschiedenen Medikamentenkombinationen können aus Tabelle 4 entnommen werden. Die dominierende Variante war dabei in allen Untergruppen eine Kombination aus Kortikosteroiden und Azathioprin. In den Gruppe AM, IKM und AM/IKM erhielten besonders viele Patient*innen (87–91%) eine IS-Therapie, das sind ca. 10% mehr als beim Gesamtkollektiv.

Bei insgesamt 34 Patient*innen wurde eine andere Therapieänderung, außer IS-Therapie, nach der EMB vorgenommen. Bei einem Erregernachweis (siehe Tabelle 3) konnten spezifische Präparate verordnet werden. So wurde zur Behandlung von Erythroviren, Telbivudin, bei CoxsackieB3-Infektionen, Interferon-Beta und bei HHV6-Viren, Valciclovir oder Valganciclovir verabreicht. Bei

Amyloidose konnte je nach Form eine Therapie mittels Tafamidis, Bortezomib oder grünem Tee etabliert werden.

Bei drei Patient*innen erfolgte sowohl eine IS-Therapie als auch eine weitere andere EMB-gestützte Therapieänderung, wodurch sich die Differenz zwischen der Patient*innenzahl n und der Anzahl der Therapien ergibt.

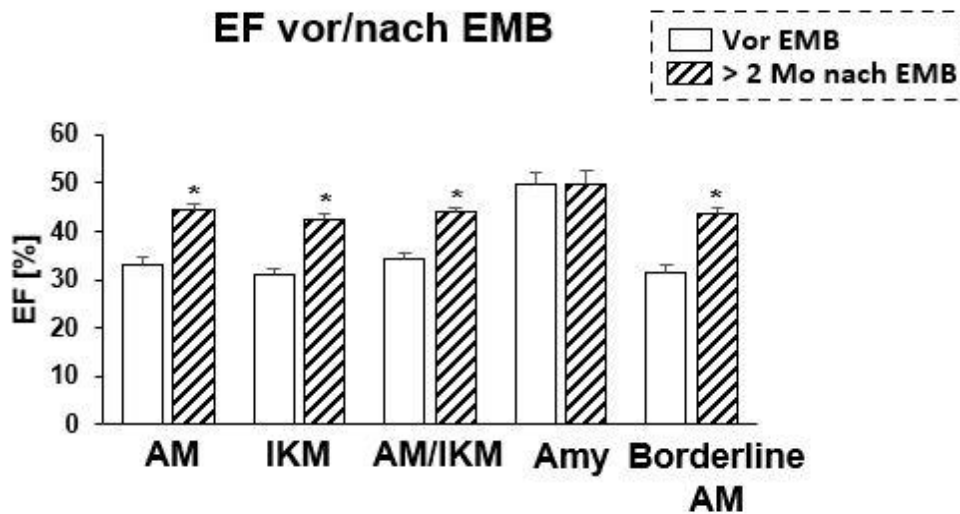
Tabelle 4: EMB-gestützte Therapie nach Diagnosegruppen aufgeteilt.

Medikament	Alle Personen (n=142)	AM (n=88)	IKM (n=89)	AM/IKM (n=123)
IS-Therapie, n (%)	111 (78,2)	76 (86,4)	81 (91)	107 (87)
Kortikosteroide, n (% der IS)	103 (92,8)	73 (96,1)	75 (92,6)	100 (81,3)
Azathioprin, n (% der IS)	97 (87,4)	69 (91)	73 (90,1)	97 (78,9)
Ciclosporin A, n (% der IS)	6 (5,4)	6 (8)	2 (2,5)	6 (4,9)
Kortikosteroide + Azathioprin, n (% der IS)	96 (86,5)	68 (89,5)	72 (88,9)	92 (74,8)
Kortikosteroide + Ciclosporin A, n (% der IS)	5 (4,5)	5 (6,6)	1 (1,2)	4 (3,3)
Azathioprin + Ciclosporin A, n (% der IS)	1 (0,9)	1 (1,3)	1 (1,2)	1 (0,8)
Kortikosteroide + Azathioprin + Ciclosporin A, n (% der IS)	1 (0,9)	1 (1,3)	1 (1,2)	1 (0,8)
Telbivudin, n (%)	19 (13,4)	9 (10,2)	8 (9)	13 (10,6)
Bortezomib, n (%)	1 (0,7)	-	-	-
Interferon Beta, n (%)	2 (1,4)	1 (1,1)	2 (2,2)	2 (1,6)
Valganciclovir, n (%)	2 (1,4)	1 (1,1)	-	1 (0,8)
Grüner Tee, n (%)	1 (0,7)	-	-	-
Immunglobuline, n (%)	1 (0,7)	1 (1,1)	-	1 (0,8)
Antiphlogistische Therapie, n (%)	1 (0,7)	1 (1,1)	-	1 (0,8)
Valciclovir, n (%)	1 (0,7)	1 (1,1)	-	1 (0,8)
Tafamidis, n (%)	6 (4,2)	-	-	-

3.5 Entwicklung der EF im zeitlichen Verlauf

Insgesamt sieht man im zeitlichen Verlauf, bei einem mittleren Nachsorgezeitpunkt von 7,7 Monaten [7,1;8,2], aber jedenfalls mehr als 2 Monate nach der EMB, einen signifikanten Anstieg der EF. Wie man aus der Abbildung 4 entnehmen kann, spiegelte sich dieser Trend bei den Diagnosen AM, IKM und AM/IKM wider, außerdem bei der Diagnose Borderlinemyokarditis. Einzig bei den Patient*innen mit der Diagnose Amyloidose (n=9) gab es keinen Anstieg der EF.

