

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin III

(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**CXCL12 ist ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität
bei chronischer Myokarditis und dilatativer
Kardiomyopathie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Hirneise, Jana Katharina

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. K. Müller

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Faehling

Tag der Disputation: 27.08.2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellen.....	I
Abbildungen	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Nicht ischämische Kardiomyopathien	1
1.1.1 Definition und Klassifikationen	1
1.1.2 Diagnostik, Therapie und Prognose.....	3
1.1.4 Inflammatorische Kardiomyopathie und Myokarditis.....	5
1.1.3 Dilatative Kardiomyopathie	6
1.1.5 Andere NICM	8
1.2 Pathophysiologie und Biomarker.....	10
1.2.1 CD3, CD68 und MHCII	10
1.2.2 Macrophage migration inhibitory factor (MIF)	11
1.2.3 Gremlin-1	12
1.2.4 CXCL12 (CXC-Motiv-Chemokin 12)	12
1.2.5 C3aR und C5aR.....	13
1.2.6 Cyclophilin A (CyPA) und EMMPRIN.....	13
1.2.7 Weitere Biomarker der Inflammation, Hypoxie und Apoptose.....	14
1.3 Endomyokardbiopsie.....	15
1.4 Hypothese	17
2 Materialien und Methoden	19
2.1 Materialien	19
2.1.1 Klinikausstattung.....	19
2.1.2 Antikörper	19
2.1.3 Kits.....	20
2.1.4 Reagenzien.....	20
2.1.5 Software.....	20
2.2 Methoden	20
2.2.1 Studiendesign, Patientenkollektiv und Erhebung klinischer Risikofaktoren	20
2.2.2 Studienendpunkte und Follow-up	22
2.2.3 Beurteilung der kardialen Funktion und Morphologie mit Kontrastmittel-Enhanced CMR	23
2.2.4 Endomyokardbiopsie, Histopathologische und Immunhistochemische Analyse	24
2.2.5 Evaluation der RNA Expression mit NanoString® nCounter Assay ...	26
2.2.6 Statistische Analyse.....	28

3 Ergebnisse	31
3.1 Patientenkohorte	31
3.2 Baseline-Charakteristika	32
3.3 Follow-up	43
3.4 Bei der chronischen Myokarditis findet eine Hochregulation der Signaltransduktion der Gene der Entzündung, Fibrose und Apoptose statt..	44
3.5 Bei der DCM findet eine Hochregulation der Gene der Nekrose statt.....	53
3.6 Es gibt keinen signifikanten Unterschied des Outcomes von chronischer Myokarditis und DCM.....	54
3.7 Die Genexpression von CXCL12 und STAT1 ist signifikant für das Überleben bei chronischer Myokarditis und DCM	57
4 Diskussion	59
5 Zusammenfassung	75
6 Literaturverzeichnis	76
7 Anhang	A1
8 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	A23
9 Danksagung	A26
10 Lebenslauf	A27

Tabellen

Tabelle 1: Antikörper	19
Tabelle 2: Ätiologie der neu diagnostizierten Nicht-ischämischen Kardiomyopathien in unserer Kohorte	31
Tabelle 3: Baseline-Charakteristika der Patientenkohorte	32
Tabelle 4: Follow-up	43
Tabelle 5: Hazard ratios für die Vorhersage des primären Studienendpunkts (Tod).....	57
Tabelle 6: Liste der analysierten Gene mit Zugangsnummern	A1

Abbildungen

Abbildung 1: Klassifikation der Nicht-ischämischen Kardiomyopathien nach der ESC. ¹	3
Abbildung 2: Gencluster-Analyse als Heatmap von TGF- β als Vergleich der Patientenkohorten mit DCM und chronischer Myokarditis. Es zeigt sich eine Verschiebung der Signaltransduktion zugunsten der chronischen Myokarditis, am stärksten hochreguliert sind CXCL12 und MAPK1.	46
Abbildung 3: Gencluster-Analyse als Heatmap von MIF als Vergleich der Patientenkohorten mit DCM und chronischer Myokarditis. Es zeigt sich eine Verschiebung der Signaltransduktion zugunsten der chronischen Myokarditis, am stärksten hochreguliert ist hierbei CXCL12 und MAPK1.	47
Abbildung 4: Gencluster-Analyse als Heatmap von IL-6 als Vergleich der Patientenkohorten mit DCM und chronischer Myokarditis. Es zeigt sich eine Verschiebung der Signaltransduktion zugunsten der chronischen Myokarditis, am stärksten hochreguliert sind CXCL12, RAF1 und MAPK1.	48
Abbildung 5: Gencluster-Analyse als Heatmap von NF κ B als Vergleich der Patientenkohorten mit DCM und chronischer Myokarditis. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen der chronischen Myokarditis und der DCM sichtbar.	49
Abbildung 6: Gencluster-Analyse als Heatmap von Genen der zellulären Apoptose als Vergleich der Patientenkohorten mit DCM und chronischer Myokarditis. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen der chronischen Myokarditis und der DCM sichtbar.	50
Abbildung 7: Vulcano-Plot der Gene der Apoptose, Hypoxie, Inflammation und Nekrose. Es ist eine deutliche Hochregulation von C3, CD14, CXCL12, ETs1, RAF1, MAP-Kinase 1 und STAT1 bei der Kohorte mit Myokarditis im Vergleich zu der Kohorte mit DCM zu sehen.	52
Abbildung 8: Netzdiagramm der Genregulation spezifischer Gene in Abhängigkeit des gemessenen Troponin Levels. Es zeigt sich eine deutliche Korrelation der erhöhten Troponin Werte mit dem inflammatorischen Marker C3.	53

Abbildung 9: Gencluster-Analyse als Heatmap von Genen der Degradation von Extrazellulärmatrix als Vergleich der Patientenkohorten mit DCM und chronischer Myokarditis. Es zeigt sich eine Verschiebung der Signaltransduktion in Richtung der DCM, vor allem bezüglich CD44, SPP1 und CASP3.	54
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des primären Studienendpunktes Gesamtmortalität (logRank: 0,157; p = 0,692) im Nachverfolgungszeitraum. Es ist kein signifikanter Unterschied des kumulativen Überlebens zu sehen.	55
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des kombinierten Endpunktes zusammengesetzt aus Synkope, kardialer Dekompensation, ICD-Schock oder VT, Transplantation, Herzinfarkt oder Schlaganfall (logRank: 1,749; p = 0,186) im Nachverfolgungszeitraum. Es ist kein signifikanter Unterschied des ereignisfreien Überlebens zu sehen.	55
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des sekundären Endpunktes kardiale Dekompensation (logRank: 1,206; p = 0,272) im Nachverfolgungszeitraum. Es ist kein signifikanter Unterschied des ereignisfreien Überlebens zu sehen.	56
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des sekundären Endpunktes Rhythmusereignis, zusammengesetzt aus VT und Synkope (logRank: 0,009; p = 0,926) im Nachverfolgungszeitraum. Es ist kein signifikanter Unterschied des ereignisfreien Überlebens zu sehen.	56
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des primären Studienendpunktes Gesamtmortalität in Abhängigkeit der signifikanten Genexpression (p=0,005) im Nachverfolgungszeitraum. Es ist ein signifikanter Unterschied des kumulativen Überlebens sichtbar, dabei erreicht die Kohorte mit chronischer Myokarditis den primären Endpunkt signifikant früher und häufiger.	58
Abbildung 15: Vergleich der LVEF zwischen chronischer Myokarditis und DCM zu Zeitpunkt 1: Studieneinschluss und Zeitpunkt 2: letzte erfasste LVEF im Nachverfolgungszeitraum. Es ist eine deutliche LVEF-Verbesserung bei der chronischen Myokarditis sichtbar (LVEF: Zeitpunkt 1: Median: 44 %, IQA: 32-55 %; Zeitpunkt 2: Median: 50 %, IQA: 35-55 %; p=0,001), während dies bei der DCM nicht der Fall ist (LVEF: Zeitpunkt 1: Median: 34 %, IQA: 25-40 %; Zeitpunkt 2: Median: 35 %, IQA: 25-45 %; p=0,087). LVEF-Veränderung gesamt: Zeitpunkt 1: Median: 39,5 %, IQA: 30-50 %; Zeitpunkt 2: Median: 45 %, IQA: 34-55 % .	61

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AP	Alkalische Phosphatase
ARNI	Angiotensin Rezeptor Neprilysin Inhibitor
ARVC/D	Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/ Dysplasie
ATM	Ataxia-Teleangiectasia
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BAX	Bcl-2-associated X protein
BCL	B-Cell lymphoma
BID	BH3 Interacting Domain Death Agonist
BLNK	B-Cell Linker
BMI	Body-Mass-Index
BMP	Bone morphogenetic protein
BNP	Brain natriuretic peptide
C3	Complement component 3
C3aR	Complement component 3a-Rezeptor
C5aR	Complement component 5a-Rezeptor
CASP	Caspase
CCL	CC-chemokine ligand
CD	Cluster of differentiation
CD40LG	Cluster of differentiation-40-ligand
CHUK	Konservierte Helix-Loop-Helix ubiquitäre Kinase
CK	Creatinkinase
CMP	Kardiomyopathie
CMR	Cardiac magnetic resonance
CMV	Humanes Zytomegalie Virus
CRP	C-reaktives Protein
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy
CSF1	Monozytenkolonien-stimulierender Faktor
CSF2RB	Monozytenkolonien-stimulierender Faktor 2 Rezeptor Beta
CTSS	Cathepsin S
CVB3	Coxsackie Virus B3
CW-Doppler	Continuous Wave Doppler
CX3CL1	C-X3-C Motif Chemokine Ligand 1
CXCL	CXC-Motiv-Chemokin
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
CyPA	Cyclophilin A

DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardbiopsie
EMMPRIN	Extracellular matrix metalloproteinase inducer
ESC	European Society of Cardiology
ETs1	E26 transformation-specific 1
EV	Enterovirus Spezies
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Grem1	Gremlin-1
HbA1c	Hämoglobin A1c
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HDL	High-density lipoprotein
HE	Hämatoxylin/Eosin
HHV	Humanes Herpes Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HNCM	Hypertrophe nicht obstruktive Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HR	Hazard Ratio
HRas	Transforming protein p21
HSV	Herpes Simplex Virus
ICAM1	Intercellular adhesion molecule 1
ICD	Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
ICOSLG	Inducible T-Cell Costimulator Ligand
	Inhibitor Of Nuclear Factor Kappa B Kinase Subunit
IKBKB/G/E	Beta/Epsilon/Gamma
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
IQA	Interquartalsabstand
IRAK	Interleukin-1 receptor-associated kinase
KI	Konfidenzintervall
LAMP	Lysosome-associated membrane glycoprotein
LDL	Low-density Lipoprotein
LGE	Late-Gadolinium-Enhancement
LIF	Leukämiehemmender Faktor
LLT1	Lectin-like-transcript 1
LTA	Lymphotoxin-alpha
LTBR	Lymphotoxin Beta Receptor
LV	Linker Ventrikel/linksventrikulär

LVEDD	Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MHCII	Major Histocompatibility Complex II
MIF	Macrophage migration inhibitory factor
miRNA	MikroRNA
M-Mode	Motion-Mode
MRT	Magnetresonanztomographie
MYD88	Myeloid differentiation primary response 88
NFκB	Nuclear factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-Cells
NFKBIA	NFκB Inhibitor Alpha
NHE1	Natrium-Wasserstoff-Antiporter 1
NICM	Nicht ischämische Kardiomyopathie(n)
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
NOS2	Nitric Oxide Synthase 2
nTproBNP	N-terminales pro-BNP
NYHA	New York Heart Association
PAPsys	Systolischer pulmonalarterieller Druck
PCI	Perkutane Koronarintervention
PCR	Polymerase chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion
PDGFB	Platelet Derived Growth Factor Subunit B
PDGFRB	PDGF-Rezeptor Subdomäne B
PLA2G2A	Phospholipase A2 Group IIA
PLAU	Plasminogen Activator, Urokinase
PML	Promyelozytisches Leukämieprotein
PPBP	Pro-Platelet Basic Protein
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PPIase	Peptidyl-Propyl cis-trans Isomerase
PRKCD	Protein kinase C delta type
PTGS2	Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2
PVB19	Parvovirus B19
RAF1	Rapidly accelerated fibrosarcoma 1
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
RELA	Transcription factor p65
RELB	RELB Proto-Oncogene
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RNA	Ribonukleinsäure
RV	Rechter Ventrikel/rechtsventrikulär
RVEDD	Rechtsventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
SCD	Sudden cardiac death

SDF-1	Stromal-Cell-Derived-Factor 1
SMAD	Small Mother against decapentaplegic
SOCS3	Suppressor of cytokine signaling 3
SPP1	Secreted Phosphoprotein 1
SSFP	Steady-state free-precession
STAT1	Signal transducer and activator of transcription 1
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TAPSE	Systolische Exkursion des Trikuspidalklappenringes
TGFBR1	Transforming growth factor beta receptor I
TGF β /TGFB	Transforming Growth Factor β
TICAM1	Toll Like Receptor Adaptor Molecule 1
TIRAP	TIR Domain Containing Adaptor Protein
TLR	Toll-like receptor
TNFAIP3	Tumornekrosefaktor Alpha Induced Protein 3
TNFRSF	Tumor necrosis factor receptor superfamily
TnI	Troponin I
TP53	Tumorsuppressorprotein p53
TRAF	TNF receptor associated factor
VCAM1	Vascular cell adhesion molecule 1
VHF	Vorhofflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie
VTN	Vitronectin
VZV	Varizella zoster Virus
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Nicht ischämische Kardiomyopathien

1.1.1 Definition und Klassifikationen

Die nicht ischämischen Kardiomyopathien (NICM) sind eine heterogene Gruppe verschiedener erworbener und genetisch (meist monogenetisch¹) bedingter Erkrankungen, die eine häufige Ursache der Herzinsuffizienz darstellen und sich mit sehr unterschiedlicher Symptomatik präsentieren können.¹⁻⁴ Schätzungen der Prävalenz der NICM in der Bevölkerung reichen von 2-15 %.^{2, 5-7} Auch unter den Ursachen der Herzinsuffizienz nimmt die NICM einen großen Anteil von 26-49 % ein.^{2, 6, 7} Besonderes Gewicht verleiht den Kardiomyopathien (CMP) der Multi-System-Erkrankungs-Charakter mit vielen Assoziationen zu anderen Organsystemen und unterschiedlichsten Manifestationen.⁴ Aus diesen Gründen ist die frühe Identifikation von Risikopatienten und die frühzeitige therapeutische Intervention wichtig und stellt weiterhin eine große Herausforderung dar. Da es seit der ersten Erwähnung des Begriffes Kardiomyopathie im Jahr 1957⁸ ständig zu neuen Erkenntnissen im Bereich der CMP kam, gab es über die Zeit verschiedene Klassifikationen. Dies beruhte auf der Entdeckung neuer Entitäten und der zugrundeliegenden genetischen Defekte.⁹⁻¹¹ 2006 definierte die American Heart Association (AHA) die CMP neu als *„heterogene Gruppe von Erkrankungen des Myokards, die assoziiert sind mit mechanischen und/oder elektrischen Dysfunktionen, die oft (aber nicht ausnahmslos) unangemessene ventrikuläre Hypertrophie oder Dilatation zeigen und durch verschiedene, oft genetische, Ursachen bedingt sind“*.¹² Die Einteilung der AHA unterscheidet primäre und sekundäre CMP. Die primären CMP lassen sich unterteilen in genetische (hypertroph, arrhythmogen rechtsventrikulär, LV-Noncompaction, Leitungssystemerkrankungen und Kanalopathien), erworbene (inflammatorisch, Tako-Tsubo und Peri-/postnatale CMP) und gemischte (dilatativ/restriktiv) CMP. Die sekundären CMP stellen eine CMP im Rahmen einer Multisystemerkrankung dar.¹² 2007 veröffentlichte auch die European Society of Cardiology (ESC) ein Statement, in dem ihre neue Klassifikation vorgestellt wurde. Hier wurde die Kardiomyopathie definiert als eine *„myokardiale Störung, bei welcher der*

Herzmuskel strukturell und funktionell abnorm ist, wobei keine Koronarerkrankungen, Hypertension, Klappenerkrankung oder kongenitale Herzerkrankung vorhanden ist, die die beobachtete myokardiale Abnormalität ausreichend erklärt.¹ Demnach wurden Kardiomyopathien in spezifische morphologische und funktionelle Phänotypen gruppiert (siehe Abbildung 1) und in familiäre und nicht-familiäre Formen subklassifiziert. Familiär definierte die ESC als mehr als ein Familienmitglied, das entweder die gleiche Erkrankung oder einen Phänotyp besitzt, der von der gleichen genetischen Mutation verursacht wird oder verursacht sein könnte, wie der Phänotyp des Index-Patienten. Nicht familiäre Kardiomyopathien sind demnach vorhanden, wenn kein Familienmitglied außer dem Index-Patienten die gleiche Kardiomyopathie oder einen vereinbaren Phänotyp aufweist. Diese Gruppe wird noch einmal unterteilt in „idiopathisch“ und „erworben“. Da die ESC mit dieser Einteilung auf eine detaillierte Definition einzelner Phänotypen verzichtet, können manche Erkrankungen in mehr als eine Untergruppe eingeordnet werden. So kann z. B. die Amyloidose sowohl der hypertrophen CMP als auch der restriktiven CMP zugeordnet werden. Mit dieser neuen Klassifikation, an der ich mich im Folgenden orientieren werde, möchte sich die ESC von einer Differenzierung zwischen Kardiomyopathie und spezifischen Herzmuskelerkrankungen weg bewegen, hin zu einer Diagnose und Behandlung rein nach Morphologie und Funktion, um das breite Spektrum an Krankheiten besser wahrnehmen und diesem individueller begegnen zu können. Um dies zu erreichen bewegt die ESC sich hier auch weg von der Unterteilung in primäre und sekundäre Kardiomyopathien.¹ Anders als die AHA zählt die ESC Erkrankungen des Leitungssystems und Kanalopathien nicht zu den CMP,¹ obwohl nach neuen Studien eventuell ein Zusammenhang zwischen Kanalopathien und DCM (Dilatative Kardiomyopathie) Entstehung besteht.¹³

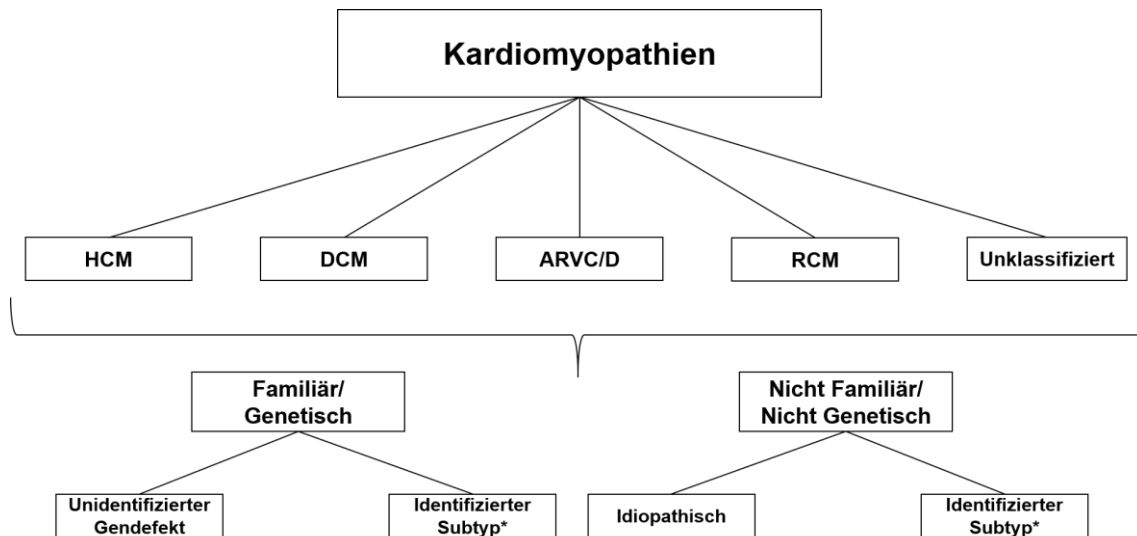


Abbildung 1: Klassifikation der Nicht-ischämischen Kardiomyopathien nach der ESC.¹

*Identifizierte, zu Kardiomyopathien führende Genmutationen. ARVC/D – Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/Dysplasie, DCM – Dilatative Kardiomyopathie, HCM – Hypertrophe Kardiomyopathie, RCM – Restriktive Kardiomyopathie