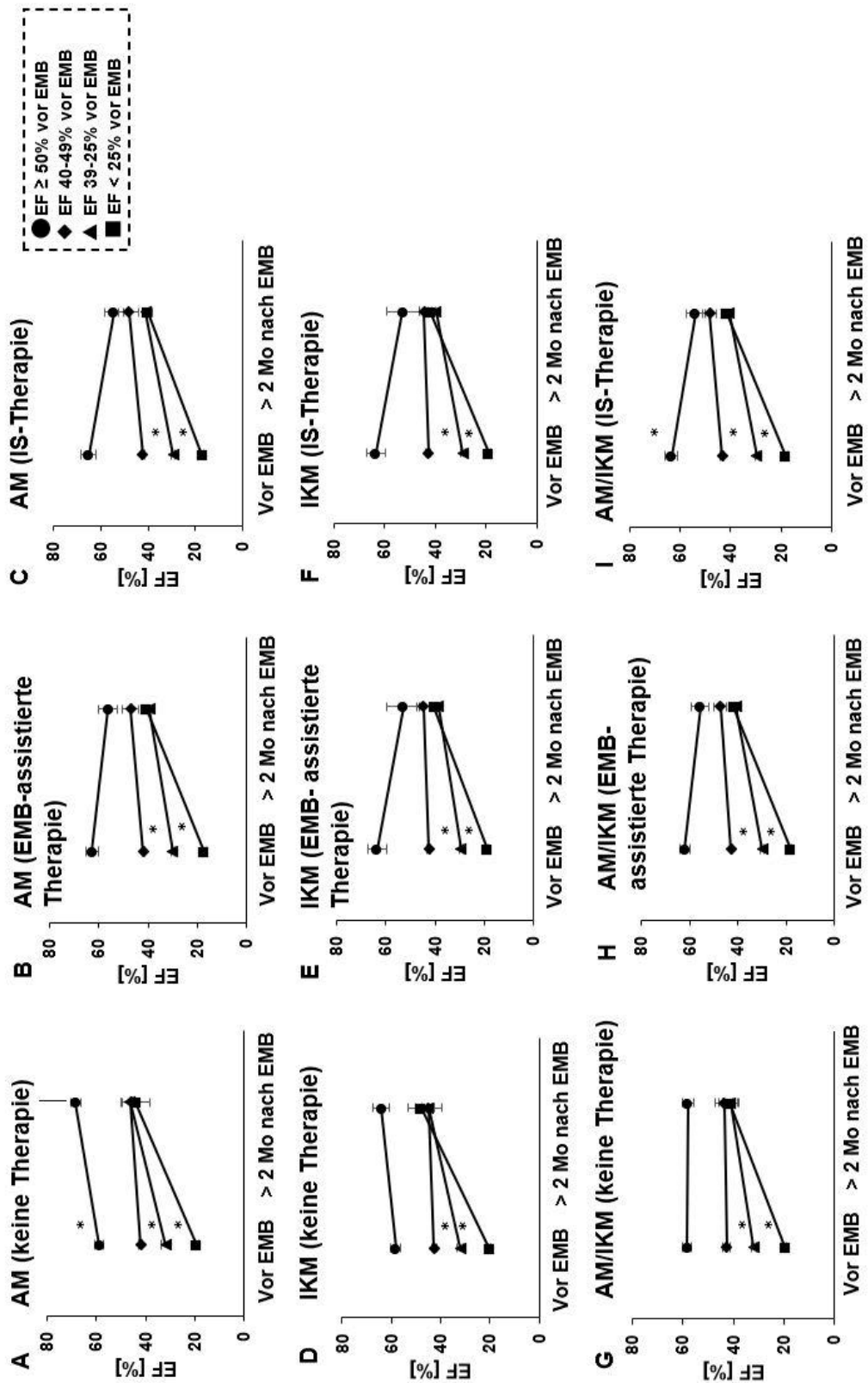
Abbildung 4: EF vor/nach EMB, AM n= 83, IKM n=88 AM/IKM n=119, Amy n=9, Borderline AM n=72, * p<0,05 im Vgl. zu vor der EMB.



Im Rahmen der Studie wurde die Entwicklung der EF, neben der Einteilung nach Diagnosegruppen, auch in Therapiegruppen unterteilt, betrachtet. Diese Einteilung und die EF-Entwicklung der so entstandenen Gruppen, wird in Abbildung 5 veranschaulicht.

Bei den AM-Patient*innen fand unabhängig davon, ob keine EMB-assistierte Therapie, eine EMB-assistierte Therapie oder eine IS-Therapie erfolgt war, ein signifikanter Anstieg der EF in den EF-Gruppen < 40% statt. Ein ebenso signifikanter Anstieg konnte bei AM-Patient*innen mit einer EF \geq 50% und ohne EMB-assistierte Therapie beobachtet werden. Bei der Nachsorge der AM-Gruppen mit einer EF \geq 40 %, welche eine EMB-assistierte Therapie oder eine IS-Therapie erhalten hatten, konnte keine signifikante EF-Dynamik beobachtet werden. Bei der Entwicklung der EF der IKM-Patient*innen < 40% ist, äquivalent zu jenen der AM-Patient*innen, ein signifikanter Anstieg zu beobachten. Im Unterschied zur Diagnose AM, konnte allerdings bei der Diagnose IKM in keiner der EF-Gruppen \geq 40 % eine signifikante Veränderung der EF gezeigt werden. Die Gruppe mit AM und/oder IKM entwickelte ebenso mit allen Therapien einen signifikanten Anstieg der EF bei einem Ausgangswert < 40%. Bei den AM/IKM-Patient*innen mit einer EF \geq 40% gab es keine signifikanten Veränderungen der EF. Die einzige Ausnahme sind dabei jene Personen, welche in der Gruppe AM/IKM waren, zu Beginn eine EF \geq 50% hatten und welche eine IS-Therapie erhalten hatten, bei diesen Proband*innen konnte eine signifikante Abnahme der EF gezeigt werden.

Abbildung 5: EF-Entwicklung vor EMB im vgl. zu > 2 Monaten danach, Einteilung der EF laut EF vor Biopsie, EF-Gruppen laut Legende; A-C: Diagnose AM, D-F: Diagnose IKM, G-I: Diagnose AM und/oder IKM; A,D,G= ohne EMB-assistierte Therapie, B,E,F= mit EMB-assistierter Therapie, C,F,I= mit EMB-assistierter IS-Therapie; n (A)=48, n(B)=81, n(C)=70, n(D)=54, n(E)=84, n(F)=76, n(G)=74, n(H)=114, n(I)=99; * p<0,05 im Vgl. zu vor der EMB.



3.6 Entwicklung des Troponins im zeitlichen Verlauf

Der Troponinwert wurde bei der initialen Vorstellung und bei der Nachsorge der Patient*innen bestimmt. Der Nachsorgezeitpunkt war im Mittel bei 6,8 Monaten [6,6;7,1], jedoch in jedem Fall mehr als 2 Monate nach der EMB. Die Analyse der Ergebnisse erfolgte nach Diagnosen (AM, IKM und AM/IKM) und EF ($\geq 50\%$, 49–40%, 39–25% und $< 25\%$) getrennt. Außerdem wurden die Patient*innen unterteilt je nachdem ob sie eine EMB-assistierte Therapie erhalten hatten oder nicht.

Initial waren die Troponinmittelwerte in allen Diagnose- und EF-Gruppen über der Norm von 0,1 ng/l und gelten somit als erhöht. Im zeitlichen Verlauf konnte bei kaum einer Gruppe eine signifikante Entwicklung beobachtet werden.

Die einzigen drei Gruppen mit einer signifikanten Veränderung waren:

- jene Patient*innen mit der Diagnose IKM, einer EF $\geq 50\%$, ohne EMB-assistierte Therapie,
- jene mit der Diagnose AM/IKM, alle EF-Gruppen gemeinsam, ohne EMB-assistierte Therapie
- und jene mit der Diagnose AM/IKM, einer EF $\geq 50\%$ und ebenfalls ohne EMB-assistierte Therapie.

In allen drei signifikanten Gruppen konnte eine Abnahme der EF gezeigt werden. Diese Gruppen sind in Tabelle 5 mittels * gekennzeichnet.

Tabelle 5: Troponinentwicklung, Einteilung nach Diagnose, EF und EMB-assistierter Therapie; Troponin in ng/l, Mittelwerte \pm Standardfehler, * $p < 0,05$ im Vgl. zu vor der EMB.

	EMB-assistierte Therapie	Anzahl der Personen	Troponin vor EMB [ng/l]	Troponin bei Nachsorge [ng/l]
AM	ja	79	351 \pm 139	175 \pm 88
	nein	47	615 \pm 186	19 \pm 6
EF \geq 50%	ja	11	712 \pm 328	551 \pm 410
EF \geq 50%	nein	15	1267 \pm 383	15 \pm 5
EF 40-49%	ja	14	1122 \pm 818	299 \pm 410
EF 40-49%	nein	10	845 \pm 673	41 \pm 22
EF 25-39%	ja	30	46 \pm 13	43 \pm 23
EF 25-39%	nein	12	32 \pm 290	12 \pm 4
EF < 25%	ja	24	218 \pm 158	25 \pm 6
EF < 25%	nein	10	28 \pm 6	14 \pm 9
IKM	ja	83	83 \pm 20	94 \pm 43
	nein	51	291 \pm 91	23 \pm 7
EF \geq 50%	ja	7	280 \pm 120	129 \pm 118
EF \geq 50%	nein	14	881 \pm 294	32 \pm 18 *
EF 40-49%	ja	12	145 \pm 114	302 \pm 246
EF 40-49%	nein	8	291 \pm 269	38 \pm 24
EF 25-39%	ja	30	32 \pm 9	40 \pm 24
EF 25-39%	nein	20	28 \pm 8	8 \pm 2
EF < 25%	ja	34	56 \pm 14	44 \pm 20
EF < 25%	nein	9	111 \pm 93	24 \pm 19
AM/IKM	ja	111	276 \pm 99	133 \pm 62
	nein	70	483 \pm 130	21 \pm 6 *
EF \geq 50%	ja	14	643 \pm 260	371 \pm 279
EF \geq 50%	nein	20	1050 \pm 300	32 \pm 18 *
EF 40-49%	ja	18	916 \pm 617	259 \pm 212
EF 40-49%	nein	13	819 \pm 530	30 \pm 14
EF 25-39%	ja	39	39 \pm 10	37 \pm 19
EF 25-39%	nein	22	186 \pm 158	8 \pm 2
EF < 25%	ja	40	146 \pm 94	42 \pm 18
EF < 25%	nein	15	80 \pm 55	18 \pm 8

3.7 Komplikationen

Insgesamt traten bei 19 Patient*innen Komplikationen auf, das sind 5,7%. Bei einem Patienten kam es in Folge der Punktion zu Dyspnoe und Schwindel. In Summe ergab sich eine Anzahl von 20 Komplikationen. Davon ist laut der oben erwähnten Einteilung keine als schwerwiegend zu werten; alle Vorfälle sind als weniger schwerwiegend anzusehen. Überdies kam keine/keiner der Patient*innen als Folge der EMB zum Tod.

Bei neun Patient*innen zeigte sich in der standardisiert nach der EMB durchgeführten TTE ein nicht punktionswürdiger Perikarderguss. Drei Teilnehmer*innen entwickelten Dyspnoe, zwei Personen entwickelten eine Bradykardie, jeweils eine/einer hatte Übelkeit, Schwindel, leichte Arrhythmien, ein lokales Hämatom oder eine allergische Reaktion auf das applizierte Kontrastmittel. Eine übersichtliche Aufstellung der Komplikationen kann der Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6: Komplikationen der EMB.