1.1.2 Diagnostik, Therapie und Prognose

In einer Stellungnahme aus dem Jahr 2012 empfiehlt die ESC ein diagnostisches Vorgehen, das die Diagnosefindung mit Hinblick auf die aktuelle Klassifikation erleichtern soll.⁴ Im Folgenden sind die Empfehlungen zusammengefasst. Zu Beginn stellt hier die klinische Anamnese und Familienanamnese einen wichtigen Punkt dar, da durch Angaben wie das Alter zum Diagnosezeitpunkt sowie die Häufung von kardialen-, System- und Autoimmunerkrankungen eine erste Eingrenzung vorgenommen werden kann. Trotzdem ist zu beachten, dass auch *de novo* Mutationen möglich sind und so eine negative Familienanamnese kein Ausschlusskriterium darstellt. Nach der Anamnese spielen verschiedene Diagnostik-Instrumente eine Rolle, wie z. B. das Elektrokardiogramm (EKG), die Labordiagnostik (v. a. um sekundäre Organ-Dysfunktionen festzustellen), die Echokardiographie im Sinne einer zweidimensionalen und dopplergestützten Echokardiographie und das CMR (cardiac magnetic resonance), da hier Morphologie und Funktion in Echtzeit beurteilt werden können. Die Beurteilung aller Befunde muss aber immer im Zusammenhang mit dem Gesamtbild stattfinden. Die Endomyokardbiopsie (EMB) bleibt weiterhin Goldstandard zur Diagnose spezifischer Erkrankungen wie der Amyloidose, Sarkoidose und Myokarditis. Genetische Testungen stellen eine zunehmende Herausforderung

dar, da zahlreiche Sequenzvarianten entdeckt wurden, die eine niedrige Penetranz und unbekannte Auswirkungen haben.⁴ Die Therapie beschränkt sich trotz der Fortschritte in den letzten Jahrzehnten immer noch weitgehend auf die Herzinsuffizienztherapie. Ziel der Therapie ist sowohl Funktion und Lebensqualität zu erhalten und Krankenhausaufenthalten vorzubeugen als auch Mortalität zu reduzieren.¹⁴ 2016 veröffentlichte die ESC eine Richtlinie zur Therapie akuter und chronischer Herzinsuffizienz, diese empfiehlt ein Vorgehen wie folgend dargelegt. Alle symptomatischen Patienten (New-York-Heart-Association- (NYHA) Klasse 2-4) sollen einen ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor) (IA-Empfehlung) und einen Beta-Blocker (IA-Empfehlung) erhalten. Bei ACE-Inhibitor-Unverträglichkeit oder -Unwirksamkeit sind Angiotensin-Typ1-Rezeptor-Blocker (IB-Empfehlung) oder Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) (IB-Empfehlung) stattdessen indiziert. Bleiben die Patienten bei einer Ejektions-Fraktion (EF) $\leq 35\%$ unter dieser Therapie symptomatisch, wird zusätzlich der Einsatz eines Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (IA-Empfehlung) empfohlen. Liegen Zeichen und/oder Symptome einer Überwässerung vor sind zudem Diuretika indiziert (IB-Empfehlung). Bleibt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bei Vorliegen einer DCM trotz einer optimierten medikamentösen Therapie über mindestens 3 Monate $\leq 35\%$ kann bei einer voraussichtlichen Überlebenszeit von > 1 Jahr eine ICD-Implantation (implantierbarer Kardioverter/Defibrillator) als Primär-Prävention erwogen werden (IB-Empfehlung). Als Sekundärprävention kann ein ICD bei Patienten eingesetzt werden, die eine ventrikuläre Arrhythmie, welche hämodynamische Instabilität verursachte, überlebt haben und deren geschätzte Überlebenszeit bei über einem Jahr liegt (IA-Empfehlung).¹⁴ Optionen der chirurgischen Therapie sind die Mitralklappen-Anuloplastie, Herzunterstützungssysteme und die Herz-Transplantation. Letztere stellen den Goldstandard der Behandlung endgradiger Herzinsuffizienz dar.⁶ Trotz therapeutischer Optionen ist die Prognose weiterhin schlecht, was auch daran liegen mag, dass keine Ätiologie-spezifischen Behandlungsmöglichkeiten vorliegen.⁶ Klinische Faktoren, die mit schlechtem Outcome assoziiert sind, sind unter anderem beeinträchtigte LVEF, Arrhythmien,¹⁵ höhere NYHA-Stufe,^{6, 16}

erhöhtes BNP (Brain natriuretic Peptide) im Serum, erhöhtes Troponin im Serum¹⁷⁻¹⁹ und eine erhöhte Fibrosemenge. Letztere kann zu einer verringerten myokardialen Funktion und zu Arrhythmien führen.²⁰

1.1.4 Inflammatorische Kardiomyopathie und Myokarditis

Die inflammatorische CMP ist definiert als eine manifeste kardiale Funktionsstörung auf dem Boden einer chronischen Myokarditis.²¹ Sie ist ein häufiger und unterdiagnostizierter Grund der akuten Herzinsuffizienz, der DCM und des plötzlichen Herztodes (Sudden cardiac death, SCD).²² Eine Myokarditis stellt eine pathologische Inflammation des Myokards dar, die zu chronischer Herzinsuffizienz einer bedeutenden Anzahl junger Patienten führt.²³ Laut World Health Organisation (WHO)/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies zeichnet sich die Myokarditis durch eine erhöhte Anzahl von fokal oder diffus im Myokard auftretenden T-Lymphozyten und Makrophagen aus.²⁴ Die Inflammation kann zu einem Ödem und zu Nekrosen führen, was wiederum Fibrose induziert, die z. B. durch elektrische Instabilität Ventrikuläre Tachykardien (VTs) verursachen kann oder anderweitig zu Funktionsstörungen des Myokards führt.¹² Sie stellt somit einen negativen prädiktiven Faktor der Prognose dar.²⁵ Die Myokarditis wird in die akute, subakute und chronische Myokarditis unterteilt.^{12, 22} In Industrieländern ist die häufigste Ursache eine virale Infektion, während in Entwicklungsländern auch andere Ursachen (rheumatisch, bakteriell, Trypanosoma cruzi Infektion) eine wichtige Rolle spielen. Außerdem kann eine Myokarditis durch Toxine wie Alkohol, Drogen (z. B. Kokain), Strahlung, Chemikalien, Medikamente (z. B. Doxorubicin)²² oder Hypersensitivitätsreaktionen (z. B. auf Antibiotika)¹² ausgelöst werden. Die Symptome können sehr unterschiedlich und unspezifisch sein, sie reichen von asymptomatisch über Thoraxschmerz, Dyspnoe, Palpitationen,^{12, 22} VTs, Fatigue bis hin zur schweren Herzinsuffizienz.¹² Da die Myokarditis aber durch zytopathische und immunologische Effekte in eine DCM übergehen kann,^{10, 12} ist eine genaue Diagnostik zur Prävention von Spätfolgen notwendig.²² D'Ambrosio et al. konnten in einer Review zeigen, dass bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von drei Jahren im Durchschnitt 21 % der Patienten mit akuter Myokarditis eine DCM entwickelten.²⁶ Die Diagnose wird

gestützt über histopathologische, histochemische und molekulare Kriterien, durch die Bestimmung von Biomarkern, EKG-Veränderungen,¹² sowie CMR²². Den Goldstandard stellt jedoch die EMB dar, da sie die einzige Möglichkeit der Bestimmung der Ätiologie der Entzündung ist.^{4, 22} Bis zu 30 % der Patienten mit EMB gesicherter Myokarditis entwickeln eine DCM.²⁷ Die Therapie der akuten Myokarditis besteht aus einer Herzinsuffizienztherapie und körperlicher Schonung sowie wenn möglich spezifischer Therapie.²² Diese kann aus einer Antibiose oder einer Gabe von Immunmodulatoren oder -suppressiva bestehen, wobei hier vor allem Patienten profitieren, die zirkulierende kardiale Auto-Antikörper aufweisen, bei denen sich im Myokard aber kein virales Genom findet. Dies ist oft bei der Hepatitis-C-Myokarditis der Fall.²⁸ Meist führt dies zu einer guten Rekonstitution der Patienten.²² Der Großteil der Myokarditiden heilt entweder folgenlos aus oder hinterlässt als Residuum lediglich harmlose Rhythmusstörungen.²⁹ Kim et al. konnten zeigen, dass das durchschnittliche 5-Jahres-Überleben bei behandelter Myokarditis bei 60-90 % liegt.³⁰ Interessanterweise ist dabei die Prognose bei einer fulminanten viralen Myokarditis besser als die Prognose einer akuten Myokarditis mit erhaltener LVEF.³¹ Der Anteil an der Gesamtzahl der Herzinsuffizienz betrug laut einer Review von Cooper et al. aus dem Jahr 2010 0,5-4 %.³²

1.1.3 Dilatative Kardiomyopathie

Die DCM ist die häufigste CMP weltweit. Die Prävalenz der hereditären Erkrankung beträgt 1:2500^{12, 33} und die Inzidenz 7/100.000/Jahr.³³ Sie stellt den dritthäufigsten Grund für Herzinsuffizienz und den häufigsten Grund für Herztransplantationen dar.^{12, 33} Männer sind häufiger betroffen als Frauen, die DCM entwickelt sich in jedem Alter, Geschlecht und in jeder Ethnie.^{1, 33} Die Erkrankung wird meist in der 3.-4. Dekade symptomatisch.^{12, 33} Die DCM zeichnet sich durch eine progrediente Kammerausdehnung mit systolischer Dysfunktion und Kontraktions-Abnormalität bei normaler Wanddicke aus.^{1, 12} Zusätzlich können sich auch eine Dilatation der Vorhöfe, eine diastolische Dysfunktion und eine beeinträchtigte RV-Funktion (Rechtsventrikuläre Funktion) entwickeln, diese sind aber nicht essentiell für die Diagnose. Es besteht eine Assoziation mit einem komplexen Remodeling eines oder beider Ventrikel mit interstitieller und

perivaskulärer Fibrose, Nekrosearealen und zellulären Infiltraten. Zudem besteht eine große Varianz der Größe der Myozyten mit atrophierten und hypertrophierten Zellen.³³ Eine Vielzahl von Ursachen kann der DCM zugrunde liegen, darunter infektiöse Ursachen (z. B. Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten), Toxine (z. B. Alkohol, Chemotherapeutika wie Anthrazykline), Metalle (z. B. Cobalt, Arsen), Autoimmun-/Systemerkrankungen oder neurologische Erkrankungen (z. B. Duchenne-/Becker-Muskeldystrophie), mitochondriale, metabolische oder endokrine Ursachen, sowie Mangelernährung (z. B. Selen).^{12, 33} In Industrieländern stellt vor allem chronischer Alkoholmissbrauch eine der wichtigsten Ursachen bei Erwachsenen dar.³³ Bei bis zu 50 % der DCM Patienten konnte eine inflammatorische CMP nach WHO Kriterien durch immunhistologische Analyse diagnostiziert werden,³⁴ wobei der Adenovirus als häufigster Virus in EMB mit Myokarditis und DCM assoziiert ist.³⁵ Bei Zustand nach Myokarditis ist die DCM definiert als Präsenz von chronisch inflammatorischen Zellen in Assoziation mit LV-Dilatation (linksventrikuläre Dilatation) oder reduzierter LVEF.¹ Die Symptome reichen von asymptomatisch über Dyspnoe und Fatigue,³³ bis zu schwersten Herzinsuffizienzsymptomen. Mögliche Komplikationen sind progressives Herzversagen mit LV-Kontraktionsstörungen, ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien und andere Leitungssystem-Abnormalitäten, Thromboembolien, Vorhofflimmern (VHF), AV-Block (Atrioventrikulärer Block), Synkopen und SCD.^{12, 33} 20-50 % der Fälle sind familiär.^{12, 33, 36} Die DCM besitzt eine inkomplette Penetranz und wird von Mutationen in > 20 Genen verursacht. Der Erbgang ist dabei meist autosomal dominant, seltener auch X-chromosomal, autosomal rezessiv oder mitochondrial.^{12, 33} Oft ist die DCM mit Skelettmuskelerkrankungen oder neuromuskulären Erkrankungen assoziiert.^{37, 38} Die verantwortlichen Gene kodieren für Proteine des Zytoskeletts, des Sarkomers,^{1, 33} der Z-Scheibe oder der Kernmembran.¹ Die bedeutsamsten Gene sind Dystrophin, Sarkoglykane und Destroglykane,³⁷ Desmin und Lamin A/C³³ sowie die Sarkomer-Proteine: Aktin, Tropomyosin, Troponin T, I, und C, Myosin-Schwerkette und Myosin bindendes Protein C.^{12, 39, 40} Hier gibt es eine Überlappung mit Genmutationen der Hypertrophen Kardiomyopathie (HCM).³³ Diagnostisch spielen vor allem die

Familienanamnese, die Echokardiographie,¹² das CMR und die EMB (zur Ursachensuche) eine wichtige Rolle.^{33, 41} Im Labor³³ kann BNP als einer der wichtigsten Prädiktoren des Outcomes sowohl in der Herzinsuffizienz an sich,⁴² als auch bei der DCM⁴³ angesehen werden. Ziel der Therapie ist vorrangig die Verbesserung der kardialen Effizienz und Reduktion des mechanischen Stresses sowie die Verhinderung von Progression und Komplikationen.³³ Dazu findet vor allem eine medikamentöse Herzinsuffizienz Therapie statt. Bei einer EF < 30 % und persistierender Symptomatik unter optimaler Medikation (Klasse I Indikation ACC (American College of Cardiology)/AHA) ist eine ICD-Implantation indiziert.³³ Zudem kann eine CRT-Implantation (Cardiac Resynchronization Therapy) zur Verbesserung der Synchronität und somit der Steigerung der LV-Füllungszeit, Senkung von Mitral-Regurgitation und septalen Dyskinesie erwogen werden. Dies soll das Überleben erhöhen und Symptome verringern.⁴⁴ Als chirurgische Therapieoption besteht die Möglichkeit einer Mitralklappen-Anuloplastie oder bei endgradiger Herzinsuffizienz einer Herztransplantation.³³ Die Prognose hat sich in den letzten Jahrzehnten verbessert. So lag das 5-Jahres-Überleben vor dem routinemäßigen Einsatz von ACE-Hemmern bei ca. 40 %.⁴⁵ Trotzdem beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate immer noch lediglich 10-20 % bei einer Sterberate von 10 %/Jahr.²⁹ Eine verstärkte myokardiale Fibrose ist ein negativer prädiktiver Faktor. Hier konnten in einer Studie von Assomull et al. sowohl eine höhere Mortalität und Hospitalisation als auch eine erhöhte Inzidenz von SCD und VTs nachgewiesen werden.²⁵

1.1.5 Andere NICM

Weiterhin gibt es eine Vielzahl anderer klassifizierter NICM sowie eine weitere Gruppe nicht klassifizierter NICM, wie die Tako-Tsubo- oder Stress-Kardiomyopathie und die LV-Noncompaction. Bei den nicht klassifizierten NICM besteht die Schwierigkeit vor allem in der Diagnosestellung und Differenzierung zwischen den Untergruppen. So wird die **Tako-Tsubo- oder Stress-Kardiomyopathie** oft als akuter Myokardinfarkt fehldiagnostiziert, da sie in ihren Symptomen und diagnostischen Parametern, wie EKG-Abweichungen oder Biomarker Erhöhungen im Labor, oft einem STEMI (ST-Hebungsinfarkt) ähnelt.^{1, 46, 47} Die **LV-Noncompaction** wiederum wird häufig als DCM oder HCM

fehldiagnostiziert,⁴⁸ da sie den Phänotyp der DCM in Symptomen und Outcome nachahmt. Aus diesem Grund liegt der tatsächlich diagnostizierte Anteil an allen CMP weit unter den geschätzten 9 %, womit die LV-Noncompaction nach der DCM und HCM die dritthäufigste CMP wäre.³³ Zu den klassifizierten NICM gehören die HCM, die ARVC/D (Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/Dysplasie), die RCM (Restriktive Kardiomyopathie) sowie die **Peri-/Postpartale CMP** als Subtyp der DCM¹. Dabei stellt letztere eine Herzinsuffizienz unbekannter Ursache, beginnend ab einem Monat vor Geburt bis 5 Monate post partum, dar.^{12, 33, 49} Bei 50 % der Patienten tritt eine Normalisierung der LV-Funktion in 6 Monaten ein.¹² Die **HCM** ist eine klinisch heterogene, meist autosomal dominant vererbte, relativ häufige CMP. Sie ist eine vermutlich unterdiagnostizierte Erkrankung, da viele Betroffene asymptomatisch bleiben. Dies beruht darauf, dass der genetische Defekt nicht obligat zu einer Hypertrophie führen muss.^{12, 50} So wird vermutet, dass die Prävalenz nicht wie lange Zeit angegeben 1:500,^{1, 50, 51} sondern 1:200 beträgt.^{10, 52, 53} Daten aus den Vereinigten Staaten von Amerika legen nahe, dass die HCM der häufigste Grund für SCD bei jungen Menschen ist.^{12, 50} Dies kann auch zuvor asymptomatische Personen betreffen. Weiterhin findet eine Unterteilung in einen obstruktiven Typ (HOCM: Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie), der 70 % der Fälle ausmacht und einen nicht obstruktiven Typ (HNCM: Hypertrophe nicht obstruktive Kardiomyopathie), der 30 % ausmacht, statt.⁵⁰ Die **ARVC/D** ist eine meist autosomal dominant vererbte,^{12, 54, 55} relativ seltene CMP mit einer Prävalenz von 1:1000-5000.^{1, 56} Sie kommt bei Männern häufiger vor als bei Frauen.^{57, 58} Es kommt zu einem progressiven Verlust von rechtsventrikulären Myozyten und fettigem und bindegewebigem Ersatz,^{1, 55} was im Verlauf zur Wand-Ausdünnung und Aneurysmata führt.⁵⁵ In 75 % ist auch der LV beteiligt.^{12, 59} Der bindegewebig-fettige Ersatz interferiert mit der elektrischen Impuls-Weiterleitung und führt so zu Arrhythmien,⁵⁵ außerdem kann es zu VTs und zu SCD bei jungen Menschen, bevorzugt bei Athleten, kommen.^{1, 12, 55} Die **RCM** ist vermutlich der seltenste Typ der CMP, die Prävalenz ist unbekannt.^{1, 60} Sie resultiert aus vielen verschiedenen lokalen und systemischen Erkrankungen,⁶¹ wie der Amyloidose, Sarkoidose, Sklerodermie, aber auch aus dem Karzinoid-Syndrom oder als Folge einer

Anthrazyklin-Therapie. Sie zeichnet sich durch eine verringerte ventrikuläre Füllung der Ventrikel mit normalem oder reduziertem diastolischem Volumen und biatrialer Vergrößerung,^{1, 62} sowie endokardial durch eine fleckige Fibrose aus. Die dadurch bedingte erhöhte Steifigkeit des Myokards verursacht einen erhöhten Druck in den Ventrikeln.⁶¹ Die Prognose ist schlecht.⁶¹

1.2 Pathophysiologie und Biomarker

Der genaue Pathomechanismus der Entstehung der NICM ist weiterhin unbekannt, es gibt jedoch Hinweise, dass die Expression verschiedener Gene eine große Rolle spielt. Hierbei handelt es sich vor allem um Gene, die an der Regulation von Inflammation, Hypoxie, Apoptose und Nekrose von Kardiomyozyten beteiligt sind. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Inflammation, Remodeling und Fibrose negative prädiktive Faktoren des Outcomes darstellen.^{12, 25, 33} Bisher sind hier aber nur einzelne Biomarker genauer beleuchtet worden. Deshalb ist es wichtig an diesem Punkt anzuknüpfen und neue Biomarker zu etablieren, da gängig genutzte immunhistochemische Marker, wie CD3 (CD: Cluster of differentiation), CD68 und MHCII (Major Histocompatibility Complex II)⁶³ nicht in allen Studien eine Prädiktion von ungünstigen Ereignissen in der Studienkohorte vorhersagen konnten.¹⁹ Auch der genaue Einfluss dieser Prädiktoren in der Entstehung und im Verlauf der NICM ist nicht vollständig geklärt. Ebenso ist die Detektion von viralen Genomen in der EMB kein zuverlässiger Prädiktor des ungünstigen Outcomes.^{19, 63} Hier ist also die weitere Suche nach neuen Biomarkern vonnöten, um die Diagnostik, Unterscheidung und Behandlung der einzelnen NICM zu erleichtern und Hochrisikopatienten frühzeitig zu erkennen.