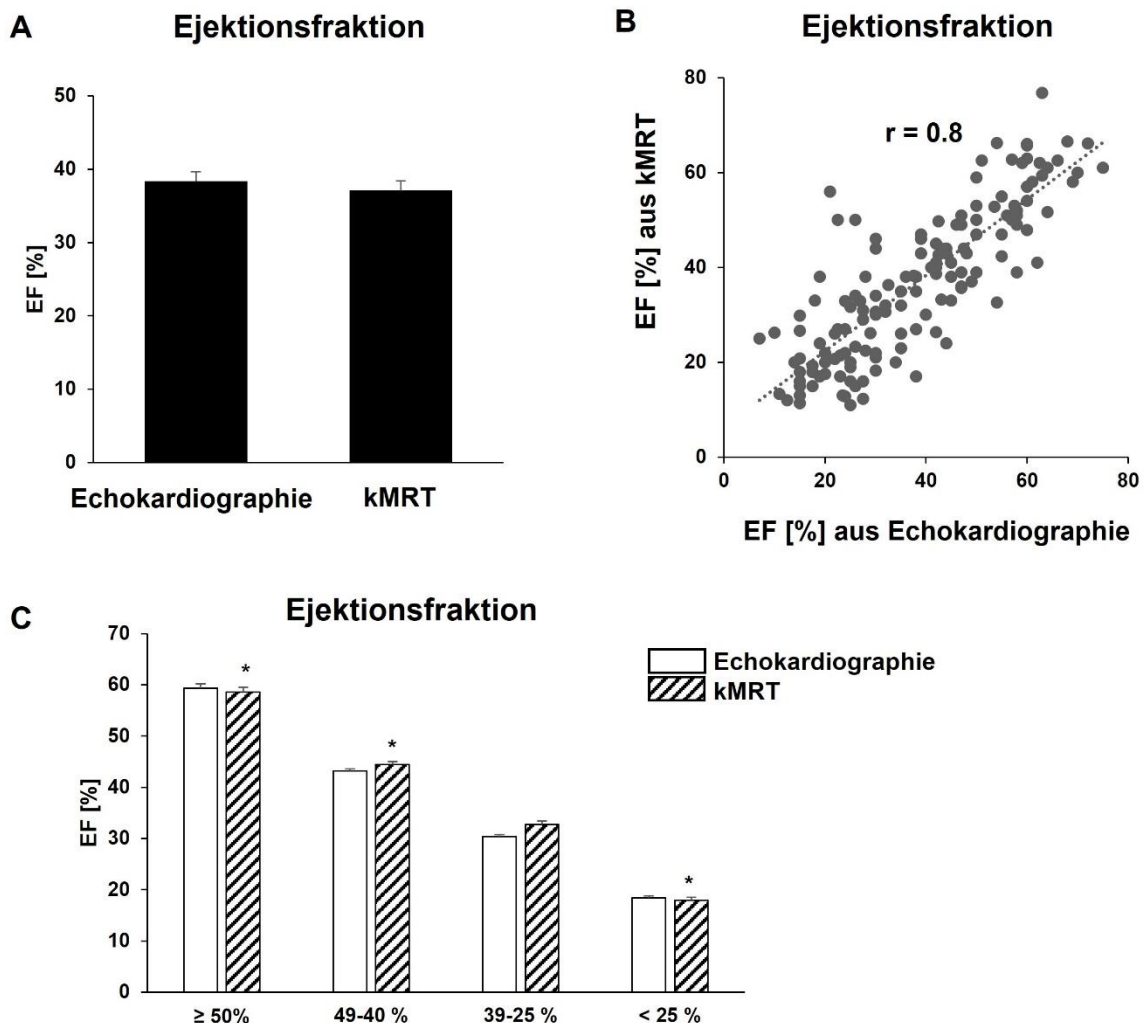
	Anzahl der Personen
Komplikationen, n (%)	19 (5,7)
Schwerwiegende Komplikationen, n (%)	0
Perikardtamponade mit Perikardpunktion	0
Pneumothorax	0
Hämothorax	0
Death	0
Notfallsoperation am Herzen	0
Erweiterte kardiopulmonale Lebenserhaltungmaßnahmen	0
Dauerhafter AV-Block III	0
Weniger schwerwiegende Komplikationen, n (%)	19 (5,7)
Perikarderguss ohne Perikardpunktion	9 (2,7)
Übelkeit	1 (0,3)
Dyspnoe	3 (0,9)
Schwindel	1 (0,3)
Leichte Arrhythmie	1 (0,3)
Hypotonie	2 (0,6)
Bradykardie	1 (0,3)
Kontrastmittelallergie	1 (0,3)
Lokales Hämatom	1 (0,3)

3.8 Vergleich EF aus kMRT und TTE

Zum Zeitpunkt unmittelbar vor der EMB lag bei insgesamt 173 Patient*innen ein Messwert der EF von sowohl Echokardiographie als auch kMRT vor. Diese Werte wurden direkt miteinander verglichen, um zu überprüfen, ob ein signifikanter Unterschied bei den EF-Werten je nach Methode bestand.

Aus Abbildung 6 geht hervor, dass insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen den Messungen bestand. In einzelnen EF-Untergruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Die Differenz lag dabei in Zahlen ausgedrückt bei 0,8% (Gruppe $\geq 50\%$), 1,3% (Gruppe 49 – 40%) und 0,5% (Gruppe $< 25\%$).

Abbildung 6: EF-Vergleich (TTE vs. kMRT). A: Mittelwerte der EF aus TTE und kMRT gegenübergestellt. B: Streudiagramm der EF aus TTE und kMRT mit Korrelationskoeffizient r , C: Mittelwerte der EF nach EF-Gruppe unterteilt gegenübergestellt, * $p < 0,05$ beim Vgl. der EF zwischen TTE und kMRT.



4 Diskussion

4.1 Kollektiv

Insgesamt sind die Patient*innen der Studie, bei einer Unterteilung nach Diagnose (AM, IKM oder AM/IKM), aber auch im Vergleich zum Gesamtkollektiv, bezüglich ihrer Merkmale (Geschlecht, Alter, BMI, NYHA, EF und Symptomatik) sehr ähnlich. Auffällig ist in allen Diagnosegruppen, dass die überwiegende Mehrheit der Patient*innen männlich ist (72,7-76,8%). Einen geringen Frauenanteil bei AM-Patient*innen, mit 19,4%, weist auch die Studie von Ammirati E. et al. (vgl. 2018: 1090) auf. Diese Beobachtung haben Ozierański K. et al. (vgl. 2022: 1) bei einer Analyse von Myokarditispatient*innen ebenfalls gemacht. Von 16319 Patient*innen waren nur 25,8% weiblich. Diese präsentierten sich mit ausgeprägter Symptomatik und mehr Komorbiditäten, trotzdem wurden sie seltener an kardiologischen Stationen betreut und es wurde weniger diagnostischer Aufwand betrieben. Lampejo T. et al. (vgl. 2021: 505) setzten sich in ihrer Studie ebenfalls mit Myokarditispatient*innen auseinander, sie zeigten, dass zwei Drittel der an einer Myokarditis Erkrankten männlich sind und nur ein Drittel weiblich. Diese Geschlechterverteilung würde auch den geringen Frauenanteil der hier vorliegenden Diplomarbeit zum Teil erklären, da bei mehr als der Hälfte der Patient*innen eine Myokarditis vorliegt. Laut Fairweather D. et al. (vgl. 2023: 1) liegt sogar ein Verhältnis von Männer: Frauen von 2-4:1 vor. Die Diplomarbeit bestätigt, dass mehr Frauen als Männer mit einer Myokarditis diagnostiziert werden, außerdem wird bei mehr Männern als Frauen eine EMB durchgeführt, möglicherweise liegt das an dem von Fairweather et al. (vgl. 2023: 1) beschriebenen Unterschied in der Symptomatik männlicher und weiblicher Patient*innen, Männer hätten laut dieser Studie vermehrt thorakale Schmerzen, Frauen hingegen würden vermehrt unter Dyspnoe leiden. Um dieser Fragestellung näher nachzugehen sind weitere Studien, insbesondere unter Einschluss von Patient*innen ohne EMB aber mit klinischem Verdacht auf Myokarditis, erforderlich.

4.2 Diagnosen

Die mittels EMB gestellten Diagnosen sind, mit 26 verschiedenen Diagnosen, sehr heterogen. Insbesondere die Festlegung auf eine einzelne Diagnose erscheint schwierig. Bei der gezielten Fragestellung zwischen AM und IKM gibt es nur in wenigen Fällen eine eindeutige Diagnose, so wurde beispielsweise in 87 EMB-Ergebnissen sowohl eine akute Myokarditis als auch eine IKM beschrieben. In diesem Punkt kommen die Unterschiede in der Definition dieser Krankheitsbilder zum Tragen. Der Unschärfe bei der Diagnostik könnte eventuell mit klareren Definitionen entgegengewirkt werden.

Die EMB führte in etwa bei einem Fünftel (20,8%) der Patient*innen zu keiner Diagnose. Diese Rate ist wesentlich geringer als bei anderen Studien wie beispielweise in der von Bennett M.K. et al. (vgl. 2013: 676). Bei dieser Studie führte die EMB in 74,5% zu keiner Diagnose. Dieser Anstieg der Diagnoserate könnte an der Entwicklung präziserer Methoden bei der Analyse der Biopsate, wie beispielsweise dem konsequenten Einsatz von immunhistochemischen Methoden, welche die Trefferquote beim Finden von Entzündungsreaktionen im Myokard um ca. 51% steigern (vgl. Katzmann et al., 2020: 277), liegen. Die Diagnoserate könnte somit mittlerweile generell höher sein als in den älteren Studien.

Im vorliegenden Datensatz fällt auf, dass ein Teil der Patient*innen an denen eine EMB durchgeführt wurde, eine EF \geq 50% und somit nach der European Society of Cardiology, sofern eine Herzinsuffizienz vorliegt, im Bereich der HFpEF (Heart failure with preserved ejection fraction) liegen (vgl. McDonagh T. et al., 2021: 3613). Dies könnte daran gelegen haben, dass eine kardiale Sarkoidose ausgeschlossen werden sollte. Laut Seferović P.M. et al. (vgl. 2021: 860) ist eine EMB bei erhaltener EF dann indiziert, wenn der Verdacht einer Sarkoidose besteht, dem gegenüber steht ein zeitlich enges Fenster von zwei bis vier Wochen ab Symptombeginn, welches nach Möglichkeit zur EMB genutzt werden sollte, um die Wahrscheinlichkeit eine Diagnose zu finden zu maximieren. Allerdings haben zwischenzeitliche Weiterentwicklungen in der nicht-invasiven Bildgebung (kMRT, PET-CT) zu einer recht guten diagnostischen Sensitivität und Spezifität bzgl. einer kardialen Sarkoidose geführt, so dass der Anteil an EMBs zum Ausschluss oder

Nachweis einer kardialen Sarkoidose heute recht gering ausfallen sollte. Da in dieser Studie Patient*innen von 2010-2019 analysiert wurden, könnte eine Nichtverfügbarkeit dieser Technologien bzw. deren hohe Qualität ein Grund sein, warum in dieser Analyse noch über 50 Patient*innen mit erhaltener EF mittels EMB untersucht wurden.

4.3 Vergleich Diagnose AM aus EMB und kMRT

Die Gegenüberstellung von EMB und kMRT zeigt, dass bei der Fragestellung, ob eine akute Myokarditis vorliegt, die Resultate der Untersuchungsmethoden weit voneinander abweichen. Bei insgesamt 81 Personen, und somit 45%, liefern die beiden Methoden ein unterschiedliches Ergebnis, im Vergleich dazu ist das Resultat bei 99 Proband*innen (55%) äquivalent. Weiters zeigt der Vergleich, dass bei dieser Diplomarbeit eine Kombination aus beiden Modalitäten die höchste Diagnoserate der AM ergibt. Mit 113 diagnostizierten Patient*innen ist die Kombination aus EMB und kMRT den jeweiligen einzelnen Untersuchungen überlegen. Bei der alleinigen Verwendung der EMB wären 35% der AM-Patient*innen unentdeckt geblieben. Bei kMRT allein wären dies 41% übersehene AM-Diagnosen. Daraus ergibt sich ein klarer Vorteil der Durchführung beider Untersuchungsmodalitäten.

Im Gegensatz dazu sagen Seferović P.M. et al., dass meistens in Zusammenschau von moderner kardialer Bildgebung, Laborparametern und weiteren Tests, eher auf eine EMB verzichtet werden kann, sofern die Bildgebung nicht zu langsam, wie bei mangelnder Verfügbarkeit, oder kontraindiziert ist (vgl. 2021: 864). Bei Patient*innen mit Arrhythmien und infolgedessen unregelmäßigen R-R-Abständen im EKG, bei Proband*innen mit Klaustrophobie oder bei hämodynamisch instabilen Personen beispielsweise, können kMRT-Untersuchungen nicht durchgeführt werden (vgl. Seferović P.M. et al., 2021: 864-865).

Die Notwendigkeit der Durchführung beider Methoden ergibt sich in dieser Diplomarbeit insbesondere dann, wenn die meist zuerst durchgeführte kMRT ein negatives Ergebnis in Bezug auf die Diagnose Myokarditis liefert, da ohne die anschließende Durchführung einer EMB zahlreiche akute Myokarditiden übersehen werden. Wenn die Diagnose Myokarditis bereits in der kMRT gestellt wird, ist eine EMB nur dann erforderlich, wenn die EMB eine Information, die über die Diagnose AM hinaus geht, liefern könnte. Dies wäre beispielsweise sinnvoll, um

bei geplanter IS-Therapie das Vorliegen einer Virusmyokarditis auszuschließen, da solche Patient*innen nicht immunsuppressiv behandelt werden sollten.

4.4 Auswirkung der Diagnose aus der EMB auf die Therapie

Eine Therapieänderung bei nahezu der Hälfte der Patient*innen ist eine deutliche Auswirkung der EMB auf den Behandlungsablauf von Myokarderkrankungen. Bemerkenswert ist dabei, dass der Großteil (78,2%) mittels IS-Therapie behandelt wurde. Eine ähnliche Beobachtung haben Ammirati E. et al. (vgl. 2022: 680; 2019: 303) gemacht. In dieser Studie war die Hauptauswirkung der EMB auf die weitere Therapie ein Beginn oder das Ausschleichen von Immunsuppressiva. In manchen Fällen (n=30) wurde als Folge der Erregernachweise in der EMB eine zielgerichtete Therapie ermöglicht. Die Therapie kann dabei nicht nur gezielt gewählt werden, sondern auch an das Entzündungsausmaß individuell angepasst verabreicht werden. Diesen Vorteil streichen auch Ammirati E. et al. (vgl. 2022: 606) hervor, lassen aber die Bedeutung für Diagnostik und Therapieentscheidungen noch offen.