1.2.1 CD3, CD68 und MHCII

Die am gängigsten genutzten Biomarker sind Oberflächenmarker von T-Zellen (CD3) und Makrophagen (CD68). Sie sind etablierte Marker für kardiale Inflammation und unabhängige Prädiktoren für schlechtes Outcome bei Myokarditis Patienten.⁶³ Nakayama et al. zeigten, dass DCM Patienten mit einer erhöhten Anzahl inflammatorischer Zellen, die das Myokard infiltrieren, ein schlechteres Langzeit-Outcome aufweisen. Dabei hatten sowohl Makrophagen

als auch T-Lymphozyten einen signifikanten Einfluss auf die Prognose.³⁴ Das CD3-Antigen ist (bis auf wenige Ausnahmen) spezifisch für die T-Zell-Reihe und vermittelt eine Signaltransduktion bei der Erkennung von Antigenen.⁶⁴ CD68 ist ein stark glykosyliertes Typ 1 transmembran-Glykoprotein der LAMP Familie (Lysosome-associated membrane glycoprotein), das stark auf Makrophagen exprimiert wird.^{65, 66} Es ist ein wichtiger zytochemischer Marker für mononukleäre Phagozyten bei der histochemischen Analyse entzündeten Gewebes und Tumorgewebes.^{65, 67} MHC II ist essenziell für die Antigenerkennung von T-Helfer Zellen, die, wenn sie durch Zytokine aktiviert werden, eine zentrale Rolle in der Initiation, Regulation und Mediation der Immunantwort bei der Myokarditis und der Abstoßung nach Herztransplantationen spielen.⁶⁸ MHC II Moleküle befinden sich auf immunkompetenten Zellen wie Makrophagen, dendritischen Zellen oder Monozyten^{68, 69} sowie auf interstitiellen Zellen, vor allem auf Endothelzellen, nicht aber auf Myozyten des Herzens.⁶⁹ Erhöhte Expression von MHC II ist in inflammatorischen Herzerkrankungen (Myokarditis und Perikarditis) zu sehen und ist auch bei der akuten Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation deutlich verstärkt.⁶⁸

1.2.2 Macrophage migration inhibitory factor (MIF)

MIF ist ein weit verbreitetes inflammatorisches Chemokin-ähnliches Zytokin, das an der angeborenen und erworbenen Immunantwort beteiligt ist. Es vermittelt pro-inflammatorische Effekte bei vielen akuten und chronischen inflammatorischen Erkrankungen, was zu einer fibrotischen Umwandlung von Organen führt. Außerdem ist MIF ein Schlüssel-Regulator der Atherogenese und -progression.⁷⁰⁻⁷³ MIF korreliert auch mit dem Ausmaß der Freisetzung von Markern der Herznekrose nach perkutaner Koronarintervention (PCI) und ist bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) erhöht.⁷³ Zusätzlich reguliert MIF die Migration inflammatorischer Zellen, v. a. Monozyten, zur Verletzungsstelle.⁷⁰ Die myokardiale MIF-Expression korreliert positiv mit dem Grad der myokardialen Fibrose und kann so als neuer, zusätzlicher Biomarker zur unabhängigen Vorhersage von ungünstigem kardialem Outcome bei Patienten mit NICM genutzt werden.⁷⁰

1.2.3 Gremlin-1

Gremlin-1 (Grem1) gehört zu der Dan und Cerberus Protein-Familie, einer Untergruppe der Cystein-Knoten-Superfamilie, und spielt eine wichtige Rolle in der embryonalen Entwicklung.¹⁹ Als BMP- (bone morphogenetic protein) Antagonist inhibiert Grem1 die Myofibroblasten-Apoptose und führt so zur Anhäufung von extrazellulärer Matrix.⁷⁴ Außerdem induziert Grem1 die Hochregulation des profibrotischen TGF- β -Signalweges (Transforming Growth Factor β).⁷⁴⁻⁷⁶ Des Weiteren könnte Grem1 auch eine Rolle in der Modulation der Entzündungsreaktion spielen, da es die Migration der Monozyten inhibiert⁷⁷ und somit zum Verbleib der rekrutierten Monozyten und Makrophagen in entzündetem Gewebe (z. B. der Lunge,⁷⁶ 74 Niere^{75, 78} und Leber⁷⁹) beiträgt. Dadurch nimmt es eine wichtige Rolle bei chronisch inflammatorischen und fibrotischen Erkrankungen ein.⁷⁴ Dies kann schließlich zu chronisch fibrotischem Remodeling und letztendlich zum Organversagen führen.¹⁹ Müller et al. konnten zeigen, dass Grem1 auch im Herzen eine Rolle spielt und hier einen nützlichen Marker für kardiale Fibrose und eine ungünstige Prognose bei der NICM darstellen kann.¹⁹

1.2.4 CXCL12 (CXC-Motiv-Chemokin 12)

CXCL12 (auch Stromal-Cell-Derived-Factor 1; SDF-1) ist ein Chemokin, das gemeinsam mit seinem Rezeptor CXCR4 (CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4) essenziell für die kardiale Entwicklung ist.⁸⁰ Über CXCR4 vermittelt CXCL12 durch die Rekrutierung von endothelialen Progenitorzellen Angiogenese.^{80, 81} Zudem wirkt es durch seine chemotaktische Wirkung inflammatorisch. Hierüber wird die Adhäsion und Migration von Entzündungszellen wie Thrombozyten, Monozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten reguliert.^{82, 83} Es wird in entzündetem und geschädigtem Myokard verstärkt exprimiert,⁸⁰ so ist es beispielsweise nach Myokardinfarkten hochreguliert.⁸⁴ Die Effekte der Regulierung sind dabei deutlich pleiotrop.⁸⁰ So wirkt es nach myokardialer Hypoxämie kardioprotektiv, indem es die Rekrutierung von zirkulierenden Progenitorzellen und damit die Angiogenese fördert und das Myozyten-Überleben erhöht.^{80, 85-87} Andererseits fördert CXCL12 aber auch die Fibrozyten-

Migration und trägt somit zur vermehrten Fibrose in der NICM bei.^{88, 89} Bei Überexpression von CXCL12 oder CXCR4 vermittelt CXCL12 zusätzlich eine erhöhte Aktivierung proapoptotischer Signalwege, wodurch die kardiale Dysfunktion gesteigert wird.⁸⁰ In einer Studie von Chu et al. steigerte CXCL12 bei erhöhter Expression die Fibroblastenmigration im Herzen um 59 %. Bei gleichzeitig erhöhtem CXCL12 Plasma-Level bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe schlossen sie daraus, dass CXCL12 eine wichtige Rolle in der Pathogenese der kardialen Fibrose und der konsekutiven Herzinsuffizienz spielen könnte.⁸⁸ Zuern et al. identifizierten CXCL12 als wichtigen Prädiktor der Mortalität und Marker für myokardiale Entzündung bei Patienten mit vermuteter Myokarditis, aber auch bei nicht inflammatorischer CMP. Sie zeigten hier die Korrelation zwischen CXCL12 und Entzündungszellen (MCHII, CD68, CD3), die das Myokard infiltrierten.⁸⁹

1.2.5 C3aR und C5aR

C3aR (Complement component 3a-Rezeptor) und C5aR (Complement component 5a-Rezeptor) gehören zum Komplementsystem. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Immunabwehr und auch bei der Angiogenese. Außerdem sind sie beim Remodeling des Herzens⁹⁰ und der Regeneration verletzten Gewebes von Bedeutung.^{91, 92} Müller et al. zeigten, dass die myokardiale Expression von C3aR vor allem bei Patienten mit inflammatorischer CMP erhöht ist, während ein Mangel an C3aR Expression einen negativen prädiktiven Faktor darstellt. Bei nicht inflammatorischer CMP zeigte sich keine Abweichung.⁹⁰ C5aR ist vor allem auf Neutrophilen und Makrophagen exprimiert.⁹³ Es ist ein potenter Mediator der chemotaktischen und inflammatorischen Reaktion, der die Rekrutierung und Aktivierung von Monozyten in geschädigtem Gewebe und bei Remodeling-Prozessen (wie myokardialer Ischämie und Reperfusion) fördert⁹⁴ und so zur kardialen Fibrose beiträgt.⁹⁵

1.2.6 Cyclophilin A (CyPA) und EMMPRIN

CyPA wurde ursprünglich als spezifisches intrazelluläres Bindungsprotein für Cyclosporin A entdeckt und vermittelt in diesem Zusammenhang eine immunsuppressive Wirkung.⁹⁶ Physiologisch hat CyPA eine enzymatische

Aktivität als eine PPlase (Peptidyl-Propyl cis-trans Isomerase)^{97, 98} und wird von vielen Zelltypen bei Stimulation sekretiert. Dazu gehören unter anderem Makrophagen,^{99, 100} aktivierte Thrombozyten, hypoxische Kardiomyozyten^{101, 102} und glatte Gefäßmuskelzellen. CyPA reguliert Matrix-Metalloproteasen,¹⁰³ Wachstumsfaktoren (z. B. Epidermal Growth Factor) und andere Zytokine¹⁰⁴ und spielt so eine wichtige Rolle in der Migration und Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen sowie der Akkumulation von Entzündungszellen.⁹⁸ Erhöhte Level sind bei Patienten mit inflammatorischen Erkrankungen wie Sepsis¹⁰⁵ und Diabetes Typ 2 zu finden,⁹⁹ außerdem kann erhöhtes Serum CyPA als Biomarker für oxidativen Stress und Koronare Herzkrankheit verwendet werden.¹⁰⁶ EMMPRIN (Extracellular matrix metalloproteinase inducer), der Oberflächenrezeptor für extrazelluläres CyPA, der an der chemotaktischen Wirkung von CyPA beteiligt ist, wird von vielen kardiovaskulären Zellen exprimiert.⁹⁸ Er kann sowohl als Signal- als auch als Adhäsions-Rezeptor wirken und so zu einer Plättchen-Aktivierung und -Degranulation führen.¹⁰⁷ In einem Mausmodell der Coxsackie Virus B3 induzierten Myokarditis waren CyPA und EMMPRIN hochreguliert und es wurde gezeigt, dass CyPA für eine effektive Rekrutierung von Makrophagen und T-Zellen im infizierten Myokard nötig ist. Bei Defizienz von CyPA war eine reduzierte Infiltration mit Entzündungszellen und ein reduziertes Remodeling zu sehen.¹⁰⁸ EMMPRIN kann also als Biomarker für kardiales Remodeling genutzt werden, während CyPA, das wie EMMPRIN in der inflammatorischen aber nicht in der nicht inflammatorischen CMP überexprimiert ist, ein neuer spezifischer Marker der kardialen Inflammation sein könnte.¹⁰⁹ Bei erhöhter Expression von CypA in EMB kann dieses als Prädiktor eines schlechten Outcomes bei Patienten mit NICM angenommen werden.¹¹⁰

1.2.7 Weitere Biomarker der Inflammation, Hypoxie und Apoptose

Ein weiterer relevanter Marker der Inflammation ist CD14, welches die Lipopolysaccharid-vermittelte Entzündung in vielen Organen mediiert.¹¹¹ Als Marker der Hypoxie wird ETs1 (E26 transformation-specific 1) eingesetzt, das eine wichtige Rolle in der Angiogenese spielt.^{112, 113} Als Marker der Apoptose dient RAF1 (Rapidly accelerated fibrosarcoma 1), eine Proteinkinase, die unter anderem den MAP-Kinase (Mitogen-aktivierte Proteinkinase) Signalweg aktiviert.

Des Weiteren zählen dazu auch die MAP-Kinase 1, die in die Regulation der Proliferation, Differenzierung und Gentranskription involviert ist, sowie STAT1 (Signal transducer and activator of transcription 1), welches einen der Haupteffektoren des Interferon-Signalweges darstellt.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Weitere Mediatoren des Zelltodes sind CD44, SPP1 (Secreted Phosphoprotein 1) und CASP3 (Caspase-3). CD44 ist ein multifunktionaler Rezeptor, der unter anderem an der Präsentation von Chemokinen sowie an der Übertragung von Signalen der Apoptose und Nekrose beteiligt ist.^{117, 118} Die SPP1 Expression in Kardiomyozyten führt zu einer erhöhten Apoptose der Kardiomyozyten und so zur gesteigerten LV-Dysfunktion,¹¹⁹ während CASP3 eine wichtige Rolle in der Apoptose und Nekrose spielt.¹²⁰

1.3 Endomyokardbiopsie

Die EMB ist ein diagnostisches Verfahren, das der Untersuchung von Herzgewebe dient. Sie kann genutzt werden, um Erkrankungen wie Myokarditiden, CMP, Arrhythmien und Beteiligung des Herzens bei systemischen Erkrankungen zu diagnostizieren oder im Verlauf zu beurteilen sowie zur Nachverfolgung von Patienten, die eine Herztransplantation erhalten haben. Auch bei der Diagnose kardialer Massen und Kardiotoxizität ist die EMB eine diagnostische Möglichkeit. Sie stellt den Goldstandard bei der Diagnose von Myokarditiden, Transplantat-Abstoßungen und kardialen Speichererkrankungen dar.¹²¹ Laut aktueller Leitlinie sollte eine EMB im Falle einer rasch progressiven Herzinsuffizienz durchgeführt werden, die trotz medikamentöser Standard-Therapie progredient bleibt. Die Indikation ist jedoch nur gegeben, wenn die Möglichkeit einer spezifischen Diagnose besteht, die nur mithilfe von myokardialen Proben bestätigt werden kann und zu der eine spezifische Therapie verfügbar ist (IIaC Empfehlung).¹⁴ Eine Arbeitsgruppe der AHA, des ACC und der ESC definierten im Jahr 2007 14 klinische Szenarien, in denen eine klare Indikation für eine EMB besteht. Voraussetzung war, dass sie einen diagnostischen, prognostischen und therapeutischen Wert besitzt und eine Hilfe zum besseren Verständnis der zellulären und molekularen Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt. Die formulierten Indikationen besitzen die Empfehlungsgrade I-III, mit Evidenzleveln B und C. Eine Klasse I Empfehlung

erhielten die Situationen einer neu aufgetretenen Herzinsuffizienz, die weniger als 3 Monate besteht und assoziiert ist mit einem normal großen oder dilatierten LV und neu aufgetretenen hämodynamischen Einschränkungen bzw. neu aufgetretenen ventrikulären Arrhythmien, zweit- oder drittgradigem Schenkelblock oder nicht-Ansprechen auf die normale Behandlung in ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn. Die Klasse II Empfehlungen umfassen 11 Situationen, die gekennzeichnet sind durch Herzinsuffizienz, assoziiert mit: dilatiertem LV mit oder ohne neuen ventrikulären Arrhythmien und/oder zweit- oder drittgradigem Schenkelblock, bestehend für über 2 Wochen bis über 3 Monate; DCM in Kombination mit vermuteter allergischer Reaktion und/oder Eosinophilie; Anthrazyklin-CMP; unerklärter restriktiver CMP; hypertropher CMP; vermuteten kardialen Tumoren; unerklärte CMP bei Kindern, vermutete ARVC/D oder unerklärten ventrikulären Arrhythmien. Die Situation mit Klasse 3 Empfehlung einer EMB ist das unerklärte VHF.⁴¹ Zur Entnahme einer EMB wird ein Biopptom in die rechte oder linke Vena jugularis, Vena subclavia, Vena femoralis (für Biopsien aus dem RV) oder Arteria femoralis oder Arteria brachialis (für Biopsien aus dem LV) eingeführt.^{41, 121, 122} Außerdem kann eine LV-Biopsie auch durch eine transseptale Punktion, nach Erreichen des RV, stattfinden.¹²¹ Arterielle Zugänge müssen mit konstant laufender Infusion offen gehalten werden, um embolische Ereignisse zu verhindern. Während einer LV-Biopsie können zusätzlich zu Heparin auch Aspirin oder andere Plättchenaggregationshemmer genutzt werden, um das Risiko einer Embolie zu minimieren. Während des Eingriffs sollte ein Monitoring bestehend aus EKG, Blutdruck und Pulsoxymetrie stattfinden. Die EMB wird unter fluoroskopischer Überwachung oder zweidimensionaler Echokardiographie durchgeführt,⁴¹ zusätzlich kann das CMR eingesetzt werden um die beste Stelle zur Biopsie einer fokalen Erkrankung zu finden.^{41, 123} Proben sollten an mehr als einer Stelle des rechtsventrikulären Septums entnommen werden, am besten 5-10 Stück abhängig von der Fragestellung. Jede Probe sollte 1-2 mm³ groß sein.⁴¹ Die Proben werden direkt nach Entnahme bei Raumtemperatur in 10 % neutral gepuffertem Formalin fixiert.^{41, 124} 4-5 Proben sollten lichtmikroskopisch beurteilt werden, je nach Fragestellung auch elektronenmikroskopisch. Dies ist

beispielsweise zur Diagnose einer Amyloidose, Speichererkrankung oder viraler Myokarditis hilfreich. Für die Lichtmikroskopie werden die Proben in Paraffin eingebettet und je nach Fragestellung gefärbt (z. B. mit Hämatoxylin-Eosin bei Verdacht auf Myokarditis oder mit der Kongorot Färbung bei Verdacht auf Amyloidose). Für die Elektronenmikroskopie werden die Proben in 4 %igem Glutaraldehyd fixiert. Zur Untersuchung per Immunfluoreszenz oder Immunhistochemie (z. B. bei vermuteter Myokarditis, Speichererkrankung, Amyloid-Klassifikation oder Analyse des viralen Genoms) werden die Proben schockgefroren.⁴¹ Dies geschieht mithilfe von flüssigem Stickstoff und anschließender Lagerung bei -80 °C. Einzelne Proben können auch zur späteren Analyse der RNA (Ribonukleinsäure) in einer speziellen Lösung (RNAlater) bei Raumtemperatur gelagert werden.¹²¹ Frühe Komplikationen der EMB umfassen die Perforation mit Perikardtampnade, supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien, Schenkelblöcke, Pneumothorax, pulmonale Embolisationen, Parästhesien, Nervenschädigung, Hämatome, Beschädigung der Trikuspidalklappe, vasovagale Reaktionen, Infektionen und arterio-venöse Fistelbildung.^{41, 121} Zu den späten Komplikationen gehören Blutungen, Perikardtampnade und tiefe Venenthrombose.⁴¹ Die Komplikationsrate beläuft sich laut verschiedener Studien auf 1-6 %.^{41, 121, 125}

1.4 Hypothese

Die NICM stellen weiterhin eine häufige Ursache der Herzinsuffizienz dar. Trotz Fortschritt in der Diagnostik und Therapie in den letzten Jahrzehnten besteht noch immer eine schlechte Prognose des sehr variablen und oft junge Patienten betreffenden Krankheitsbildes.^{2, 5} Es gibt jedoch große Unterschiede in der Prognose und dem Outcome der verschiedenen Kardiomyopathien. Aus diesem Grund ist die Identifikation von Hochrisikopatienten zum intensivierten Monitoring und zur frühzeitigen Therapie ein wichtiges Ziel, stellt aber weiterhin eine große Herausforderung dar. Zu diesem Zweck sind neue Biomarker nötig. Neben den gängigen histopathologischen und immunhistochemischen Verfahren sind neue Vorgehensweisen gefragt. Wie schon von Müller et al. in der Tachykardiomyopathie gezeigt,¹²⁶ spielt die Veränderung der Genexpression eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Herzmuskelerkrankungen. So hat die

Expression verschiedener Gene zum Beispiel einen großen Einfluss auf das kardiale Remodeling, welches ein Schlüsselereignis in vielen Herzerkrankungen darstellt. Dies geschieht durch die Regulation von Genen der Inflammation, Hypoxie, Nekrose und Apoptose.¹²⁶ Die Rolle der Expression verschiedener Gene ist an diesem Punkt noch nicht ausreichend erforscht, könnte aber vielleicht die neue, zentrale Position in der Diagnostik von NICM einnehmen. Dadurch könnte sie einen neuen Marker darstellen, der schon vor der Entzündung und Schädigung von Herzmuskelzellen, auf der die gängigen Marker beruhen, die Krankheit oder auch nur die Möglichkeit zu erkranken anzeigen. Auf diese Weise könnte man ein neues Risikokollektiv früher entdecken und besser überwachen, früher behandeln und somit eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz und End-Stage Therapien, wie die Herztransplantation, minimieren. Unsere Hypothese ist, dass die veränderte Genexpression und Regulation von Genen, die an der Inflammation, Hypoxie, Nekrose und Apoptose von Kardiomyozyten beteiligt sind, eine zentrale Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf von chronischen Myokarditiden und primärer DCM spielen und prognostisch von Bedeutung sind. Daher untersuchen wir die Genexpression in Bezug auf die diagnostische und prognostische Relevanz in einem fortlaufenden Patientenkollektiv mit NICM mit besonderem Fokus auf dem Vergleich der chronischen Myokarditis und der primären DCM.

2 Materialien und Methoden

2.1 Materialien

2.1.1 Klinikausstattung

- Echokardiographie (transthorakal): iE33, Philips Medical Systems
- Magnetresonanztomographie: 1,5 Tesla Magnetresonanztomograph, Siemens Medical Systems
- Biopptom: Cordis Corporation, Waterloo, Belgien

2.1.2 Antikörper

Tabelle 1: Antikörper

Antigen	Art	Spezifität	Wirt	Hersteller
CD3	Monoklonal	Human	Maus	Novocastra Laboratories, Newcastle upon Tyne, Großbritannien
CD68	Monoklonal	Human	Maus	Dako, Glostrup, Dänemark
HLA-DR-a	Monoklonal	Human	Maus	Dako, Hamburg, Deutschland
MIF	Polyklonal	Human, Maus, Ratte	Ziege	R&D-System, Minneapolis, USA
Isotypenkontrolle	Polyklonal		Ziege	Vector Laboratories, Burlingham, USA

Antigen	Art	Spezifität	Wirt	Hersteller
Biotinylierte Sekundärantikörper	polyklonal	Ziege	Hase	Dako, Glostrup, Dänemark
C3aR	polyklonal		Kaninchen	SantaCruz, Kalifornien, USA
C5aR	polyklonal	Human	Kaninchen	Abcam, Cambridge, Großbritannien

Genutzte Antikörper mit Art, Spezifität, Wirt und Hersteller. C3aR – Complement component 3a-Rezeptor; C5aR – Complement component 5a-Rezeptor; CD3 – Cluster of differentiation 3; CD68 – Cluster of differentiation 68; HLA-DR-a – Humane Leukozytenantigen-System DR α ; MIF – Macrophage migration inhibitory factor

2.1.3 Kits

- Vectastain Elite ABC Kit: Vector Laboratories, Burlingham, Kalifornien
- DAB-Substrat-Kit (LiquidDAB+Substrate Chromogen System, Dako, K3468)

2.1.4 Reagenzien

- RNA-later: Ambion Inc, Foster City, Kalifornien

2.1.5 Software

- SPSS, Version 26.0: SPSS Inc., Chicago, USA
- ARGUS Function, Siemens Medical Systems, Deutschland