4.5 Entwicklung der EF im zeitlichen Verlauf

Insgesamt ist bei fast allen Diagnosegruppen der Mittelwert der EF im zeitlichen Verlauf signifikant angestiegen. Einzig in der Gruppe Amyloidose kam es zu keinem Anstieg, dies könnte an der geringen Patient*innenzahl liegen, aber auch daran, dass der Mittelwert der EF bei diesen Personen bereits zu Beginn der Studie mit einem Mittelwert von 49,6% annähernd normal war. Unterschiede im EF-Anstieg werden erst bei der weiteren Unterteilung, nach EF-Gruppe vor Durchführung der EMB ($\geq 50\%$, 49–40%, 39–25%, $< 25\%$) und Therapie (keine EMB-assistierte Therapie, EMB-assistierte Therapie, EMB-assistierte IS-Therapie), sichtbar. Vergleicht man die Mittelwerte dieser EF/Therapie-Gruppen im zeitlichen Verlauf, so ist ein signifikanter therapieunabhängiger Anstieg nur noch bei jenen Patient*innen mit einer Ausgangs-EF $< 40\%$ sichtbar. Mit einem Ausgangswert der EF $< 40\%$ stieg die EF im zeitlichen Verlauf gleichermaßen an, egal in welcher der drei Diagnosegruppen (AM, IKM, AM/IKM) und in welcher der Therapiegruppen die Patient*innen waren. Eigentlich würde man sich in den Gruppen mit EMB-assistierter Therapie bzw. IS-Therapie einen deutlicheren EF-Anstieg als bei jenen Proband*innen ohne EMB-gestützter Therapie erwarten.

Eine mögliche Erklärung ist, dass die EMB-gestützten Therapien keine Auswirkung auf die Erholung der EF haben. Eine andere Möglichkeit wäre, dass die Patient*innen mit EMB-gestützter Therapie, ohne diese Medikation keinen signifikanten Anstieg oder sogar einen Abfall der EF erreicht hätten und somit die Therapien sehr wohl eine Auswirkung auf die EF hatten. Um diese Frage beantworten zu können sind weitere Studien mit gezielter Fragestellung erforderlich.

In den EF-Gruppen $\geq 40\%$ kann einzig in der Diagnosegruppe AM, ohne EMB-gestützte Therapie, mit einer initialen EF $\geq 50\%$ ein signifikanter Anstieg beobachtet werden. Diese Patient*innen hatten keine EMB-assistierte Therapie erhalten und somit nicht, oder allenfalls durch das Unterlassen einer EMB-gestützten Therapie, von der Biopsie profitiert. Diese Beobachtung würde daher eine Schlussfolgerung unterstützen, dass bei EF $\geq 40\%$ eine EMB insgesamt (mit und ohne Therapie) keinen Benefit in der weiteren Entwicklung der EF mit sich bringt und daher die Indikation einer EMB bei diesem Kollektiv scharf hinterfragt werden sollte.

Die einzig signifikante Abnahme der EF wurde in der Diagnosegruppe AM/IKM, mit initialer EF $\geq 50\%$, unter IS-Therapie beobachtet. Unklar ist, wie sich die EF dieser Proband*innen ohne IS-Therapie entwickelt hätte. Es besteht die Möglichkeit der EF-Abnahme durch eine toxischen Wirkung der IS, durch die das Herz weiter geschädigt wurde oder eine spontane Erholung kompromittiert wurde. Somit wirft die aktuelle Studie die Frage auf, inwiefern die Anwendung von IS bei Patient*innen mit erhaltener EF sinnvoll ist. Um dieser Frage weiter nachgehen zu können, wäre eine prospektive Studie mit detaillierten Informationen zu Indikationsstellung, EMB-Befund, EF und anzuwendender Immunsuppressiva notwendig.

4.6 Entwicklung des Troponins im zeitlichen Verlauf

Initial zeigten sich die Troponinwerte der Patient*innen im Mittel erhöht. Dies ist laut Ammirati E. et al. (vgl. 2020: 1050) ein Kriterium zur EMB unabhängigen Diagnose der Myokarditis und kann in Zusammenschau mit anderen Merkmalen (z.B. kMRT-Befund) die Diagnostik in die Richtung des Formenkreises der

Myokarderkrankungen, insbesondere der AM lenken. Die Troponinveränderung im zeitlichen Verlauf waren zum größten Teil nicht signifikant, wodurch die Beurteilbarkeit einschränkt ist. Eine mögliche Erklärung ist die geringe Patient*innenanzahl in den Diagnose-/EF-Untergruppen. Bei einer größeren Teilnehmer*innenanzahl hätten unter Umständen signifikantere Ergebnisse erzielt werden können. Zur Bedeutung von Troponin als Verlaufsparemeter in der Nachsorge von AM und IKM, liegen bislang keine Studien vor.

4.7 Komplikationen

Mit einer Komplikationsrate von 5,7% liegt das Kollektiv der Studie, im Vergleich zu anderen Studien, über dem Durchschnittswert von sehr erfahrenen Zentren (1–2%), aber unter der Komplikationsrate von Krankenhäusern, an denen nur wenige Myokardbiopsien durchgeführt werden (vgl. Ammirati E. et al., 2020: 1050). Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass manche Studien nicht punktionswürdige Perikardergüsse in ihrer Aufstellung der Komplikationen, mit der Argumentation man könne retrospektiv nicht feststellen, ob der Erguss eine Komplikation der EMB ist, oder bereits vorher bestanden habe, nicht als Komplikation werten (vgl. Shah Z. et al. 2018: 127). Lässt man diese Patient*innen bei der Berechnung weg, so ergibt sich in dieser Diplomarbeit eine Komplikationsrate von 3%. Die Studie von Holzmann M. et al. (vgl. 2008: 1722) mit einer Komplikationsrate von 0–0,12% schwerwiegenden und 0,2–5,5% weniger schwerwiegenden Komplikationen zeigt vergleichbare Werte.