2.2 Methoden

2.2.1 Studiendesign, Patientenkollektiv und Erhebung klinischer Risikofaktoren

Die retrospektive Analyse wurde an 703 Patienten mit neu aufgetretener NICM und einer deutlich verminderten LVEF ($\leq 55\%$) durchgeführt. Diese wurden an der Universitätsklinik Tübingen von 1999 bis 2018 behandelt, hierbei wurde bei jedem Patienten mindestens eine EMB durchgeführt. Bei Aufnahme wiesen alle Patienten entsprechende Herzinsuffizienz-Symptomatik und/oder eine

eingeschränkte LVEF auf. Die Patienten präsentierten sich hierbei entweder mit Belastungsdyspnoe NYHA ≥ 2 und/oder einem erhöhten Laborwert (TnI-Wert im Serum $> 0,03 \mu\text{g/l}$ und/oder BNP-Wert im Serum $> 100 \text{ ng/l}$) und/oder Herzrhythmusstörungen mit rezidivierenden Palpitationen mit Synkope oder Präsynkope und dokumentierten anhaltenden oder nicht anhaltenden VTs und/oder anderweitig der Herzinsuffizienz entsprechenden Symptomatik. Die Einteilung der NICM erfolgte gemäß der geläufigen Klassifikationen der Arbeitsgruppen der ESC¹ und AHA¹². Die Erhebung der klinischen Risikofaktoren bei Studieneinschluss beinhaltete Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI (Body-Mass-Index), NYHA-Einteilung und Vormedikation. Im Laufe des Aufenthaltes wurden verschiedene Laborwerte (darunter AP (Alkalische Phosphatase; Normwert: 40-130 U/l), Bilirubin (Normwert: 1,2 mg/dl), BNP (Normwert: $< 100 \text{ ng/l}$), Cholesterin (Normwert: $< 190 \text{ mg/dl}$), CK (Creatinkinase; Normwert: $\leq 190 \text{ U/l}$), CRP (C-reaktives Protein; Normwert: $< 0,5 \text{ mg/dl}$), Glucose (Normwert: $< 100 \text{ mg/dl}$), GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; Normwert: $< 50 \text{ U/l}$), GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Normwert: $< 50 \text{ U/l}$), HbA1c (Hämoglobin A1c; Normwert: $< 6 \%$), HDL (High-density lipoprotein; Normwert: $> 40 \text{ mg/dl}$), INR (International Normalized Ratio; Normwert: 0,85-1,15), Kreatinin (Normwert: 0,6-1,1 mg/dl), LDL (Low-density Lipoprotein; Normwert: $< 100 \text{ mg/dl}$), nTproBNP (N-terminales pro-BNP; Normwert: $< 300 \text{ pg/ml}$), Thrombozyten (Normwert: 150.000-450.000/ μl), TnI (Troponin I; Normwert: $< 0,4 \mu\text{g/l}$), Triglyceride (Normwert: $< 200 \text{ mg/dl}$) bestimmt, diese wurden wenn vorhanden auch bei den Follow-up-Terminen erhoben. Außerdem durchliefen die Patienten eine klinische Diagnostik, die EKG, Echokardiographie, EMB und/oder CMR beinhaltete. Per Echokardiographie wurden die LVEF, der linksventrikuläre Enddiastolische Diameter (LVEDD), der systolische pulmonalarterielle Druck (PAPsys), der rechtsventrikuläre Druck und die rechtsventrikuläre Funktion (RVEF) ermittelt. Die LVEF wurde mithilfe der modifizierten Simpson-Methode aus dem apikalen 2- und 4-Kammer-Blick bestimmt. Mittels Analyse der systolischen Exkursion des Trikuspidalklappenringes (TAPSE) wurde die RVEF von einem erfahrenen Untersucher abgeschätzt, wobei eine rechtsventrikuläre Dysfunktion in gängiger Weise als eine TAPSE $< 20 \text{ mm}$ definiert wurde.¹²⁷ Die

LVEDD und RVEDD wurden mittels zweidimensionaler M-Mode-Echokardiographie (Motion-Mode) bestimmt. Der PAPsys wurde aus der Summe des geschätzten rechtsatrialen Drucks und dem transtrikuspidalen Druckgradienten berechnet. Letzterer wurde mittels CW-Doppler (Continuous-Wave-Doppler) bestimmt. Den rechtsatrialen Druck schätzten wir unter Zuhilfenahme der Größenveränderung der Vena cava inferior (atemmoduliert) bei Inspiration. Hierbei schätzten wir den atrialen Druck bei fehlender Atemmodulation auf 15 mmHg, bei partiellem Kollaps auf 10 mmHg und bei komplettem Venenkollaps auf 5 mmHg.¹²⁸ Patienten mit einer Koronararterienstenose > 50 % in mindestens 2 Herzkranzgefäßen oder einer Hauptstammstenose des Ramus interventricularis anterior (RIVA) oder der linken Kranzarterie (>50 %) wurden echokardiographisch ermittelt und ausgeschlossen.¹²⁹ Alle Patienten wurden nach den aktuellen Leitlinien behandelt, abhängig von ihren Herzinsuffizienz-Symptomen und der LVEF.¹⁴ Die Indikation für die Herzmuskelbiopsie orientierte sich an gängigen Richtlinien (siehe 1.3 Endomyokardbiopsie).¹²¹ Die Studie wurde im Einklang mit den Regeln der Deklaration von Helsinki erstellt, es existiert eine schriftliche Einwilligung aller Patienten. Die Studie wurde von dem lokalen Ethik-Komitee der Eberhard Karls Universität Tübingen genehmigt (Deutschland, Projektnummer 474/2014BO2).

2.2.2 Studienendpunkte und Follow-up

625 der 703 Patienten wurden nach dem stationären Aufenthalt kontaktiert oder ambulant/stationär nachverfolgt. 260 Patienten wurden zwei Mal, 18 Patienten drei Mal nachverfolgt, wobei der Zeitraum zwischen den Nachverfolgungen zwischen 1 Tag und 5270 Tagen (175,7 Monate oder 14,6 Jahren) lag. Im Mittel wurden die Patienten nach 1183,8 Tagen (39,5 Monate oder 3,3 Jahre) nachverfolgt, der Median beträgt 850 Tage (28,3 Monate oder 2,4 Jahre). Die Patienten, bei denen eine telefonische oder ambulante/stationäre Nachverfolgung nicht möglich war wurden mindestens drei Mal telefonisch erfolglos kontaktiert. Aufgrund fehlender Nachverfolgung schieden 78 Patienten aus der Studie aus (Lost to Follow-up). Inhalt der telefonischen oder ambulanten/stationären Nachverfolgung waren das Auftreten der Studienendpunkte, klinische Herzinsuffizienz-Symptome, eine aktuelle

Echokardiographie und aktuelle Laborwerte (wenn vorhanden). Wir definierten die Gesamtmortalität als primären Studienendpunkt. Der kombinierte Endpunkt setzte sich zusammen aus den sekundären Endpunkten Synkope, kardiale Dekompensation, ICD-Schock oder VT, Transplantation, Herzinfarkt und Schlaganfall. Ein unabhängiges Endpunktkomitee überprüfte alle klinischen Ereignisse zur Bestätigung des Auftretens eines klinischen Endpunkts, hierbei waren Ärzte, die für eine erneute stationäre Aufnahme verantwortlich waren, nicht an der Studie beteiligt.

2.2.3 Beurteilung der kardialen Funktion und Morphologie mit Kontrastmittel-Enhanced CMR

Die Kardio-MRT (Kardio-Magnetresonanztomographie) wurden mithilfe eines 1,5 Tesla MRT (Siemens Medical Systems, Deutschland) durchgeführt, das eine Gradientenstärke von 40 mT/m und eine Anstiegsgeschwindigkeit von 200 mT/m/ms aufweist. Eine geeignete Software wurde verwendet. Die Bilder wurden von Patienten in Rückenlage aufgenommen, hierfür wurden mithilfe von Elektrokardiographie Atempausen bestimmt und Atempausen-Sequenzen angefertigt. Zur Abbildung des linken sowie rechten Ventrikels wurden Schnittbilder mit einer Schichtdicke von 5 mm erstellt. Diese stellen einen Querschnitt von der Herzspitze bis zur Herzbasis dar, welcher parallel zum Sulcus coronarius verlief. Zur Abbildung des 2- und 4-Kammerblicks wurden sowohl in der kurzen Achse Videosequenzen aufgenommen, als auch Sequenzen, die in Richtung des links- und rechtsventrikulären Ausflusstrakt ausgerichtet waren. Die funktionellen Parameter wurden unter Verwendung einer SSFP-Pulssequenz (Steady-state-free-precession) mit einer Repetitionszeit /Echozeit von 3,0/1,5 ms, einem Anregungswinkel von 60° mit 25 Bilder pro Herzzyklus (matrix 256/192, FOV 300-400 mm) bestimmt. Im Folgenden wurden die funktionellen Parameter einer quantitativen Analyse mithilfe der Software ARGUS (Siemens Medical System, Deutschland) unterzogen. Mithilfe der enddiastolischen und endsystolischen Volumina (LVEF: EDV-ESV/EDV·100) wurde die LVEF bestimmt. Zur Bestimmung des LV-Durchmessers wurde die im Querschnitt gemessene Breite des Ventrikels genutzt. Diese wurde im Zentrum der Längsachse des LV gemessen. Die Messung des LVEDD erfolgte an der

Mitralklappensegel-Spitze, hierbei wurde zur Messung der Querschnitt genutzt. Um die späte Kontrastmittelanreicherung im Myokard darzustellen erfolgte die Aufnahme von Late-Gadolinium-Enhancement (LGE)-Aufnahmen. Hierbei wurde eine zweidimensionale T1w Inversion-Recovery-GRE-Sequenz verwendet (Wanddicke: 8 mm, Schichtebene 1,2-1,5 mm, Anregungswinkel 30°, Repetitionszeit / Echozeit / Inversionszeit 8,0/4,9/240,0-300,0 ms). Zur Signalunterdrückung des normalen Myokards wurde die ideale Inversionszeit bestimmt. Hierfür wurde eine Inversion-Recovery SSFP-Sequenz verwendet. Die Inversionszeit wurde schrittweise um jeweils 20 ms erhöht (Wanddicke 8 mm, Anregungswinkel 60°, Repetitionszeit/Echozeit 24/1,12 ms). Als Kontrastmittel wurde Gadobutrol (Gadovist, Bayer Healthcare, Deutschland) verwendet, pro kg KG wurden 0,15 mmol Gadobutrol intravenös appliziert. Anschließend wurden nach einer Wartezeit von 10-15 Minuten die CMR-Aufnahmen in Längs- und Querschnittebene erstellt. Im Folgenden begutachteten zwei unabhängige Untersucher die Bilder im Hinblick auf Vorhandensein eines LGE, auf dessen Lokalisation (nach 17-Segment-Modell der AHA¹³⁰), Muster und Ausmaß. Als positiv wurde das LGE nur dann bewertet, wenn es in beiden zueinander orthogonalen Ebenen nachweisbar war. Als entscheidende Parameter wurden das Vorhandensein eines LGE, die LVEF/RVEF und die Existenz eines Perikardergusses angesehen.^{131, 132} Die Gesamtuntersuchung betrug 30-45 Minuten.

2.2.4 Endomyokardbiopsie, Histopathologische und Immunhistochemische Analyse

Die EMB-Proben wurden, analog zu vorherigen Publikationen, aus dem rechten Ventrikelseptum entnommen. Es wurden jeweils 5-10 Proben mit einem Durchmesser von 1-3 mm gewonnen.^{110, 133} Dazu wurde ein Bioptom (Biopsy Forceps, Cordis Corporation) verwendet, dieses wurde mithilfe einer 9F-Schleuse eingebracht.^{70, 134} Anschließend wurden die Proben in gepufferter 4 %iger Formaldehyd-Lösung fixiert und mit Hämatoxylin/Eosin- (HE), Giemsa- und Masson-Trichrom-Färbung eingefärbt. Es wurden 4 µm dicke Paraffinschnitte angefertigt, die lichtmikroskopisch untersucht wurden.¹³⁵ In der HE-Färbung (zur Darstellung unterschiedlicher Gewebsstrukturen) sind alle

basophilen Strukturen (z. B. der Zellkern) durch Hämatoxylin blau gefärbt, die azidophilen Strukturen (z. B. Zytoplasma) werden durch Eosin rot gefärbt.¹³⁶ Bei der Giemsa-Färbung (zur Unterscheidung verschiedener Zellreihen des Blutes) werden Zellkerne in einem dunklen Blau, das Zytoplasma in einem hellen Blau und Kollagene in einem hellen Rosa angefärbt. Die Kerne von Protozoen und Parasiten erscheinen hellrot. Die Giemsa-Reagenz ist zusammengesetzt aus Azur, Methylenblau und Eosin.¹³⁷ Bei der Masson-Trichrom-Färbung (zur Differenzierung von Kollagen- und Muskelfasern) werden Zellkerne blauschwarz oder braunschwarz gefärbt, während das Zytoplasma sich rot darstellt und Bindegewebe blau oder grün gefärbt wird.¹³⁸ Weiterhin wurden Proben für die Durchführung einer PCR (Polymerase-Kettenreaktion) in RNAlater® (Ambion Inc., Foster City, Kalifornien) fixiert. Hierbei wurde das entnommene Gewebe auf das Vorhandensein von Virus-DNA (Desoxyribonukleinsäure) untersucht. Es wurde auf folgende Viren untersucht: Adenoviren, Coxsackie Virus B3 (CVB3), Enterovirus Spezies (EV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Herpes Simplex Virus (HSV), Humanes Herpes Virus Typ 6,7 und 8 (HHV 6,7,8), Humanes Zytomegalie Virus (CMV), Influenza A und B, Parvovirus B19 (PVB19), Varizella zoster Virus (VZV).⁴¹ Dazu wurde zur Erhöhung der Spezifität der Methode eine „nested PCR“ durch das Institut für molekulare Pathologie der Universität Tübingen durchgeführt.¹³⁹ Zur immunhistologischen Analyse wurden die Proben deparaffinisiert und mit Antikörpern gegen CD3 (Novocastra Laboratories, Newcastle, UK), CD68 (DAKO, Glostrup, Denmark), HLA-DR- α (DAKO, Hamburg, Germany) (zur Darstellung der MHCII-Expression auf Antigenpräsentierenden Immunzellen) angefärbt. Zur Darstellung von Proteinen in Zellstrukturen und Gewebe wurde eine Avidin-Biotin-Färbung (Vectastain Elite ABC Kit, Vector, Burlingame, USA) durchgeführt.¹⁴⁰ Zur Darstellung von C3aR und C5aR wurden die Proben deparaffinisiert und rehydratisiert und mit C3aR-Antikörper (H-300; sc-20138, SantaCruz, California) oder C5aR-Antikörper (Anti-C5R1, ab59390, abcam, Cambridge) inkubiert. Zur Visualisierung wurde ein DAB-Substrat-Kit (LiquidDAB+Substrate Chromogen System, Dako, K3468) genutzt. Die C3aR+ Expression wurde mit einem semiquantitativen Bewertungsschema, wie schon früher genutzt,^{63, 90} und gemäß den Scores zu

CD68 und MHC-II eingeteilt. Der C3aR+ Färbegrad wurde semiquantitativ verblindet anhand 1-2 Gewebsschnitten durch zwei unabhängige Prüfer in einen Score in 0 (keine gefärbten Zellen) oder 1 (1-8 gefärbte Zellen) eingeteilt. Die MIF-Expression wurde mithilfe eines Anti-MIF-Antikörpers (R&D-Systems, Minneapolis, USA) bestimmt. Hierbei wurden nach Herstelleranweisung die Antikörper (Vector Laboratories, Burlingame, USA) sowie die passenden biotinylierten Sekundär-Antikörper (DAKO, Glostrup, Dänemark) verwendet. Eine Isotypenkontrolle wurde durchgeführt. Das so angefärbte Myokard wurde semiquantitativ verblindet in einen Score eingeteilt. Dazu wurden 1-2 Schnitte jeder Färbung von zwei unabhängigen Prüfern begutachtet. Der Score reicht von 1-4, hierbei bedeutet 1 keine oder nur eine geringe Expression, 4 steht für eine starke und flächendeckende Expression.^{109, 110} Weiterhin wurde der MIF-Färbegrad nochmals unterteilt, der Score 1 und 2 steht hierbei für „negativ“, ein Score von 3 oder 4 wird als „positiv“ beurteilt. Der Grad der myokardialen Fibrosierung der Biopsate wurde anhand einer, bereits in früheren Studien etablierten, Methode anhand eines Index definiert.¹⁴¹ Dazu erfolgte eine Division der fibrotischen Gewebsfläche durch die gesamte Gewebsfläche. Es erfolgte somit die Gradeinteilung der Fibrose in „mild“ (Grad 1; 0-10 %), moderat (Grad 2; 11-20 %) und schwer (Grad 3; > 20 %).

2.2.5 Evaluation der RNA Expression mit NanoString® nCounter Assay

Die RNA-Expression wurde mithilfe des nCounter miRNA (MikroRNA) Expression Assays (NanoString Technologies, Inc., Seattle, USA) ausgewertet. NanoString® nCounter ist eine fluoreszenzbasierte Technologie zur Nukleinsäurehybridisierung und -vervielfältigung. Sie ermöglicht eine zuverlässige und reproduzierbare Beurteilung der Expression von bis zu 800 Genen oder 228 Genfusionen in 12 Proben in einem Assay. Dazu wird eine Mindestmenge von 1 ng RNA pro Probe benötigt. Außer der Genexpression können auch die Kopienzahl-Variation, die Variation einzelner Nukleotide, chimäre RNAs und die miRNA-Expression analysiert werden.^{142, 143} Der NanoString® nCounter kann genutzt werden um vorher identifizierte Genprofile zu bestätigen oder neue Genexpressionsprofile zu identifizieren. Ein CodeSet, das die Zielgene des Assays abbildet, besteht aus einer Kombination aus kurzen,

genspezifischen molekularen Barcode-Reportersonden und Biotin-markierten Einfangsonden. Das CodeSet kann je nach Modifikation an aufgereinigte RNA oder DNA binden, alternativ können ungereinigte Extrakte aus Serum, Plasma, Zellkulturen oder Einzelzellen genutzt werden. Die Gesamt-RNA wurde aus 6-15 Schnitten formalin-fixierten, Paraffin-eingebetteten Gewebeproben extrahiert, hier wurde das RNeasy FFPE Kit (Qiagen, Hilden, Germany) gemäß der Hersteller-Anleitung benutzt. Die NanoString Proben wurden bei -80 °C gelagert. Zu Beginn der Analyse wurden die Reportersondenmischung und die RNA Proben auf Eis aufgetaut, die RNA-Ausbeute und Reinheit wurden mit dem NanoDrop ND-1000 Spectrophotometer (NanoDrop Technologies, Rockland, USA) gemessen. Pro Probe wurden 100 ng der Gesamt-RNA genutzt. Ein spezifisches nCounter CodeSet und 3 Referenzgene (GAPDH, HPRT1, RPL19) wurden für 18 Stunden bei 65 °C an die Gesamt-RNA hybridisiert und sowohl nCounter Prep Station als auch eine Expressionsquantifizierung mit dem nCounter Digital Analyzer wurden wie vom Hersteller empfohlen durchgeführt. Nach der Hybridisierung über Nacht wurden die Proben auf einer Vorbereitungsstation (nCounter Prep station) aufgereinigt, wobei alle überschüssigen Sonden und ungebundene RNA entfernt wurden. Anschließend wurden die verbleibenden dreiteiligen Komplexe aus Reportersonde, Einfangsonde und RNA-Hybrid auf einer Streptavidin beschichteten Kartusche immobilisiert und elektro-gestreckt. Der molekulare Barcode wurde dann mit dem nCounter Digital Analyser ausgewertet, die unbearbeitete Barcode-Menge repräsentiert die relative Expression jedes Zielgens in der Probe. Diese Mengen wurden dann auf Referenzgene und Systemkontrollen normiert, um einen Vergleich innerhalb und zwischen den Proben zu erreichen. Somit wird die Expression jedes Zielgens bestimmt. Die Daten zur Expression wurden mit der NanoString nSolver Analysis Software (V3.0) analysiert. Die Qualitätskontrolle der Daten wurde unter Verwendung der Standardeinstellungen der nSolver Software durchgeführt. Dies fand mithilfe der Analyse der Positiv- und Negativkontrollen, der nicht regulierten Gene (Housekeeper) und Gesamtzahl der Gene, als auch unter Miteinbeziehung der Bindungsdichten in jeder Probe statt. Die agglomerative Cluster-Heat-Map-Analyse unter der Verwendung des

Pearson-Korrelationsabstandsmaßes wurde mit der nSolver-Software gemäß den Anweisungen des Herstellers durchgeführt. Eine Liste der verwendeten Gene ist im Anhang dargestellt (Tabelle 6). Die Aufstellung der Gene erfolgte in Übereinstimmung mit den Herstellerangaben.^{142, 143}

2.2.6 Statistische Analyse

Die Risikofaktoren NYHA-Klasse, LVEF, LVEDD und LGE im CMR, sowie die laborchemischen, klinischen und immunhistologischen Parameter BNP, CRP, Tnl, CK, Kreatinin, Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride, Thrombozytenzahl, viruspositive EMB, EMMPRIN positive EMB, CyPA positive EMB, Grem positive EMB, MIF positive EMB, MHCII positive EMB, CD3 und CD68 positive EMB und myokardiale Fibrose wurden retrospektiv erhoben. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen und als Median und Interquartalsabstand (1.-3. Quartal; IQA) angegeben. Der Mann-Whitney-U-Test ist ein nicht parametrischer Test, der eingesetzt wird, um herauszufinden, ob zwei unabhängige, nicht normalverteilte Populationen mit ordinalen Variablen die gleiche Verteilung haben. Die Nullhypothese ist hierbei, dass die Verteilung in beiden Populationen gleich ist, also dass die Wahrscheinlichkeit, dass ein zufällig ausgewählter Wert aus einer Population A größer ist als ein zufällig ausgewählter Wert aus einer Population B gleich groß ist, wie die Wahrscheinlichkeit, dass der zufällig ausgewählte Wert aus einer Population A kleiner ist als ein zufällig ausgewählter Wert aus einer Population B. Die Alternativhypothese besagt, dass die Populationen nicht die gleiche Verteilung besitzen, also dass ein zufällig ausgewählter Wert aus einer Population A mit höherer Wahrscheinlichkeit größer oder kleiner ist als ein zufällig ausgewählter Wert aus einer Population B.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Kategorische Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert und als Absolut und im Verhältnis angegeben. Der Chi-Quadrat-Test ist ein Test für nominalskalierte Variable, der testet ob die Häufigkeit einer auftretenden Variablen sich von der erwarteten Häufigkeit in einer (oder mehreren) Population(en) unterscheidet. Die Population wird dazu in sich unterscheidende Gruppen eingeteilt. Die Null-Hypothese ist, dass es keinen Unterschied zwischen der Häufigkeit der auftretenden Ereignisse der einzelnen Gruppen gibt. Die