In der Publikation von Shah Z. et al. (vgl. 2018: 127) liegt die Komplikationsrate bei Myokardbiopsien des rechten Ventrikels bei Patient*innen ohne HTX – also in einem mit dieser Diplomarbeit vergleichbaren Kollektiv – bei 0,7%, diese besteht allerdings rein aus Komplikationen, welche eine Perikardiozentese oder Perikardfensterung erforderten, alle Komplikationen, welche keine therapeutischen Maßnahmen erforderten, wurden in dieser Studie nicht erfasst. Ähnliche Interventionsraten in Folge der EMB zeigen die Studien von Chimenti et al. (vgl. 2013: 1533), Paul M. et al. (vgl. 2011: 1142) und Isogai T. et al. (vgl. 2015: 164) mit jeweils 0,3%, von Jang S.Y. et al. (vgl. 2013: 1323) mit 0,4% und jene von Bennet M.K. et al. (vgl. 2013: 681) mit 0,6%. Beim Kollektiv dieser Diplomarbeit war bei keiner der aufgetretenen Komplikationen ein Folgeeingriff notwendig. Insbesondere erforder-

ten die 9 aufgetretenen Perikardergüsse (2,7%) keine therapeutische Intervention im Sinne einer Perikardpunktion oder -fensterung. Außerdem kam es zu keiner Komplikation mit dauerhaftem Schaden und kein*e Patient*in ist in Folge der Untersuchung verstorben. Insofern sind also niemals lebensbedrohliche Komplikationen aufgetreten, aber leichtere Komplikationen wären ohne die Durchführung der EMB nicht auftreten und sind deshalb bei der Indikationsstellung, insbesondere bei Schwerkranken, nicht zu vernachlässigen.

Somit unterstreichen die Daten dieser Analyse, dass die EMB an erfahrenen Zentren eine sichere Untersuchungsmethode ist. Bei vermutlich fehlender zusätzlicher Verbesserung der EF durch die EMB-gestützt eingeleitete Therapie, und somit fehlendem Nutzen der EMB, muss allerdings auch bei geringen Komplikationsraten die Indikationsstellung sehr kritisch überprüft werden. Unter Umständen könnten weitere Studien jene Patient*innen herauskristallisieren, welche wirklich von einer EMB profitieren würden.

4.8 Vergleich EF aus kMRT und TTE

Laut den Daten der Studie eignen sich kMRT und TTE gleichermaßen zur Bestimmung der EF bei EMB-Patient*innen. Die signifikanten Unterschiede der EF in den einzelnen EF-Gruppen, die im Ergebnisteil beschrieben werden ($\geq 50\%$ EF: 0,8%, 49–40% EF: 1,3%, $< 25\%$: 0,5%), waren so minimal, dass aus ihnen keine diagnostische, therapeutische oder prognostische Konsequenz abgeleitet werden kann. Insgesamt sind die beiden Methoden, bezüglich der Fragestellung wie gut erhalten die EF ist, daher als gleichwertig anzusehen. Dieses Ergebnis entspricht der Studie von Yilmaz-Cankaya B. et al. (vgl. 2021: 28), in der die Untersuchungsmethoden ebenso verglichen und als miteinander korrelierend beschrieben werden.

Literaturverzeichnis

1. Ammirati E., Cipriani M., Moro C., Raineri C., Pini D., Sormani P., Mantovani R., Varrenti M., Pedrotti P., Conca C., Mafrici A., Grosu A., Briguglia D., Guglielmetto S., Perego G.B., Colombo S., Caico S.I., Giannattasio C., Maestroni A., Carubelli V., Metra M., Lombardi C., Campodonico J., Agostoni P., Peretto G., Scelsi L., Turco A., Di Tano G., Campana C., Belloni A., Morandi F., Mortara A., Cirò A., Senni M., Gavazzi A., Frigerio M., Oliva F. und Camici P.G. (2018): Registro Lombardo delle Miocarditi. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry, in: *Circulation: Heart Failure*, 13, 11: S. 1088–1099.
2. Ammirati E., Veronese G., Brambatti M., Merlo M., Cipriani M., Potena L., Sormani P., Aoki T., Sugimura K., Sawamura A., Okumura T., Pinney S., Hong K., Shah P., Braun Ö., Van de Heyning C.M., Montero S., Petrella D., Huang F., Schmidt M., Raineri C., Lala A., Varrenti M., Foà A., Leone O., Gentile P., Artico J., Agostini V., Patel R., Garascia A., Van Craenenbroeck E.M., Hirose K., Isotani A., Murohara T., Arita Y., Sionis A., Fabris E., Hashem S., Garcia-Hernando V., Oliva F., Greenberg B., Shimokawa H., Sinagra G., Adler E.D., Frigerio M. und Camici P.G. (2019): Fulminant Versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction, in: *Journal of the American College of Cardiology*, 74, 3: S. 299–311.
3. Ammirati E., Frigerio M., Adler E.D., Basso C., Birnie D.H., Brambatti M., Friedrich M.G., Klingel K., Lehtonen J., Moslehi J.J., Pedrotti P., Rimoldi O.E., Schultheiss H.P., Tschöpe C., Cooper L.T. Jr. und Camici P.G. (2020): Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document, in: *Circulation Heart Failure*, 13, 11: S. 663–687.
4. Ammirati E., Veronese G., Bottiroli M., Wang D.W., Cipriani M., Garascia A., Pedrotti P., Adler E.D. und Frigerio M. (2021): Update on acute myocarditis, in: *Trends in Cardiovascular Medicine*, 31, 6: S. 370–379.
5. Ammirati E., Buono A., Moroni F., Gigli L., Power J.R., Ciabatti M., Garascia A., Adler E.D. und Pieroni M. (2022): State-of-the-Art of

- Endomyocardial Biopsy on Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy, in: *Current Cardiology Reports*, 24, 5: S. 597–609.
6. Bennett M.K., Gilotra N.A., Harrington C., Rao S., Dunn J.M., Freitag T.B., Halushka M.K. und Russell S.D. (2013): Evaluation of the role of endomyocardial biopsy in 851 patients with unexplained heart failure from 2000–2009, in: *Circulation: Heart Failure*, 6,4: S. 676–684.
 7. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B., Fu M., Heliö T., Heymans S., Jahns R., Klingel K., Linhart A., Maisch B., McKenna W., Mogensen J., Pinto Y.M., Ristic A., Schultheiss H.P., Seggewiss H., Tavazzi L., Thiene G., Yilmaz A., Charron P. und Elliott P.M. (2013): European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. 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, in: *European Heart Journal*, 34, 33: S. 2636–2648.
 8. Chimenti C. und Frustaci A. (2013): Contribution and risks of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathies: a retrospective study over a 28-year period, in: *Circulation*, 128, 14: S. 1531–1541.
 9. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M., Frustaci A., Jessup M., Kuhl U., Levine G.N., Narula J., Starling R.C., Towbin J. und Virmani R. (2007): 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, in: *European Heart Journal*, 28, 24: S. 3076–3093.
 10. Fairweather D., Beetler D.J., Musigk N., Heidecker B., Lyle M.A., Cooper L.T. Jr. und Bruno K.A. (2023): Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy: An update, in: *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2, 10: S. 1–22.
 11. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J., Holmvang G., Alakija P., Cooper L.T., White J.A., Abdel-Aty H., Gutberlet M., Prasad S., Aletras A., Laissy J.-P., Paterson I., Filipchuk N.G., Kumar A., Pauschinger M. und Liu P. (2009): Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC

- White Paper, in: *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 53, Issue 17: S. 1475–1487.
12. Haddad H., Isaac D., Legare J.F., Pflugfelder P., Hendry P., Chan M., Cantin B., Giannetti N., Zieroth S., White M., Warnica W., Doucette K., Rao V., Dipchand A., Cantarovich M., Kostuk W., Cecere R., Charbonneau E., Ross H. und Poirier N. (2008): Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference update on cardiac transplantation 2008: Executive Summary, in: *Canadian Journal of Cardiology*, 25, 4: S. 197–205.
 13. Harwani N., Chukwu E., Alvarez M. und Thohan V. (2015): Comparison of Brachial Vein Versus Internal Jugular Vein Approach for Access to the Right Side of the Heart With or Without Myocardial Biopsy, in: *American Journal of Cardiology*, 116, 5: S. 740–743.
 14. Holzmann M., Nicko A., Kühl U., Noutsias M., Poller W., Hoffmann W., Morguet A., Witzenbichler B., Tschöpe C., Schultheiss H.P. und Pauschinger M. (2008): Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period, in: *Circulation*, 118, 17: S. 1722–1728.
 15. Isogai T., Yasunaga H., Matsui H., Ueda T., Tanaka H., Horiguchi H. und Fushimi K. (2015): Hospital volume and cardiac complications of endomyocardial biopsy: a retrospective cohort study of 9508 adult patients using a nationwide inpatient database in Japan, in: *Clinical Cardiology*, 38, 3: S. 164–170.
 16. Jang S.Y., Cho Y., Song J.H., Cheon S.S., Park S.H., Bae M.H., Lee J. H., Yang D. H., Park H. S. und Chae S. C. (2013): Complication rate of transfemoral endomyocardial biopsy with fluoroscopic and two-dimensional echocardiographic guidance: a 10-year experience of 228 consecutive procedures, in: *Journal of Korean Medical Science*, 28, 9: S. 1323–1328.
 17. Katzmann J. L., Schlattmann P., Rigopoulos A. G., Noutsias E., Bigalke B., Pauschinger M., Tschöpe C., Sedding D., Schulze P. C. und Noutsias M. (2020): Meta-analysis on the immunohistological detection of inflammatory cardiomyopathy in endomyocardial biopsies, in: *Heart failure reviews*, 25, 2: S. 277–294.

18. Lampejo T., Durkin S.M., Bhatt N. und Guttman O. (2021): Acute myocarditis: aetiology, diagnosis, and management, in: *Clinical Medicine* (London, England), 21, 5: S. e505–e510.
19. Lurz P., Luecke C., Eitel I., Föhrenbach F., Frank C., Grothoff M., De Waha S., Rommel K.P., Lurz J.A., Klingel K., Kandolf R., Schuler G., Thiele H. und Gutberlet M. (2016): Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial, in: *Journal of the American College of Cardiology*, 67, 15: S. 1800–1811.
20. Mason J. W., O'Connell J. B., Herskowitz A., Rose N. R., McManus B. M., Billingham M. E. und Moon T. E. (1995): A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators, in: *The New England journal of medicine*, 333, 5: S. 269–275.
21. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S, Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli M.F., Price S., Rosano G.M.C., FRuschitzka F. und Skibelund A.K. (2021): ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, in: *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36: S. 3599–3726.
22. Merken J., Hazebroek M., Van Paassen P., Verdonschot J., Van Empel V., Knackstedt C., Abdul Hamid M., Seiler M., Kolb J., Hoermann P., Ensinger C., Brunner-La Rocca H. P., Poelzl G. und Heymans, S. (2018): Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy, in: *Circulation: Heart Failure*, 11, 2: S. 1–8.
23. Olejniczak M., Schwartz M., Webber E., Shaffer A. und Perry T.E. (2020): Viral Myocarditis-Incidence, Diagnosis and Management, in: *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 34, 6: S. 1591–1601.

24. Ozierański K., Tymińska A., Chabior A., Kruk M., Koń B., Maciejewski C., Opolski G. und Grabowski M. (2022): Sex differences in incidence, management, and outcomes in adult patients aged over 20 years with clinically diagnosed myocarditis in the last 10 years: data from the MYO-PL nationwide database, in: *Polish Archives of Internal Medicine*, 132, 4: S. 1–9.
25. Paul M., Stypmann J., Gerss J., Wirdeier S., Zumhagen S., Breithardt G., Schulze-Bahr E. und Wichter T. (2011): Safety of endomyocardial biopsy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a study analyzing 161 diagnostic procedures, in: *JACC: Cardiovascular Interventions*, 4, 10: S. 1142–1148.
26. Seferović P.M., Tsutsui H., McNamara D.M., Ristić A.D., Basso C., Bozkurt B., Cooper L.T. Jr, Filippatos G., Ide T., Inomata T., Klingel K., Linhart A., Lyon A.R., Mehra M.R., Polovina M., Milinković I., Nakamura K., Anker S.D., Veljić I., Ohtani T., Okumura T., Thum T., Tschöpe C., Rosano G., Coats A.J.S. und Starling R.C. (2021): Heart Failure Association of the ESC, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society Position statement on endomyocardial biopsy, in: *European Journal of Heart Failure*, 23, 6, S. 854–871.
27. Shah Z., Vuddanda V., Rali A. S., Pamulapati H., Masoomi R. und Gupta K. (2018): National Trends and Procedural Complications from Endomyocardial Biopsy: Results from the National Inpatient Sample, 2007–2014, in: *Cardiology*, 141, 3: S. 125–131.
28. Yilmaz-Cankaya B., Kantarci M. und Gundogdu F. (2021): Evaluation and Comparison of Left Ventricular Functions by Cardiac MRI and 2D Transthoracic Echocardiography, in: *The Eurasian Journal of Medicine*, 53, 1: S. 28–33.
29. Van Linthout S., Elsanhoury A., Klein O., Sosnowski M., Miteva K., Lassner D., Abou-El-Enein M., Pieske B., Köhl U. und Tschöpe C. (2018): Telbivudine in chronic lymphocytic myocarditis and human parvovirus B19 transcriptional activity, in: *ESC heart failure*, 5, 5: S. 818–829.