Alternativhypothese ist, dass Ereignisse in einer Gruppe signifikant häufiger auftreten, als in einer anderen Gruppe, z. B. dass in einer Population A eine zufällig ausgewählte Person mit einer höheren Wahrscheinlichkeit männlich als weiblich ist.¹⁴⁷⁻¹⁵¹ Bei einem p-Wert $\leq 0,05$ wurde eine statistische Signifikanz angenommen. Zur Darstellung der Überlebenskurven wurde die in Untergruppen unterteilte Patientenkohorte mithilfe einer Kaplan-Meier-Analyse analysiert. Anschließend fand ein Vergleich mithilfe eines Logrank-Tests statt, wobei das Risiko für das Auftreten eines Endpunktes als Hazard Ratio (HR) mit einem 95 %-Konfidenzintervall (KI) angegeben wurde. Zur Endpunktanalyse nutzten wir den primären Endpunkt, sowie einen kombinierten Endpunkt bestehend aus sekundären Endpunkten. Die Korrelation zwischen definierten Risikofaktoren und diesen Endpunkten wurde mithilfe einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse berechnet. Die Genexpressionsanalysen sind als Heatmap, als Netzdiagramm oder als Volcano-Plot dargestellt. Eine Heatmap ist ein zweidimensionales Diagramm zur übersichtlichen Darstellung von Daten, in unserem Fall Genexpressionsdaten. Dabei findet eine Darstellung der einzelnen Gene in einer farbkodierten Matrix statt. Eine grüne Farbkodierung steht für eine Herunterregulation der Genexpression, eine schwarze Kodierung für eine normale Expression und eine rote Darstellung für eine Hochregulation der Genexpression. So ist ein einfacher und direkter visueller Vergleich der Regulation vieler Gene in einer Matrix möglich.¹⁵² Ein Netzdiagramm ist eine zweidimensionale grafische Methode zur Darstellung von multivariaten Analysen. Jede Variable wird dabei als Achse dargestellt, wobei alle Achsen vom gleichen Punkt ausgehen und kreisförmig in gleich großen Abständen aufgefächert sind. Dadurch können die Variablen sortiert werden, um Korrelationen deutlicher darzustellen. Eine Linie verbindet dabei die Datenwerte verschiedener Variablen. Dadurch können Ausreißer visuell eindeutig dargestellt werden.¹⁵³ Ein Volcano-Plot ist eine Variante eines Streudiagramms zur Darstellung großer Datensets.¹⁵⁴ Es zeigt dabei besonders deutlich fold-changes (Abweichungen im Sinne einer Erhöhung oder Erniedrigung) der X und Y Achse und ist somit ein gutes Werkzeug um Differenzen zu quantifizieren. Besonders gut geeignet ist der Volcano-Plot aufgrund seiner Übersichtlichkeit für große Datenmengen, wie sie

in der Genexpressionsanalyse bei Analyse von oftmals mehreren Hundert bis Tausend Genen stattfindet. Durch eine Darstellung des negativen Logarithmus des p-Wertes auf der y-Achse erscheinen signifikante Werte mit niedrigem p-Wert am oberen Ende des Vulcano-Plots. Dadurch wird eine schnelle visuelle Identifikation signifikanter Unterschiede möglich. Auf der X-Achse erscheinen die Fold-changes. Hierbei erscheinen Änderungen in beide Richtungen im gleichen Abstand zur Mitte. Durch eine entsprechende Einfärbung ist die Darstellung eines Zusammenhanges mit Gruppenbildung möglich.¹⁵⁵ Die Durchführung der statistischen Analyse erfolgte mithilfe der Software SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkohorte

Wie in der Literatur vorbeschrieben^{1, 10} stellt unsere Patientenkohorte ein heterogenes Kollektiv mit typischer Verteilung der NICM dar. In der retrospektiven Analyse unserer 703 Patienten fokussierten wir uns im Folgenden auf die Patienten mit chronischer Myokarditis und DCM, diese beiden Gruppen sind detaillierter in Tabelle 3 dargestellt. Unsere Kohorte bestand aus 294 Patienten (41,8 % der Gesamtkohorte) mit chronischer Myokarditis, 139 Patienten (19,8 % der Gesamtkohorte) mit DCM, 27 Patienten (3,8 % der Gesamtkohorte) mit akuter Myokarditis, 64 Patienten (9,1 % der Gesamtkohorte) mit HOCM/HNCM, 37 Patienten (5,3 % der Gesamtkohorte) mit Speichererkrankungen, 11 Patienten (1,6 % der Gesamtkohorte) mit ARVC/D und 131 Patienten (18,6 % der Gesamtkohorte) mit anderen NICM.

Tabelle 2: Ätiologie der neu diagnostizierten Nicht-ischämischen Kardiomyopathien in unserer Kohorte

Alle Patienten	703 (100 %)
Chronische Myokarditis	294 (41,8)
DCM	139 (19,8)
Akute Myokarditis	27 (3,8)
HOCM/HNCM	64 (9,1)
Speichererkrankungen	37 (5,3)
ARVC/D	11 (1,6)
Andere	131 (18,6)

Werte sind in n (%) dargestellt. ARVC/D – arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/Dysplasie, DCM – Dilatative Kardiomyopathie, HNCM – Hypertrophe nicht obstruktive Kardiomyopathie, HOCM – Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie

3.2 Baseline-Charakteristika

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika der Patientenkohorte

Parameter	Alle Patienten	Chronische Myokarditis	DCM	p-Wert*
	n = 433 (100,0 %)	n = 294 (67,9 %)	n = 139 (32,1 %)	
Klinische Charakteristika				
Mittleres Alter in Jahren	60 (50-70)	59 (45,8-70)	62 (56-72)	0,010
Männer	325 (75,1 %)	214 (72,8 %)	111 (79,9 %)	0,113
Größe (cm)	175 (169-180)	174 (168-180)	178 (172-181)	0,049
Gewicht (kg)	80 (71-93,8)	80 (68-93)	84 (76-95)	0,008
BMI (kg/m ²)	26,1 (23,4-30,1)	25,8 (23,1-29,7)	27,1 (23,9-31,1)	0,071
NYHA ≥ II	283 (65,4 %)	202 (68,7 %)	81 (58,3 %)	0,016
NYHA > II	172 (39,7 %)	119 (40,5 %)	53 (38,1 %)	0,036
NYHA 1	74 (17,1 %)	63 (21,4 %)	11 (7,9 %)	
NYHA 2	111 (25,6 %)	83 (28,2 %)	28 (20,1 %)	
NYHA 3	130 (30 %)	89 (30,3 %)	41 (29,5 %)	0,070
NYHA 4	42 (9,7 %)	30 (10,2 %)	12 (8,6 %)	
Arterielle Hypertonie	126 (29,1 %)	87 (29,6 %)	39 (28,1 %)	0,041
ICD-Implantation				
Total	136 (31,4 %)	77 (26,2 %)	59 (42,4 %)	<0,0001
Parameter der Elektrokardiographie				
Herzfrequenz (Schläge/min)	76 (65-96)	76 (65-95,75)	78 (65-99,25)	0,479

Parameter	Alle Patienten	Chronische Myokarditis	DCM	p-Wert*
Sinusrhythmus	248 (57,3 %)	185 (62,9 %)	63 (45,3 %)	0,701
VHF	51 (20,6 %)	37 (12,6 %)	14 (10,1 %)	0,701
Parameter des linken Ventrikels in der Echokardiographie				
LVEF (%)	39,5 (30-50)	44 (32-55)	34 (25-40)	<0,0001
LVEF normal (>55 %)	53 (12,2 %)	49 (16,7 %)	4 (2,9 %)	<0,0001
LVEF leichtgradig eingeschränkt (45-55 %)	49 (11,3 %)	45 (15,3 %)	4 (2,9 %)	
LVEF mittelgradig eingeschränkt (35-45 %)	69 (15,9 %)	55 (18,7 %)	14 (10,1 %)	
LVEF hochgradig eingeschränkt (<35 %)	194 (44,8 %)	124 (42,2 %)	70 (50,4 %)	
LVEF ≤ 45 %	263 (60,7 %)	179 (60,9 %)	84 (60,4 %)	0,928
LVEF ≤ 35 %	194 (44,8 %)	124 (42,2 %)	70 (50,4 %)	0,110
LVEDD (mm)	56 (49-62)	55 (47-60)	62 (56-68)	<0,0001
PAPsys (mmHg)	24 (20-33)	24 (20-32)	25 (20-36,3)	0,271
Parameter des rechten Ventrikels in der Echokardiographie				
RVEF normal	255 (58,9 %)	192 (65,3 %)	63 (45,3 %)	0,060
RVEF leichtgradig eingeschränkt (45-55 %)	41 (9,5 %)	30 (10,2 %)	11 (7,9 %)	
RVEF mittelgradig eingeschränkt (35-45 %)	31 (7,2 %)	29 (9,9 %)	2 (1,4 %)	
RVEF hochgradig eingeschränkt (<35 %)	7 (1,6 %)	2 (0,7 %)	5 (3,6 %)	

Parameter	Alle Patienten	Chronische Myokarditis	DCM	p-Wert*
Kardio-MRT				
Ödem	8 (1,8 %)	6 (2 %)	2 (1,4 %)	0,800
LGE positiv	150 (34,6 %)	119 (40,5 %)	31 (22,3 %)	0,495
LGE Vorderwand	12 (2,8 %)	8 (2,7 %)	4 (2,9 %)	0,670
LGE Hinterwand	25 (5,8 %)	21 (7,1 %)	4 (2,9 %)	
LGE lateral	34 (7,9 %)	27 (9,2 %)	7 (5 %)	
LGE Septum	74 (17,1 %)	54 (18,4 %)	20 (14,4 %)	
LGE diffus	21 (4,8 %)	20 (6,8 %)	1 (0,7 %)	
LGE RV	14 (3,2 %)	12 (4,1 %)	2 (1,4 %)	
LGE LV	19 (4,4 %)	11 (3,7 %)	8 (5,8 %)	
LGE subendokardial	17 (3,9 %)	13 (4,4 %)	4 (2,9 %)	0,793
LGE intramyokardial	74 (17,1 %)	55 (18,7 %)	19 (13,7 %)	
LGE transmural	14 (3,2 %)	11 (3,7 %)	3 (2,2 %)	
LGE subepikardial	13 (3 %)	12 (4,1 %)	1 (0,7 %)	
LGE anderer Lokalisation	3 (0,7 %)	2 (0,7 %)	1 (0,7 %)	
Diagnose Kardio-MRT				
Akute Myokarditis	13 (3 %)	11 (3,7 %)	2 (1,4 %)	0,040
Chronische Myokarditis	32 (7,4 %)	27 (9,2 %)	5 (3,6 %)	
DCM mit typischem LGE	40 (9,2 %)	23 (7,8 %)	17 (12,2 %)	
Speichererkrankungen	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Hypertrophie	1 (0,2 %)	1 (0,3 %)	0 (0 %)	
Normal	22 (5,1 %)	21 (7,1 %)	1 (0,7 %)	

Parameter	Alle Patienten	Chronische Myokarditis	DCM	p-Wert*
Nicht-ischämische CMP ohne LGE	14 (3,2 %)	9 (3,1 %)	5 (3,6 %)	
Ischämische CMP	5 (1,2 %)	3 (1 %)	2 (1,4 %)	
Andere	40 (9,2 %)	33 (11,2 %)	7 (5 %)	
Abgelaufene Myokarditis	15 (3,5 %)	13 (4,4 %)	2 (1,4 %)	
ARVC/D	3 (0,7 %)	3 (1 %)	0 (0 %)	
DCM ohne LGE	22 (5,1 %)	15 (5,1 %)	7 (5 %)	
Perikarditis	1 (0,2 %)	1 (0,3 %)	0 (0 %)	
HOCN/HNCM	2 (0,5 %)	2 (0,7 %)	0 (0 %)	
Unklar	30 (7 %)	26 (8,8 %)	4 (2,9 %)	
Begleitende Herzmedikation bei stationärer Aufnahme				
Clopidogrel	8 (1,8 %)	5 (1,7 %)	3 (2,2 %)	0,418
Marcumar	29 (6,7 %)	21 (7,1 %)	8 (5,8 %)	0,759
Aspirin	65 (15 %)	47 (16 %)	18 (12,9 %)	0,610
Statin	62 (14,3 %)	44 (15 %)	18 (12,9 %)	0,454
Simvastatin	45 (10,4 %)	32 (10,9 %)	13 (9,4 %)	0,619
Atorvastatin	12 (2,8 %)	8 (2,7 %)	4 (2,9 %)	
Fluvastatin	4 (0,9 %)	4 (1,4 %)	0 (0 %)	
Reninhemmer	2 (0,5 %)	2 (0,7 %)	0 (0 %)	0,409
Betablocker	220 (50,8 %)	155 (52,7 %)	65 (46,8 %)	0,033
AT-1-Blocker	51 (11,8 %)	37 (12,6 %)	14 (10,1 %)	0,771
ACE-Antagonisten	165 (38,1 %)	116 (39,5 %)	49 (35,3 %)	0,112
Ca-Kanal-Inhibitoren	27 (6,2 %)	18 (6,1 %)	9 (6,5 %)	0,317
Diuretika	133 (30,7 %)	88 (29,9 %)	45 (32,4 %)	0,007

Parameter	Alle Patienten	Chronische Myokarditis	DCM	p-Wert*
Aldosteron-Antagonisten	131 (30,3 %)	84 (28,6 %)	47 (33,8 %)	0,001
Insulin	16 (3,7 %)	12 (4,1 %)	4 (2,9 %)	0,983
Digitalis	13 (3 %)	9 (3,1 %)	4 (2,9 %)	0,639
Heparin	35 (8,1 %)	23 (7,8 %)	12 (8,6 %)	0,196
α-Rezeptor-Blocker	4 (0,9 %)	3 (1 %)	1 (0,7 %)	0,992
PPI	84 (19,4 %)	65 (22,1 %)	19 (13,7 %)	0,561
Begleitende Herzmedikation bei Entlassung				
Clopidogrel	9 (2,1 %)	6 (2 %)	3 (2,2 %)	0,562
Marcumar	59 (13,6 %)	41 (13,9 %)	18 (12,9 %)	0,278
Aspirin	80 (18,5 %)	58 (19,7 %)	22 (15,8 %)	0,581
Statin	95 (21,9 %)	73 (24,8 %)	22 (15,8 %)	0,616
Simvastatin	69 (15,9 %)	54 (18,4 %)	15 (10,8 %)	0,826
Atorvastatin	22 (5,1 %)	16 (5,4 %)	6 (4,3 %)	
Fluvastatin	4 (0,9 %)	3 (1 %)	1 (0,7 %)	
Pravastatin	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Rosuvastatin	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Reninhemmer	2 (0,5 %)	2 (0,7 %)	0 (0 %)	0,603
Betablocker	321 (74,1 %)	234 (79,6 %)	87 (62,6 %)	0,010
AT-1-Blocker	71 (16,4 %)	49 (16,7 %)	22 (15,8 %)	0,199
ACE-Antagonisten	256 (59,1 %)	190 (64,6 %)	66 (47,5 %)	0,692
Ca-Kanal-Inhibitoren	34 (7,9 %)	27 (9,2 %)	7 (5 %)	0,526
Diuretikum	193 (44,6 %)	133 (45,2 %)	60 (43,2 %)	0,005
Aldosteron-Antagonisten	252 (58,2 %)	167 (56,8 %)	85 (61,2 %)	<0,0001

Parameter	Alle Patienten	Chronische Myokarditis	DCM	p-Wert*
Nitrate	1 (0,2 %)	1 (0,3 %)	0 (0 %)	0,562
Insulin	22 (5,1 %)	14 (4,8 %)	8 (5,8 %)	0,210
Digitalis	18 (4,2 %)	12 (4,1 %)	6 (4,3 %)	0,398
Heparin	44 (10,2 %)	29 (9,9 %)	15 (10,8 %)	0,144
α-Rezeptor-Blocker	3 (0,7 %)	3 (1 %)	0 (0 %)	0,313
PPI	107 (24,7 %)	87 (29,6 %)	20 (14,4 %)	0,066
Biomarker				
BNP (ng/l)	273 (59-737)	182 (44-558,5)	438 (93-899)	0,051
BNP > 100	47 (10,9 %)	29 (9,9 %)	18 (12,9 %)	0,237
nTproBNP (ng/l)	3257 (539-6725)	3313 (539-8049)	2568 (486,5-5335)	0,302
nTproBNP > 300	91 (21 %)	72 (24,5 %)	19 (13,7 %)	0,685
CRP (mg/dl)	0,48 (0,09-1,64)	0,55 (0,08-1,98)	0,4 (0,11-1,18)	0,167
CRP > 0,5	171 (39,5 %)	134 (45,6 %)	37 (26,6 %)	0,121
CK (U/l)	96 (64-148)	96 (63-150)	96 (69,8-145,8)	0,892
Tnl (ng/ml)	0,03 (0,03-0,1)	0,03 (0,03-0,12)	0,03 (0,03-0,0625)	0,073
Tnl > 0,03	125 (28,9 %)	98 (33,3 %)	27 (19,4 %)	0,146
Tnl > 0,1	68 (15,7 %)	57 (19,4 %)	11 (7,9 %)	0,036
Kreatinin (mg/ml)	0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,8-1,1)	0,825
Cholesterin (mg/dl)	183 (154-214,5)	181 (151-215)	185 (158,5-213,5)	0,410

Parameter	Alle Patienten	Chronische Myokarditis	DCM	p-Wert*
LDL (mg/dl)	117 (90-141)	116,5 (87-139,5)	119 (93-142,5)	0,255
HDL (mg/dl)	46 (36-56)	45 (35-57)	46 (39,5-53)	0,862
Triglyceride (mg/dl)	126,5 (88-178,8)	121 (85-186)	140 (99-170)	0,171
GOT (U/l)	26 (20-30)	26 (20-38)	27 (21-41,5)	0,508
GPT (U/l)	31 (22-54)	29 (20,5-51)	34,5 (25,3-57,8)	0,030
AP (U/l)	72 (57-95)	74 (57-85,8)	71 (57,5-94,5)	0,857
Bilirubin (mg/dl)	0,7 (0,5-1)	0,7 (0,5-1)	0,7 (0,5-1,1)	0,592
HbA1c (%)	6 (5,6-7)	5,9 (5,6-6,7)	6,2 (5,6-7,1)	0,593
Glucose (mg/dl)	104 (92-124)	102 (91-123)	108 (95-134)	0,117
Thrombozyten (1000/ μ l)	236 (190-283)	236 (194,5-282,5)	232,5 (187,5-284,3)	0,524
INR	1,1 (1-1,2)	1,1 (1-1,2)	1,1 (1-1,2)	0,280
Virus-positive endomyokardiale Biopsien				
Unbestimmter Virus	99 (22,8 %)	89 (30,3 %)	10 (7,1 %)	0,078
EBV	49 (11,3 %)	40 (13,6 %)	9 (6,5 %)	0,205
PVB19	69 (15,9 %)	63 (21,4 %)	6 (4,3 %)	<0,0001
HHV6	40 (9,2 %)	34 (11,6 %)	6 (4,3 %)	0,100
Färbungen				
EMMPRIN positiv Total	111 (25,6 %)	80 (27,2 %)	31 (22,3 %)	0,032

Parameter	Alle Patienten	Chronische Myokarditis	DCM	p-Wert*
EMMPRIN Mild positiv	49 (11,3 %)	40 (13,6 %)	9 (6,5 %)	
EMMPRIN Moderat positiv	49 (11,3 %)	29 (9,9 %)	20 (14,4 %)	
EMMPRIN Stark positiv	13 (3 %)	11 (3,7 %)	2 (1,4 %)	
CypA positiv Total	120 (27,7 %)	89 (30,3 %)	31 (22,3 %)	0,470
CypA mild positiv	21 (4,8 %)	14 (4,8 %)	7 (5 %)	
CypA moderat positiv	65 (15 %)	52 (17,7 %)	13 (9,4 %)	
CypA stark positiv	34 (7,9 %)	23 (7,8 %)	11 (7,9 %)	
Grem positiv Total	180 (41,6 %)	132 (44,9 %)	48 (34,5 %)	0,320
Grem mild positiv	45 (10,4 %)	34 (11,6 %)	11 (7,9 %)	
Grem moderat positiv	91 (21 %)	69 (23,5 %)	22 (15,8 %)	
Grem stark positiv	44 (10,2 %)	29 (9,9 %)	15 (10,8 %)	
MIF positiv Total	180 (41,6 %)	129 (43,9 %)	51 (36,7 %)	0,934
MIF mild positiv	34 (7,9 %)	24 (8,2 %)	10 (7,2 %)	
MIF moderat positiv	85 (19,6 %)	60 (20,4 %)	25 (18 %)	
MIF stark positiv	61 (14,1 %)	45 (15,3 %)	16 (11,5 %)	
Positiver Nachweis von immunhistochemischen Markern im Myokard				
MHC II	293 (67,7 %)	242 (82,3 %)	51 (36,7 %)	<0,0001
CD 68	269 (62,1 %)	235 (79,9 %)	34 (23,5 %)	<0,0001
CD 3	297 (68,6 %)	241 (82 %)	56 (40,3 %)	<0,0001
Myokardiale Fibrose				
Mild	24 (5,5 %)	18 (6,1 %)	6 (4,3 %)	0,589

Parameter	Alle Patienten	Chronische Myokarditis	DCM	p-Wert*
Moderat	60 (13,9 %)	42 (14,3 %)	18 (12,9 %)	
Schwer	30 (6,9 %)	24 (8,2 %)	6 (4,3 %)	

* für den Vergleich der Gruppe der chronischen Myokarditis gegenüber der DCM

Werte sind in n (%) oder Median (Interquartilsabstand 1. Quartal – 3. Quartal). ACE-I-Antagonisten – Angiotensinkonversionsenzym-Antagonisten, AP – Alkalische Phosphatase, ARVC/D – Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/Dysplasie, AT-1-Blocker – Angiotensin-I-Rezeptorblocker, BMI – body mass index, BNP – B-type natriuretisches Peptid, CK – Kreatinkinase, CMP – Kardiomyopathie, CRP – C-reaktives Protein, CypA – Cyclophilin A, DCM – Dilatative Kardiomyopathie, EBV – Epstein-Barr Virus, Grem – Gremlin, GOT – Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT – Glutamat-Pyruvat-Transaminase, HDL – High Density Lipoprotein, HHV6 – Humanes Herpesvirus-6, HOCM – Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, HNCM – Hypertrophe nicht obstruktive Kardiomyopathie, ICD – Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, INR – International Normalized Ratio, LDL – Low Density Lipoprotein, LGE – late gadolinium enhancement, LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, nTproBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, MIF – Macrophage Migration Inhibitory Factor, MRT – Magnetresonanztomographie, NYHA – New York Heart Association, PAPsys – systolischer pulmonaler arterieller Druck, PPI – Protonenpumpeninhibitoren, PVB19 – Parvovirus B19, RVEF – Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, SD – Standardabweichung, TnI – Troponin I, VHF – Vorhofflimmern

In Tabelle 3 sind die Baselinecharakteristika der Patientenkohorte aufgeführt, die wir bei den folgenden Analysen näher betrachtet haben. Dabei betrachteten wir aus der Gesamtkohorte mit 703 Patienten (dargestellt in Tabelle 2) die Patienten der Gruppen der chronischen Myokarditis und der DCM. In diese Gruppen waren 433 Patienten einzuordnen, davon 294 (67,9 %) mit chronischer Myokarditis und 139 (32,1 %) mit DCM. In dieser Gegenüberstellung sind signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der Patienten mit chronischer Myokarditis und den Patienten mit DCM sichtbar. Das Alter beträgt im Median 60 Jahre (IQA: 50-70 Jahre), wobei die Patientenkohorte mit Myokarditis signifikant jünger ist (Median: 59 Jahre; IQA: 45,8-70 Jahre) als die Patientenkohorte mit DCM (Median: 62 Jahre; IQA: 56-72 Jahre) ($p=0,010$). Ebenso weisen die Patienten mit chronischer Myokarditis bei durchschnittlich geringerer Größe (Median: 174 cm; IQA: 168-180 cm) ($p=0,049$) ein geringeres Gewicht auf (Median: 80 kg; IQA: 68-93 kg) ($p=0,008$) als die Kohorte mit DCM (Median: 178 cm, IQA: 172-181 cm; Median: 84 kg, IQA: 76-95 kg). Der BMI weist keinen signifikanten Unterschied auf, wenngleich auch hier tendenziell ein geringerer BMI bei der Kohorte mit Myokarditis (Median: 25,8; IQA: 23,1-29,7) festzustellen ist, als dies bei der Kohorte mit DCM (Median: 27,1; IQA: 23,9-31,1) der Fall ist ($p=0,071$).

Der Anteil der männlichen Patienten ist mit 325 Patienten (75,1 %) in beiden Gruppen, 214 Patienten (72,8 %) in der Kohorte mit chronischer Myokarditis und 111 Patienten (79,9 %) in der Kohorte mit DCM deutlich größer, als der der weiblichen Patienten. Innerhalb der verglichenen Gruppen gibt es jedoch keinen signifikanten Unterschied. Des Weiteren ist ein größerer Teil der Patientenkohorte mit chronischer Myokarditis einer NYHA-Klasse von 2 oder höher zuzuordnen als dies bei der Kohorte mit DCM der Fall ist. So sind in der Kohorte mit chronischer Myokarditis 202 Patienten (68,7 %) der NYHA-Klasse 2 oder höher zuzuordnen ($p=0,016$) und 119 Patienten (40,5 %) einer NYHA-Klasse über 2 ($p=0,036$), während in der Kohorte der Patienten mit DCM 81 Patienten (58,3 %) der NYHA-Klasse 2 oder höher zuzuordnen sind und lediglich 53 Patienten (38,1 %) einer NYHA-Klasse über 2. Interessanterweise ist in der Kohorte mit Myokarditis mit 87 Patienten (29,6 %) ein höherer Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie zu beobachten, als dies bei der Kohorte der DCM mit 39 Patienten (28,1 %) der Fall ist ($p=0,041$). Sowohl die LVEF-Einschränkung als auch der Anteil an Patienten, denen ein ICD implantiert werden musste, ist bei der Patientenkohorte mit DCM deutlich höher als bei der Kohorte mit chronischer Myokarditis. So liegt bei der Kohorte mit DCM der Median der LVEF bei 34 % (IQA: 25-40 %), während er bei der Kohorte mit Myokarditis bei 44 % (IQA: 32-55 %) liegt ($p\leq 0,0001$). Eine normale LVEF (>55 %) weisen somit in der Kohorte mit chronischer Myokarditis 49 Patienten (16,7 %) auf, während es in der Kohorte mit DCM lediglich 4 Patienten (2,9 %) sind ($p\leq 0,0001$). Auch im Follow-up (siehe Tabelle 4) ist die LVEF bei der Patientenkohorte mit chronischer Myokarditis signifikant höher (Median: 50 %; IQA: 35-55 %) als bei der Kohorte mit DCM (Median: 35 %; IQA: 25-45 %) ($p\leq 0,0001$). In der Kohorte mit chronischer Myokarditis wurde eine ICD-Implantation bei 77 Patienten (26,2 %) durchgeführt, während es in der Kohorte der DCM 59 Patienten (42,4 %) sind ($p\leq 0,0001$). Auch die LVEDD ist im Vergleich in der Kohorte mit DCM mit einem Median von 62 mm (IQA: 56-68 mm) erhöht, wobei der Median in der Kohorte der chronischen Myokarditis lediglich 55 mm (IQA: 47-60 mm) beträgt ($p\leq 0,0001$). Auch zwischen den aufgrund der MRT-Bilder gestellten Diagnosen besteht ein signifikanter Unterschied (kumulatives

$p=0,040$). Im Hinblick auf die Medikation der beiden Kohorten besteht ein signifikanter Unterschied in den Anteilen der Patienten, die mit Beta-Blockern, Diuretika und Aldosteron-Antagonisten behandelt wurden. Hierbei wurde im Vergleich der beiden Kohorten ein höherer Anteil der Kohorte mit Myokarditis mit Betablockern behandelt, wohingegen die Diuretika und Aldosteron-Antagonisten häufiger in der Kohorte mit DCM eingesetzt wurden. So erhielten bei stationärer Aufnahme 155 Patienten (52,7 %) der Kohorte mit chronischer Myokarditis eine Behandlung mit Betablockern, bei Entlassung waren es sogar 234 Patienten (79,6 %), wohingegen in der Kohorte der DCM 65 Patienten (46,8 %) bei Aufnahme ($p=0,033$) und 87 Patienten (62,6 %) bei Entlassung ($p=0,010$) mit Betablockern eingestellt waren. Diuretika waren in der Aufnahmemedikation von 45 Patienten (32,4 %) in der Kohorte der DCM enthalten und bei 88 Patienten (29,9 %) in der Kohorte der chronischen Myokarditis ($p=0,007$). Bei Entlassung erhielten 60 Patienten (43,2 %) in der Kohorte der DCM und 133 Patienten (45,2 %) in der Kohorte der chronischen Myokarditis weiterhin ein Diuretikum ($p=0,005$). Aldosteron-Antagonisten erhielten bei Aufnahme 47 Patienten (33,8 %) der Kohorte mit DCM und 84 Patienten (28,6 %) der Kohorte mit chronischer Myokarditis ($p=0,001$), bei Entlassung erhielten noch 85 Patienten (61,2 %) der Kohorte mit DCM und 167 Patienten (56,8 %) der Kohorte mit chronischer Myokarditis diese Medikation ($p\leq 0,0001$). Bei Betrachtung der Laborparameter sind lediglich bei Troponinwerten über 0,1 ng/ml und dem GPT-Wert signifikante Unterschiede sichtbar, wobei Troponinwerte über 0,1 ng/ml häufiger in der Kohorte mit Myokarditis zu sehen sind, während die GOT-Werte bei der Kohorte mit DCM höher ausfallen. So tritt bei 57 Patienten (19,4 %) der Kohorte mit chronischer Myokarditis ein TnI von $> 0,1$ ng/ml auf, während es bei der Kohorte der DCM nur 11 Patienten (7,9 %) sind ($p=0,036$). Die GPT beträgt bei der Kohorte mit chronischer Myokarditis im Median 29 U/l (IQA: 20,5-51 U/l), bei der Kohorte mit DCM ist ein Median von 34,5 U/l (IQA: 25,3-57,8 U/l) festzustellen ($p=0,030$). Bei Betrachtung der Virus-positiven endomyokardialen Biopsien besteht ein signifikanter Unterschied in Bezug auf PVB19-positive Biopsien. Diese sind mit einer Anzahl von 63 (21,4 %) PVB19-positiven Endomyokardbiopsien deutlich häufiger der Kohorte der Patienten mit

chronischer Myokarditis zuzuordnen als der Kohorte mit DCM, bei der lediglich 6 (4,3 %) PVB-positive Endomyokardbiopsien vorliegen ($p \leq 0,0001$). Ebenso ist in der Patientenkohorte mit Myokarditis mit 80 Patienten (27,2 %) deutlich häufiger eine positive EMMPRIN-Färbung zu beobachten als dies in der Kohorte mit DCM mit 31 Patienten (22,3 %) der Fall ist ($p = 0,032$). Auch die immunhistochemischen Marker MHCII, CD68 und CD3 sind bei der Kohorte mit chronischer Myokarditis deutlich häufiger im Myokard erhöht nachweisbar. So ist bei 242 Patienten (82,3 %) der Kohorte mit Myokarditis ein erhöhter Nachweis von MHCII im Myokard möglich, während dies bei der Kohorte mit DCM lediglich bei 51 Patienten (36,7 %) der Fall ist ($p \leq 0,0001$). Ein erhöhter Nachweis von CD68 ist bei 235 Patienten (79,9 %) der Kohorte mit Myokarditis und lediglich bei 34 Patienten (23,5 %) der Kohorte mit DCM möglich ($p < 0,0001$). Bei 241 Patienten (82 %) der Kohorte mit Myokarditis ist zudem ein erhöhter Nachweis von CD3 im Myokard möglich, während dies bei der Kohorte mit DCM lediglich bei 56 Patienten (40,3 %) der Fall ist ($p \leq 0,0001$).

3.3 Follow-up

Tabelle 4: Follow-up

Parameter	Alle Patienten	Chronische Myokarditis	DCM	p*
	n = 433 (100,0 %)	n = 294 (67,9 %)	n = 139 (32,1 %)	
Letzter ermittelter LVEF Wert				
LVEF (%)	45 (34-55)	50 (35-55)	35 (25-45)	<0,0001
Kardiovaskuläre Ereignisse				
Total	109 (25,1 %)	76 (25,9 %)	33 (23,7 %)	0,766
Synkope	6 (1,4 %)	5 (1,7 %)	1 (0,7 %)	
Kardiale Dekompensation	23 (5,3 %)	15 (5,1 %)	8 (5,8 %)	
ICD-Schock/VT	25 (5,8 %)	18 (6,1 %)	7 (5 %)	

Transplantation	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)	
Myokardinfarkt	6 (1,4 %)	3 (1 %)	3 (2,1 %)	
Sonstiges	8 (1,8 %)	5 (1,7 %)	3 (2,1 %)	
Tod	39 (9 %)	29 (9,9 %)	10 (7,2 %)	0,852
Lost to Follow-up	9 (2,1 %)	7 (2,4 %)	2 (1,4 %)	0,807

DCM – Dilatative Kardiomyopathie, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ICD – Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, VT – Ventrikuläre Tachykardie

3.4 Bei der chronischen Myokarditis findet eine Hochregulation der Signaltransduktion der Gene der Entzündung, Fibrose und Apoptose statt

Im Laufe der Analyse haben wir verschiedene Signaltransduktionswege betrachtet, die bei der Inflammation, Fibrose, Apoptose und Nekrose eine Rolle spielen. Wir haben eine Genexpressionsanalyse der wichtigsten Mediatoren im Rahmen des TGF- β Signalweges erstellt. Hierbei zeigen sich einige Unterschiede bezüglich der Genregulation zwischen den Kohorten der chronischen Myokarditis und der DCM. In der TGF- β abhängigen Heatmap (Abbildung 2) zeigt sich eine Verschiebung der Signaltransduktion zugunsten der chronischen Myokarditis. Dies betrifft insbesondere die Genexpression von CXCL12, aber auch bei anderen Genen wie MAPK1 ist eine hochregulierte Genexpression bei der Kohorte mit chronischer Myokarditis zu sehen. Auch in der MIF abhängigen Heatmap (Abbildung 3) ist eine Verschiebung der Signaltransduktion zugunsten der chronischen Myokarditis zu sehen, wobei auch hier vor allem CXCL12 hochreguliert ist. Auch bei der Genexpression von MAPK1 ist eine geringgradig unterschiedliche Regulation zu sehen, auch hier ist eine Hochregulation zugunsten der chronischen Myokarditis sichtbar. Zudem sind auch einige Chemo- und Zytokine unterschiedlich reguliert. Hier sind vor allem IL-13 (Interleukin 13) und IL-22 zu nennen, deren Genexpression bei der Myokarditis im Vergleich zur DCM weniger stark hochreguliert ist. Um die inflammatorische Signaltransduktion näher zu beleuchten haben wir den Signaltransduktionsweg von IL-6 betrachtet (Abbildung 4). Hier sind nur wenige Unterschiede zwischen der Kohorte mit chronischer Myokarditis und der Kohorte mit DCM zu sehen. Interessanterweise sind aber auch hier CXCL12, RAF1 und

MAPK1 bei der chronischen Myokarditis im Vergleich zur DCM hochreguliert. Auch sind einige unterschiedlich regulierte Chemokine und Zytokine sichtbar, wie in der Heatmap dargestellt. Hierbei stechen vor allem IL-13 und IL-22 hervor, die bei der DCM stärker hochreguliert sind als bei der chronischen Myokarditis. Zusätzlich haben wir auch die Apoptose-Signalwege in Bezug auf die NFkB-getriggerten (Abbildung 5) und zellulären Mechanismen der Apoptose (Abbildung 6) betrachtet. Hierbei zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten mit DCM und chronischer Myokarditis. Interessanterweise ist aber auch hier eine verstärkte Signaltransduktion bei der Kohorte mit chronischer Myokarditis zu sehen. Dies ist vor allem bei CXCL12 und in der NFkB-abhängigen Heatmap auch bei CD14 zu sehen.

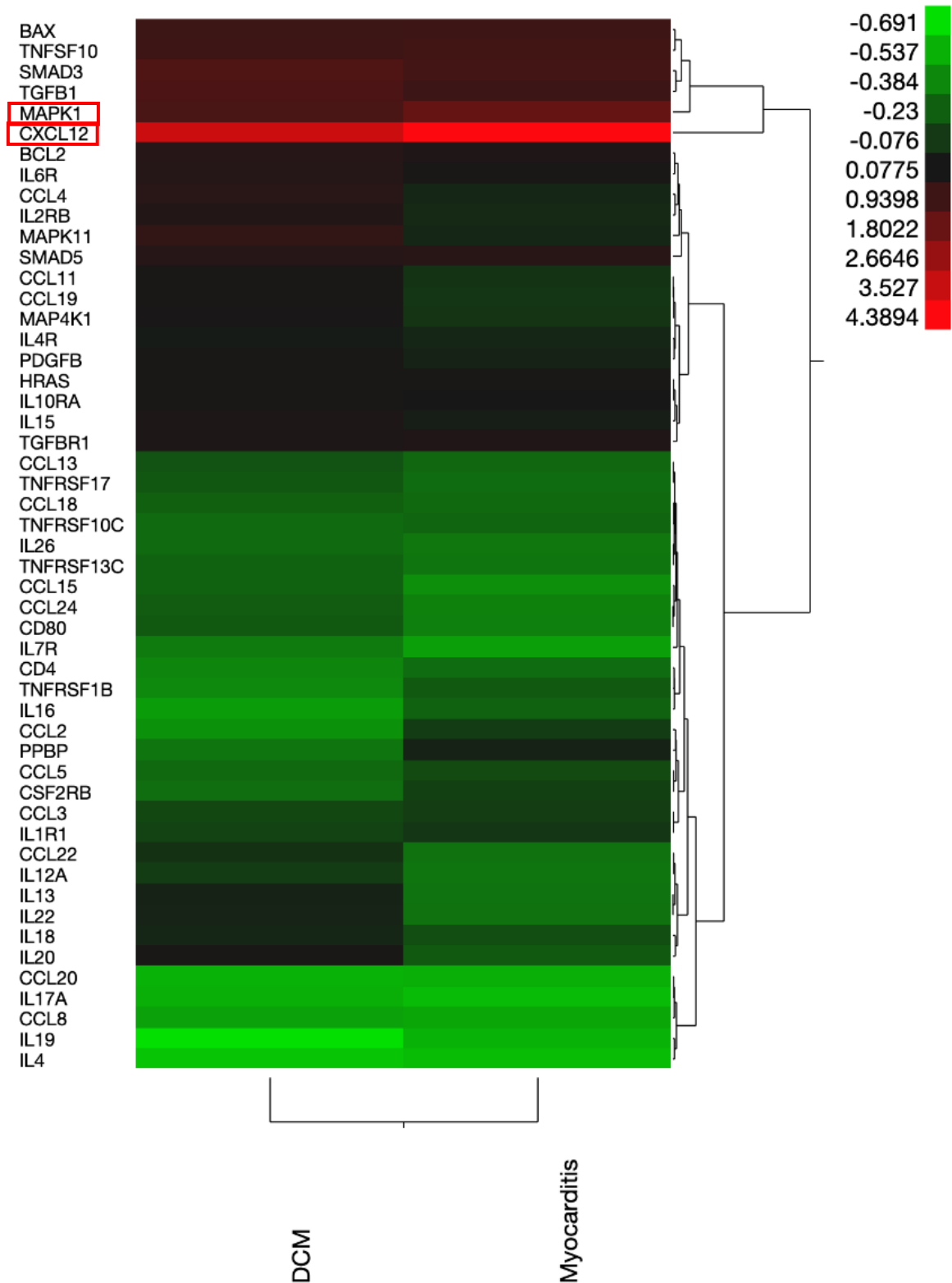


Abbildung 2: Gencluster-Analyse als Heatmap von TGF- β als Vergleich der Patientenkohorten mit DCM und chronischer Myokarditis. Es zeigt sich eine Verschiebung der Signaltransduktion zugunsten der chronischen Myokarditis, am stärksten hochreguliert sind CXCL12 und MAPK1.

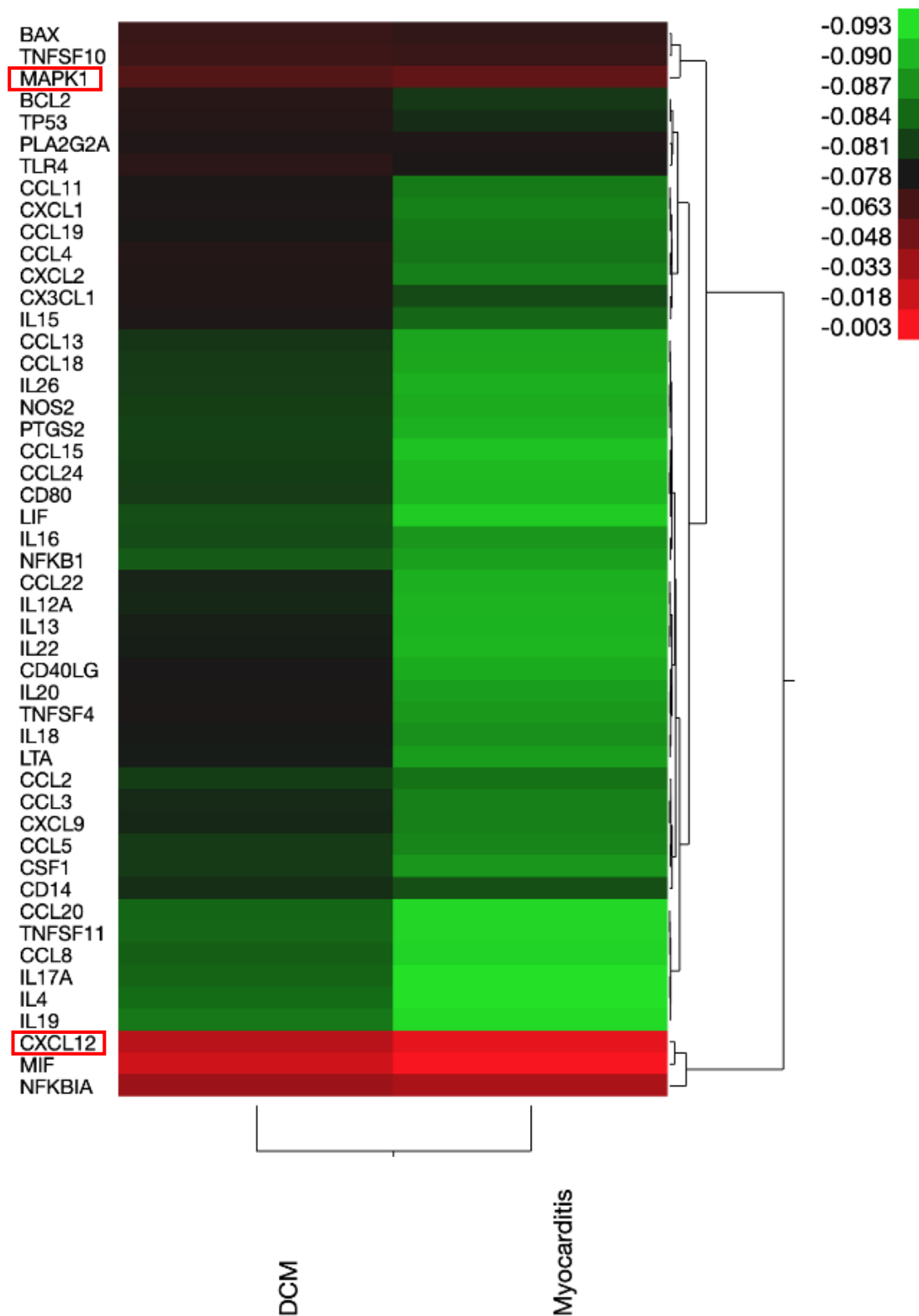


Abbildung 3: Gencluster-Analyse als Heatmap von MIF als Vergleich der Patientenkohorten mit DCM und chronischer Myokarditis. Es zeigt sich eine Verschiebung der Signaltransduktion zugunsten der chronischen Myokarditis, am stärksten hochreguliert ist hierbei CXCL12 und MAPK1.

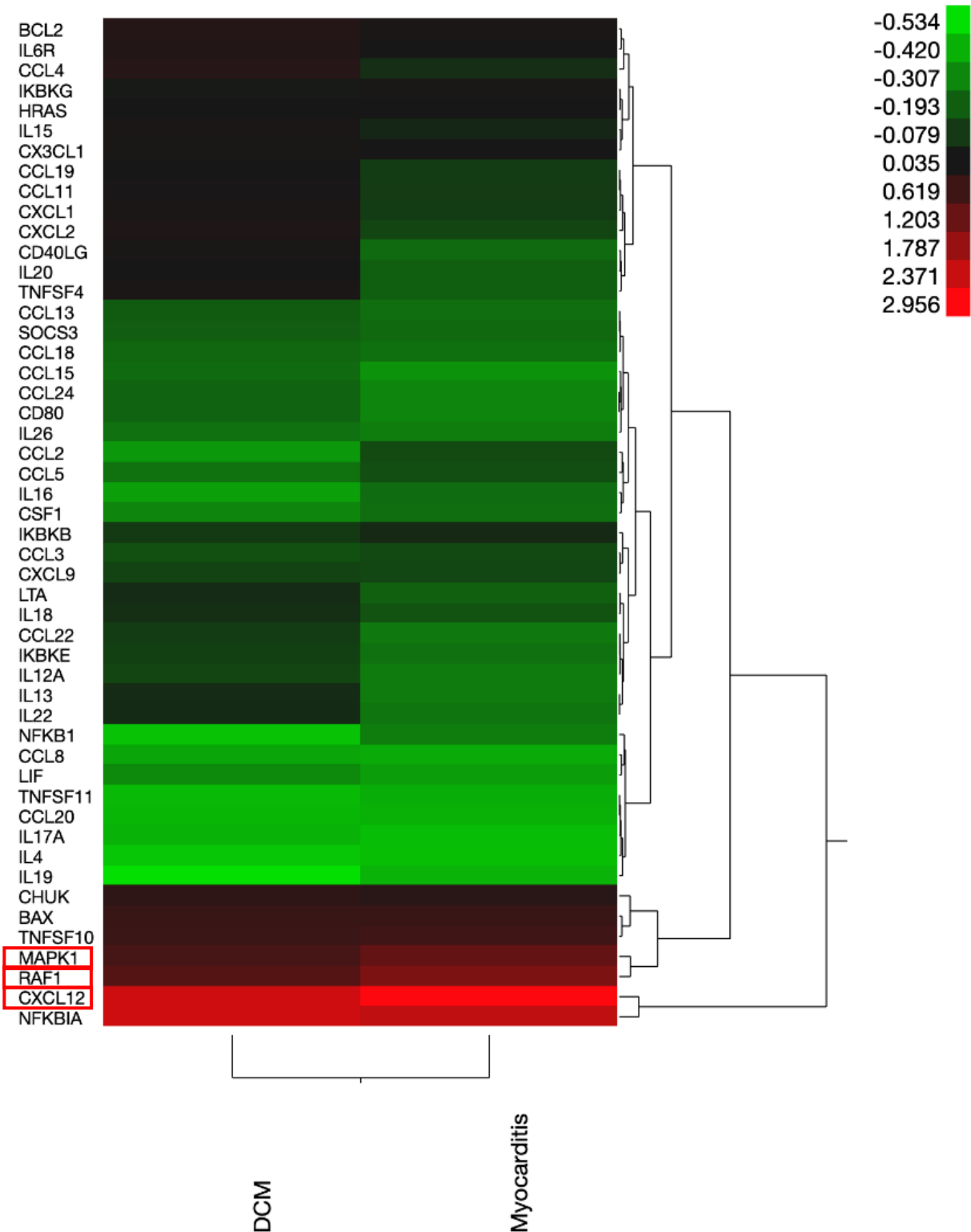


Abbildung 4: Gencluster-Analyse als Heatmap von IL-6 als Vergleich der Patientenkohorten mit DCM und chronischer Myokarditis. Es zeigt sich eine Verschiebung der Signaltransduktion zugunsten der chronischen Myokarditis, am stärksten hochreguliert sind CXCL12, RAF1 und MAPK1.

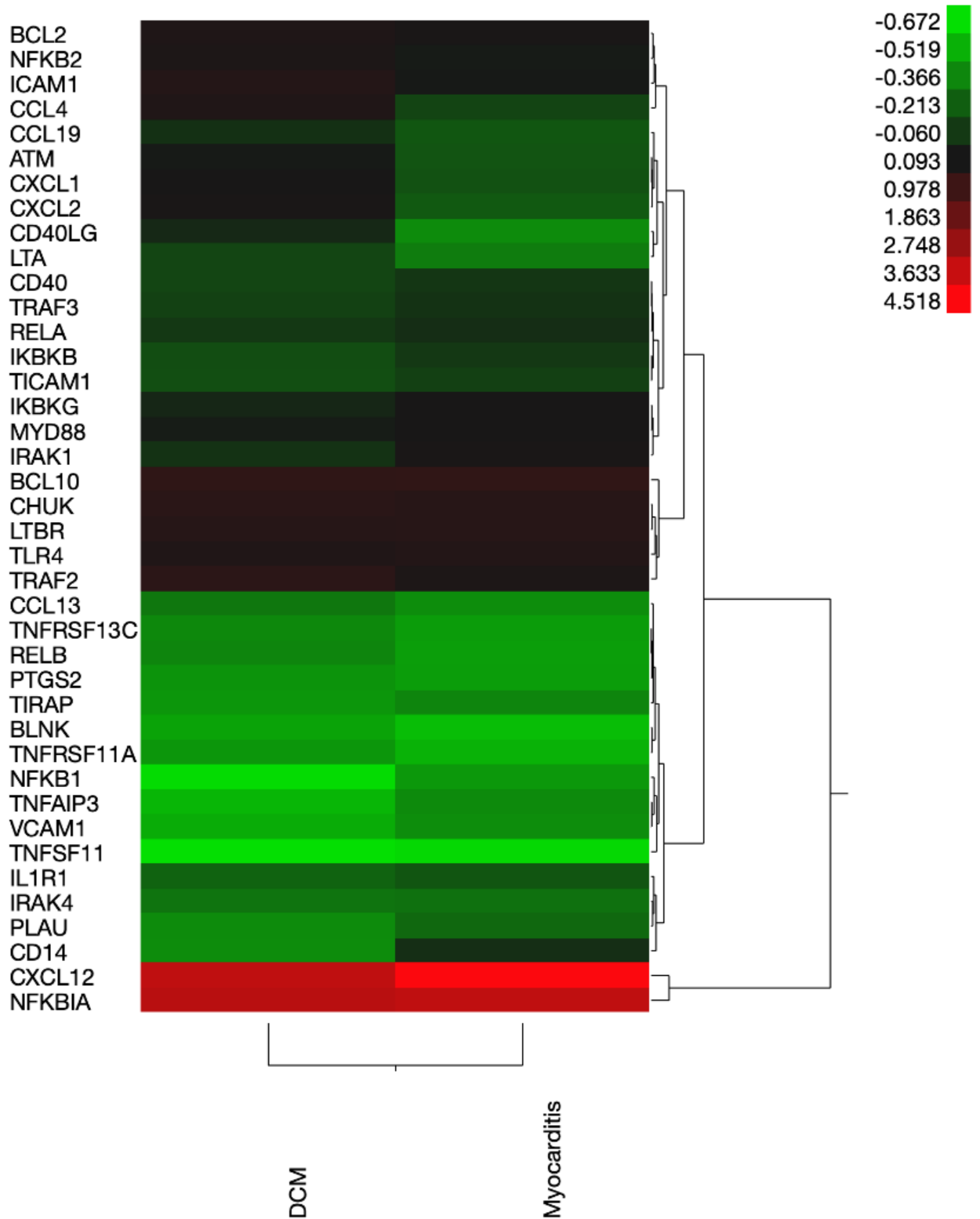


Abbildung 5: Gencluster-Analyse als Heatmap von NFκB als Vergleich der Patientenkohorten mit DCM und chronischer Myokarditis. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen der chronischen Myokarditis und der DCM sichtbar.

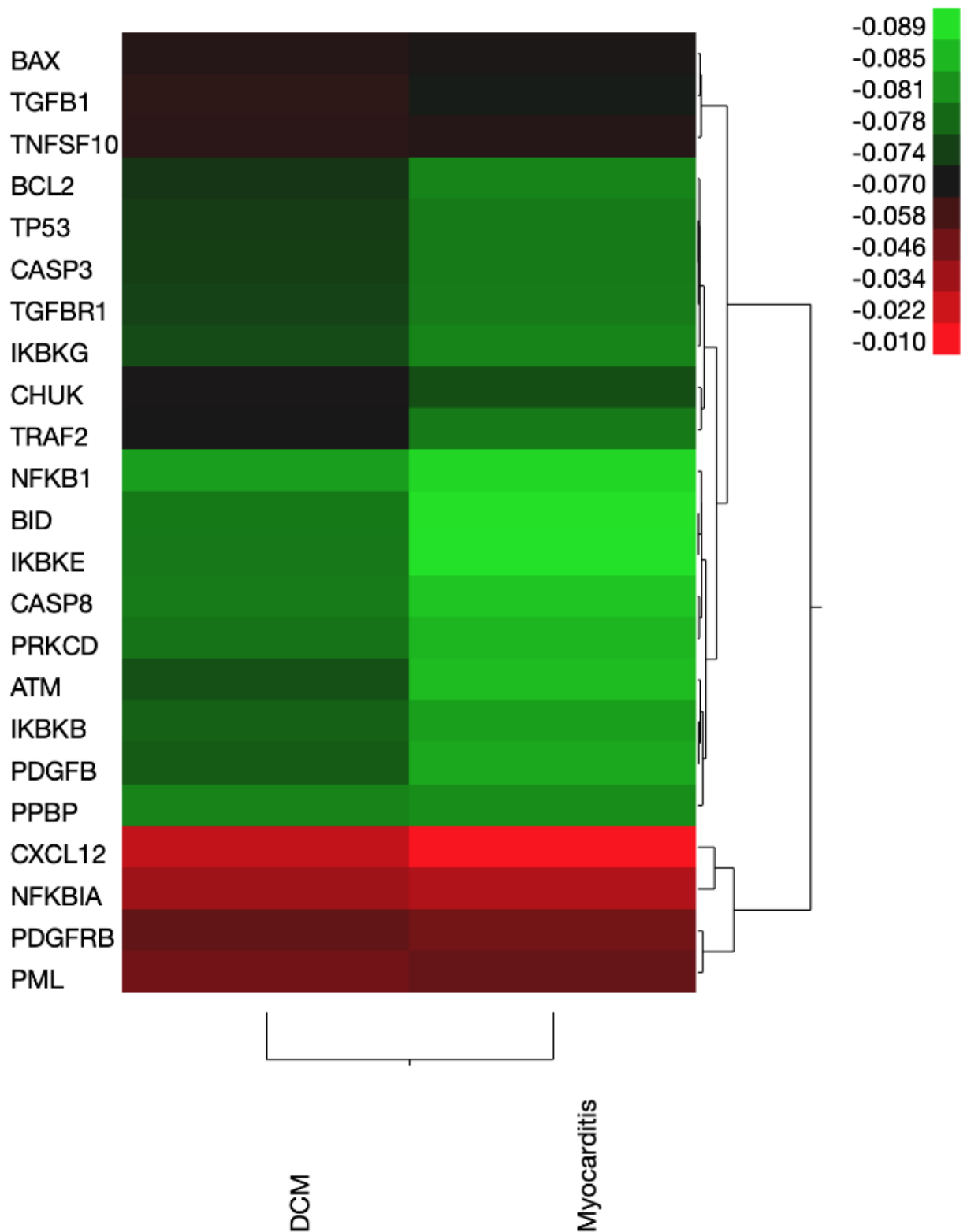


Abbildung 6: Gencluster-Analyse als Heatmap von Genen der zellulären Apoptose als Vergleich der Patientenkohorten mit DCM und chronischer Myokarditis. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen der chronischen Myokarditis und der DCM sichtbar.

Im Vergleich der Genexpression mithilfe des Vulcano Plots (Abbildung 7) ist zu sehen, dass C3 (Complement component 3), CD14, CXCL12, ETs1, RAF1, MAP-Kinase 1 und STAT1 bei der Kohorte mit Myokarditis im Vergleich zu der Kohorte mit DCM hochreguliert sind. Dabei sind C3, CD14 und CXCL12 Marker der Inflammation, ETs1 ein Marker der Hypoxie und RAF1, MAP-Kinase 1 und STAT1 Marker der Apoptose. Herunterreguliert bei der Kohorte mit Myokarditis im Vergleich zu der Kohorte mit DCM sind hingegen zahlreiche Gene der Inflammation, Hypoxie, Apoptose und Nekrose, darunter auch Caspase-2 und -3, NFkB (Nuclear factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-Cells), IL-1, IL-13, IL-17B, IL-19, IL-22, IL-23R und TLR1 (Toll-like receptor). Auch bezüglich der verschiedenen Chemokine ist eine unterschiedliche Genexpression zu sehen. Eine Herunterregulation bei der Kohorte mit chronischer Myokarditis im Vergleich zu der Kohorte mit DCM ist vor allem bei CXCL1, CXCL9, CXCR1, CXCR2 und CXCR4 zu sehen, während CXCL12 hochreguliert ist. Interessanterweise zeigt sich diese Differenz der Genregulation hier auch bei Chemokinen der gleichen Signaltransduktionswege. Dies wird in der Hochregulation des Liganden CXCL12 bei gleichzeitig herunterreguliertem zugehörigem Rezeptor CXCR4 sichtbar.

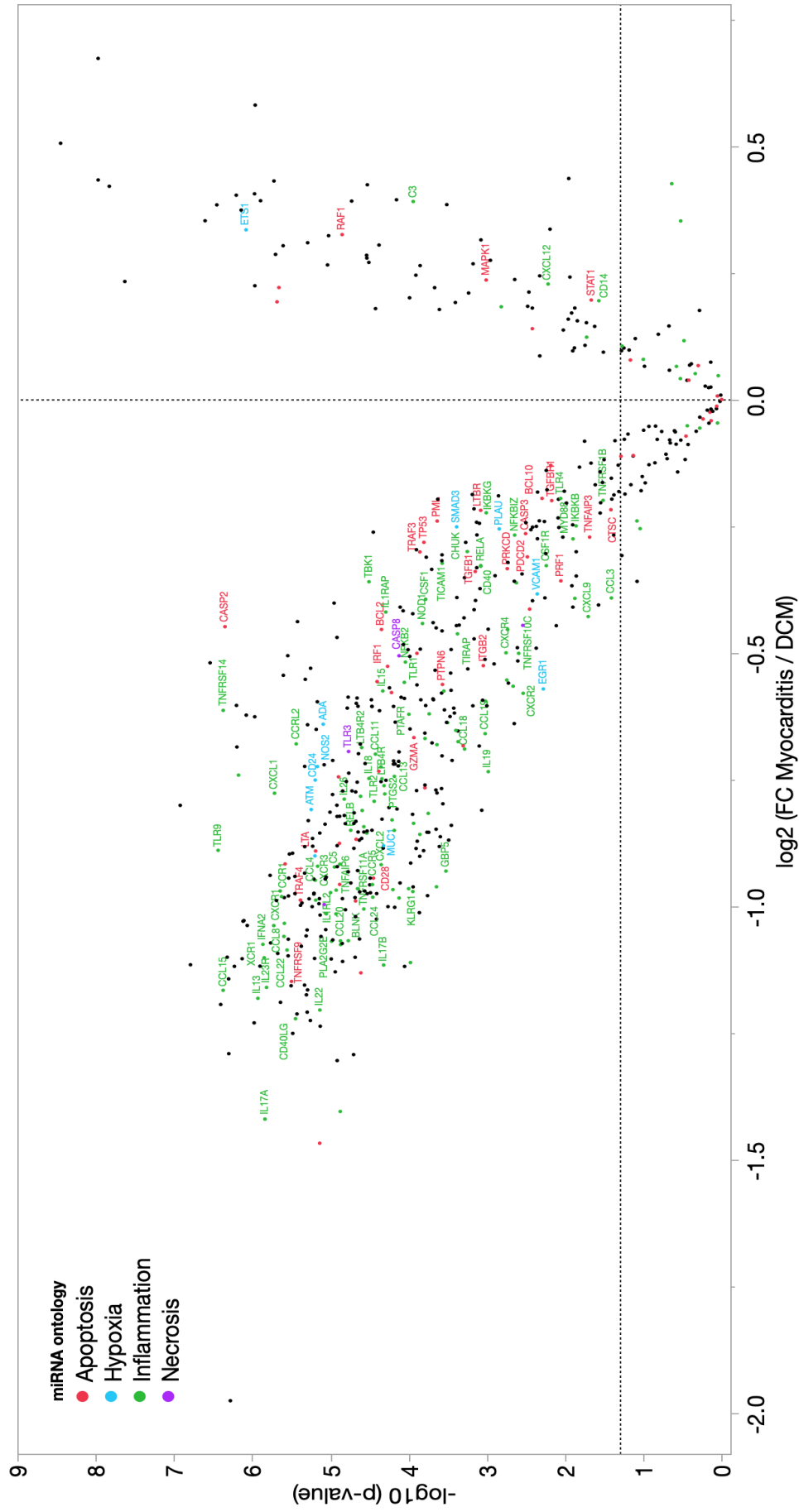


Abbildung 7: Volcano-Plot der Gene der Apoptose, Hypoxie, Inflammation und Nekrose. Es ist eine deutliche Hochregulation von C3, CD14, CXCL12, ETS1, RAF1, MAP-Kinase 1 und STAT1 bei der Kohorte mit Myokarditis im Vergleich zu der Kohorte mit DCM zu sehen.

In Abbildung 8 zeigt sich der Zusammenhang der Genexpression verschiedener Gene mit hohen und niedrigen Troponin-Werten. Es ist eine Korrelation der Genexpression in Abhängigkeit der im Blut gemessenen Troponin Werte zu sehen. Hier besteht vor allem eine Korrelation mit dem inflammatorischen Marker C3.

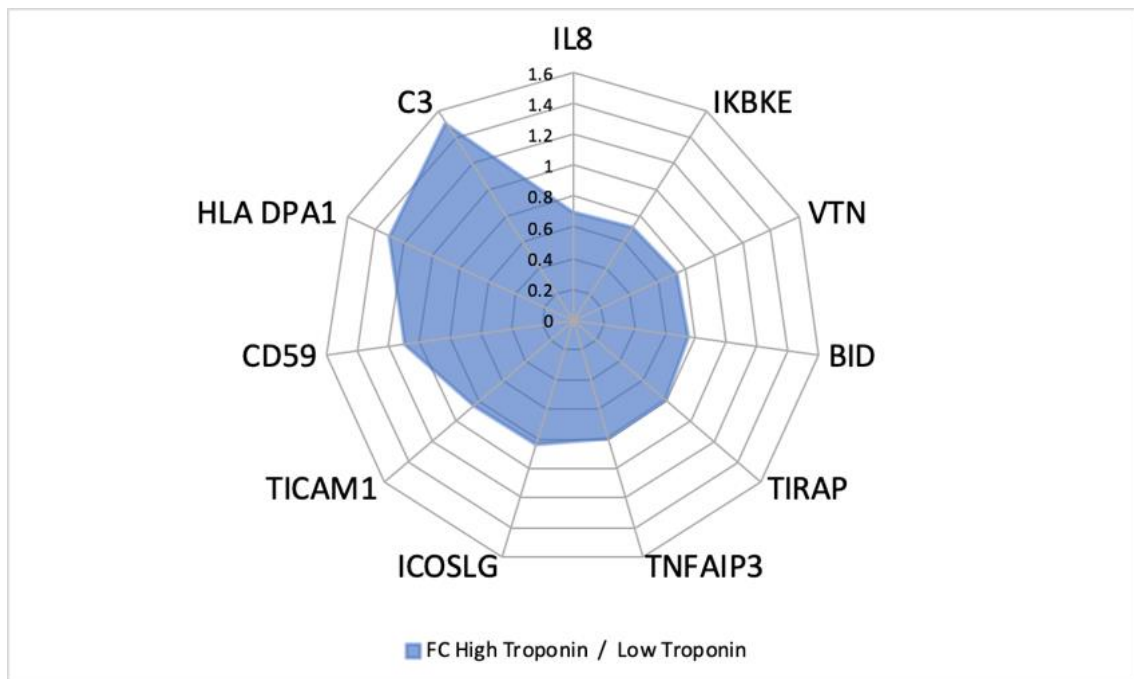


Abbildung 8: Netzdiagramm der Genregulation spezifischer Gene in Abhängigkeit des gemessenen Troponin Levels. Es zeigt sich eine deutliche Korrelation der erhöhten Troponin Werte mit dem inflammatorischen Marker C3.

3.5 Bei der DCM findet eine Hochregulation der Gene der Nekrose statt

In Abbildung 9 ist die Genexpression der Degradation der extrazellulären Matrix als Heatmap dargestellt. Es zeigt sich eine Verschiebung der Signaltransduktion in Richtung der DCM, dies wird vor allem bei Ansicht der Gene von CD44, SPP1 und CASP3 deutlich.

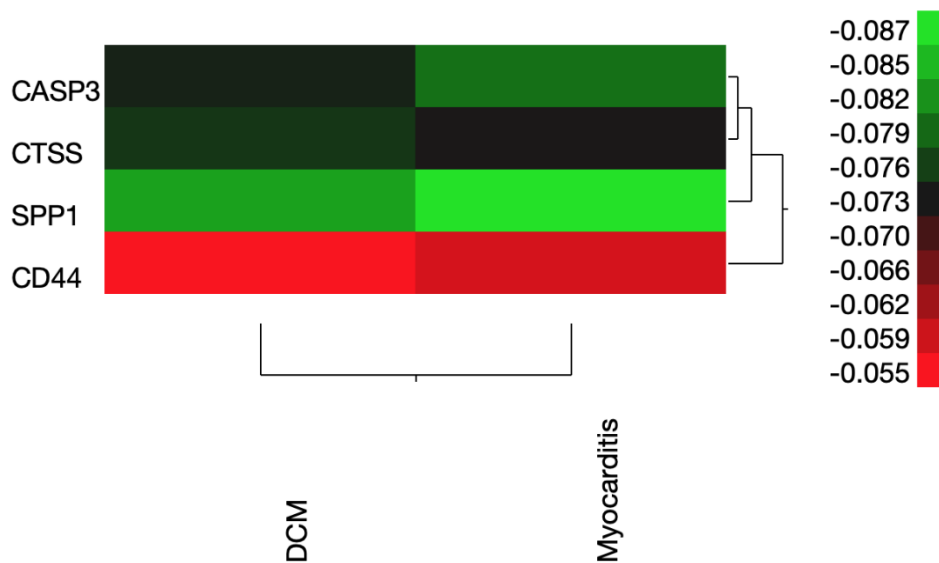


Abbildung 9: Gencluster-Analyse als Heatmap von Genen der Degradation von Extrazellulärmatrix als Vergleich der Patientenkohorten mit DCM und chronischer Myokarditis. Es zeigt sich eine Verschiebung der Signaltransduktion in Richtung der DCM, vor allem bezüglich CD44, SPP1 und CASP3.

3.6 Es gibt keinen signifikanten Unterschied des Outcomes von chronischer Myokarditis und DCM

Die Abbildungen 10-13 zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied des ereignisfreien Überlebens der Kohorten mit chronischer Myokarditis und DCM gibt. Dabei ist das Ereignis wie folgt definiert: primärer Endpunkt Tod (Abbildung 10), kombinierter Endpunkt (Abbildung 11), kardiale Dekompensation (Abbildung 12) und Rhythmusereignis (Abbildung 13). Anfangs verlaufen die Überlebenskurven der chronischen Myokarditis und der DCM auf einem ähnlichen Niveau, die Kohorte mit DCM sinkt jedoch rascher gegenüber der Kohorte mit chronischer Myokarditis ab. Es zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf den primären Endpunkt Tod bei einem logRank von 0,157 und einem p-Wert von $p = 0,692$ (Abbildung 10). Ebenso lässt sich bei dem kombinierten Endpunkt (bestehend aus Synkope, kardialer Dekompensation, ICD-Schock oder VT, Transplantation, Herzinfarkt und Schlaganfall) bei einem logRank von 1,749 und einem $p = 0,186$ (Abbildung 11) keine Signifikanz zeigen. Auch bezüglich der kardialen Dekompensation (logRank: 1,206, $p = 0,272$) (Abbildung 12) und Rhythmusereignissen

(zusammengesetzt aus VT und Synkope) (logRank 0,009, $p = 0,926$) ist kein signifikanter Unterschied sichtbar.

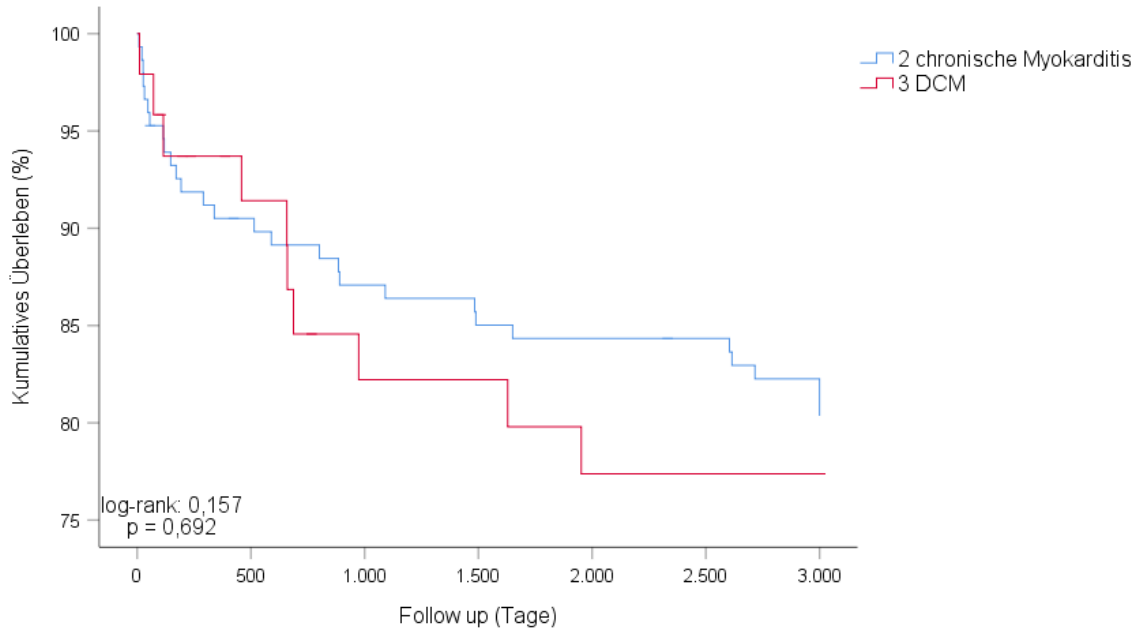


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des primären Studienendpunktes Gesamtmortalität (logRank: 0,157; $p = 0,692$) im Nachverfolgungszeitraum. Es ist kein signifikanter Unterschied des kumulativen Überlebens zu sehen.
DCM – Dilatative Kardiomyopathie

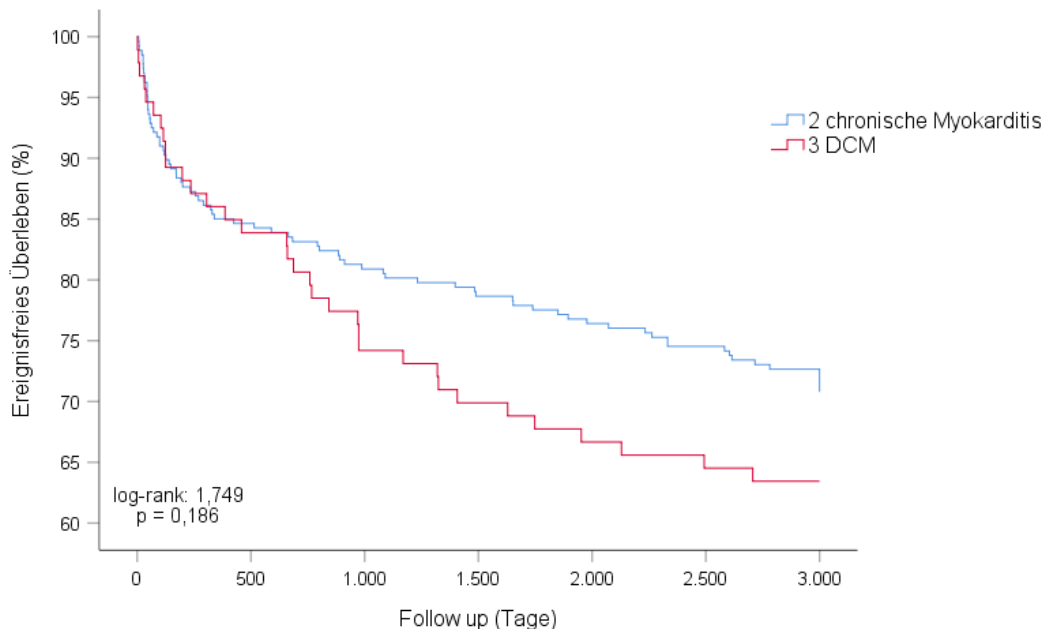


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des kombinierten Endpunktes zusammengesetzt aus Synkope, kardialer Dekompensation, ICD-Schock oder VT, Transplantation, Herzinfarkt oder Schlaganfall (logRank: 1,749; $p = 0,186$) im

Nachverfolgungszeitraum. Es ist kein signifikanter Unterschied des ereignisfreien Überlebens zu sehen.

DCM – Dilatative Kardiomyopathie

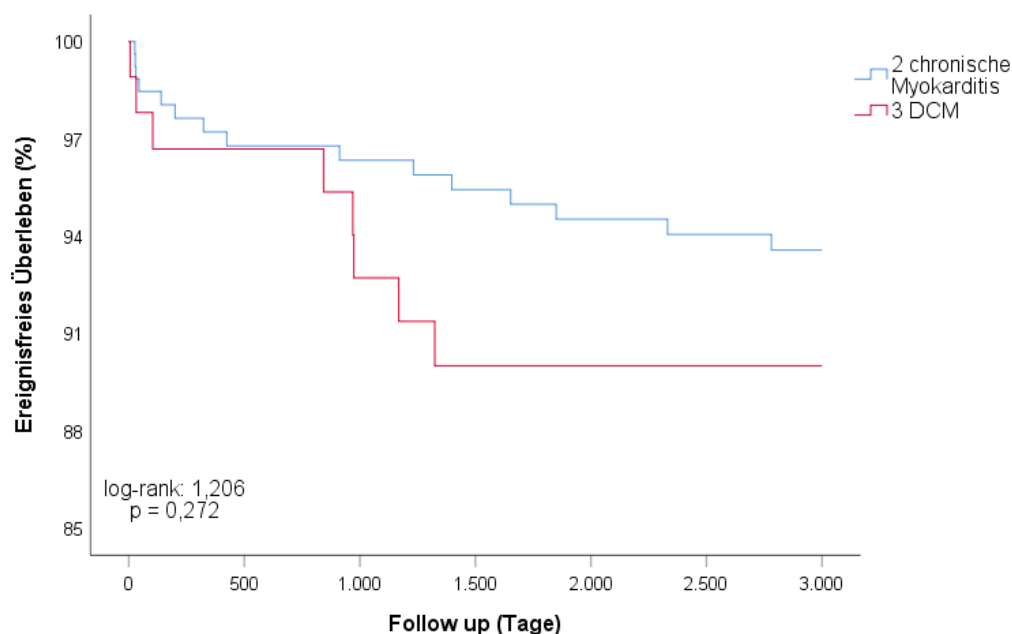


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des sekundären Endpunktes kardiale Dekompensation (logRank: 1,206; $p = 0,272$) im Nachverfolgungszeitraum. Es ist kein signifikanter Unterschied des ereignisfreien Überlebens zu sehen.

DCM – Dilatative Kardiomyopathie

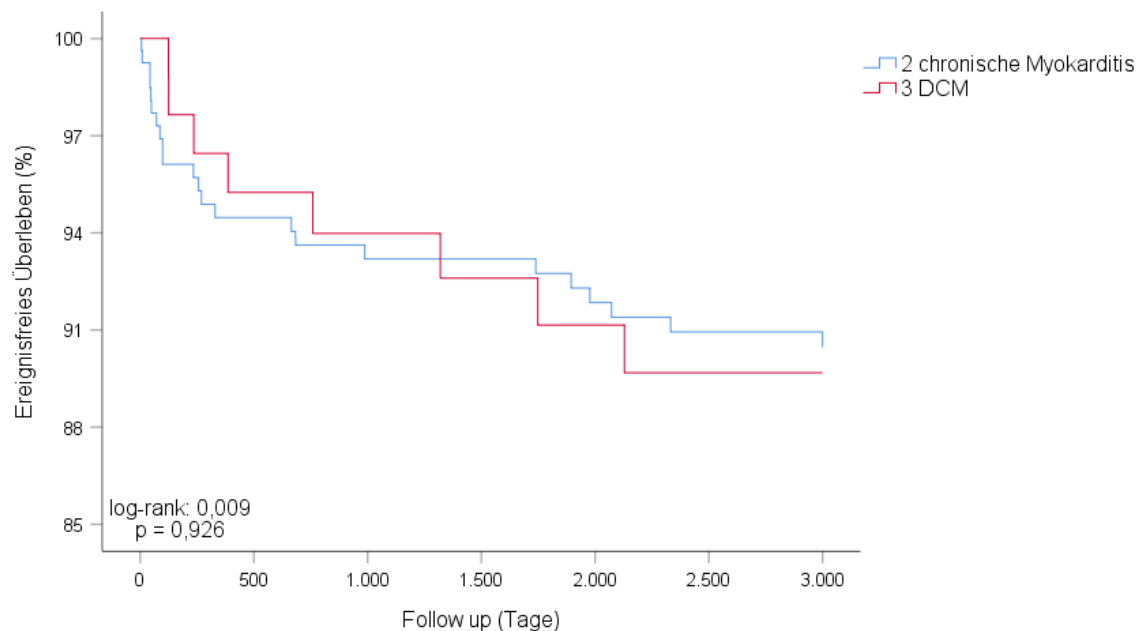


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des sekundären Endpunktes Rhythmusereignis, zusammengesetzt aus VT und Synkope (logRank: 0,009; $p = 0,926$) im Nachverfolgungszeitraum. Es ist kein signifikanter Unterschied des ereignisfreien Überlebens zu sehen.

DCM – Dilatative Kardiomyopathie

3.7 Die Genexpression von CXCL12 und STAT1 ist signifikant für das Überleben bei chronischer Myokarditis und DCM

Mithilfe einer Adjustierung der Parameter LV-Funktion unter 35 %, CD-68-positive Makrophagen, Troponin I über 0,1 ng/ml, Geschlecht und NYHA-Klasse über 2 führten wir eine Cox-Analyse bezüglich unseres primären Endpunktes durch. Hier schlossen wir in die Cox-Analyse diejenigen Gene ein, deren Genexpression im Vulcano-Plot (Abbildung 7) bei der chronischen Myokarditis im Vergleich zu der DCM signifikant hochreguliert waren. Wie in Tabelle 5 zu sehen ist, sind bei dem primären Endpunkt Gesamtmortalität die klinischen Parameter LV-Funktion, Troponin I, CXCL12-Expression und STAT1-Expression signifikant für das Überleben. Diese Parameter sind somit unabhängige Prädiktoren für das Auftreten des primären Endpunktes Tod. In der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der signifikanten Genexpression (Abbildung 14) ist zudem ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Erkrankungsgruppen zu sehen. Hierbei erreichte die Kohorte mit chronischer Myokarditis signifikant häufiger und schneller den primären Endpunkt als die Kohorte mit DCM.

Tabelle 5: Hazard ratios für die Vorhersage des primären Studienendpunkts (Tod)

Cox-Regressionsanalyse		
Variable	HR (95 % KI)	p
Geschlecht	1,748 (0,437-6,985)	0,43
LVEF ≤ 35	0,202 (0,056-0,733)	0,015
NYHA > 2	1,833 (0,581-5,789)	0,302
Tnl > 0,1	0,051 (0,008-0,322)	0,002
CD68+ Makrophagen	2,978 (0,497-17,830)	0,232
CXCL12	1,014 (1,003-1.025)	0,011
C3	0,986 (0,986-1,004)	0,121
CD14	1,004 (0,978-1,031)	0,746

Variable	HR (95 % KI)	p
ETS1	0,984 (0,962-1,006)	0,151
RAF1	0,982 (0,961-1,004)	0,106
MAPK1	0,988 (0,963-1,014)	0,352
STAT1	1,017 (1,003-1,031)	0,018

Cox-Analyse der in der Genexpressionsanalyse bei der chronischen Myokarditis signifikant hochregulierten Gene bezüglich des primären Endpunktes unter Adjustierung der Parameter LV-Funktion < 35 %, CD-68-positive Makrophagen, Troponin I > 0,1 ng/ml, Geschlecht und NYHA-Klasse > 2. Als unabhängige prädiktive Faktoren können eine LVEF ≤ 35 % (p=0,015), ein Troponin I > 0,1 µg/l (p=0,002), CXCL12 (p=0,011) und STAT1 (p=0,018) identifiziert werden. BMI – body mass index, C3 – Complement component 3, CD14 – Cluster of differentiation 14, CD68 – Cluster of differentiation 68, CXCL12 – CXC-Motiv-Chemokin 12, ETS1 – E26 transformation-specific 1, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MAPK1 – Mitogen-aktivierte Proteinkinase 1, NYHA – New York Heart Association, RAF1 – Rapidly accelerated fibrosarcoma 1, STAT1 – Signal transducer and activator of transcription 1, TnI – Troponin I

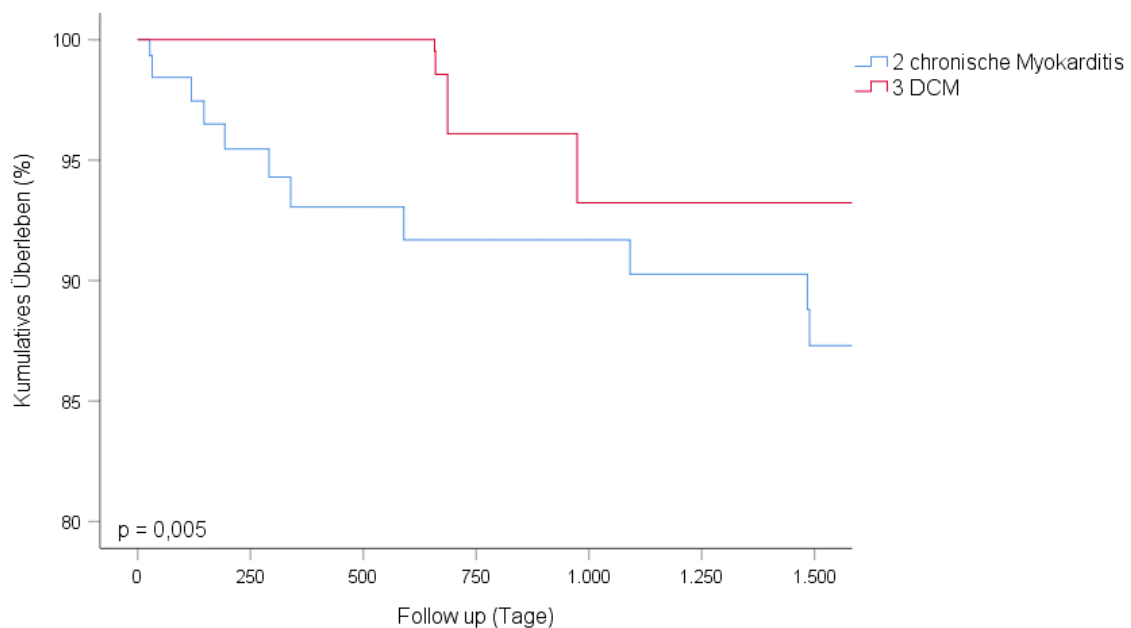


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des primären Studienendpunktes Gesamtmortalität in Abhängigkeit der signifikanten Genexpression (p=0,005) im Nachverfolgungszeitraum. Es ist ein signifikanter Unterschied des kumulativen Überlebens sichtbar, dabei erreicht die Kohorte mit chronischer Myokarditis den primären Endpunkt signifikant früher und häufiger. DCM – Dilatative Kardiomyopathie

4 Diskussion

In dieser Arbeit untersuchten wir die diagnostische und prognostische Relevanz der Genexpression in einem fortlaufenden Patientenkollektiv mit NICM mit besonderem Fokus auf dem Vergleich der chronischen Myokarditis und der primären DCM. Dazu wurde bei allen Patienten eine Endomyokardbiopsie durchgeführt, sowie eine ausführliche Erhebung von klinischen Risikofaktoren und eine detaillierte Nachverfolgung in einem Zeitraum von bis zu 14,6 Jahren. Hierbei lag der Zeitpunkt der Nachverfolgung im Mittel bei 3,3 Jahren. Zusätzlich führten wir eine Nanostring-Analyse der aus den Endomyokardbiopsien gewonnenen RNA-Proben durch, um genauere Aussagen zu signifikanten Unterschieden der Genexpression und ihrer Korrelationen mit Klinik und Outcome der Patientenkohorten treffen zu können. Unsere Ergebnisse hierzu sind zusammengefasst:

1. Bei der chronischen Myokarditis findet eine Hochregulation der Signaltransduktion der Gene der Entzündung, Fibrose und Apoptose statt.
2. Bei der DCM findet eine Hochregulation der Gene der Nekrose statt.
3. Es gibt keinen signifikanten Unterschied des Outcomes von chronischer Myokarditis und DCM.
4. Die Genexpression von CXCL12 und STAT1 ist signifikant für das Überleben bei chronischer Myokarditis und DCM.

In der Literatur existieren bereits Untersuchungen zum Einfluss klinischer sowie histopathologischer und immunhistochemischer Parameter auf die NICM.^{19, 63, 70, 95, 110} Zudem existieren Genexpressionsanalysen bezüglich der Gruppe der NICM¹⁵⁶ sowie zur Differenzierung von NICM und ischämischen Kardiomyopathien.^{157, 158} Diese bezogen sich bisher jedoch meist auf sehr kleine Patientenkohorten. Weiterhin gibt es Genexpressionsanalysen einzelner NICM. So zeigten Müller et al., dass eine veränderte Genexpression bei der Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie vorliegt.¹²⁶ Unseres Wissens gibt es bisher keine Arbeit, in der eine umfassende Genexpressionsanalyse an Endomyokardbiopsien in dem Ausmaß unserer Analyse, mit 607 eingeschlossenen Genen an einem großen Patientenkollektiv von 703 Patienten

mit Analyse der gängigen klinischen, immunhistochemischen und histopathologischen Parameter in Bezug auf die Gruppe der NICM, durchgeführt wurde. Zudem existieren zwar Studien, die das unterschiedliche Outcome bei Patientenkohorten mit Myokarditis und DCM vergleichen,¹⁵⁹ jedoch beziehen sich auch diese häufig auf eine kleine Patientenkohorte. Unseres Wissens existiert keine Untersuchung, die diese beiden Gruppen auf Unterschiede bezüglich einer umfassenden immunhistochemischen Analyse und der Genexpression hin untersucht. Unsere Analyse ergab, dass es keinen signifikanten Unterschied der Gesamtmortalität zwischen der Kohorte mit chronischer Myokarditis und der Kohorte mit DCM gibt. Zwar ist ein schnelleres Absinken der Überlebenskurve bei der Kohorte mit DCM sichtbar, im gesamten gewählten Beobachtungszeitraum von 3000 Tagen nach EMB ergibt sich aber kein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 10). Dies trifft ebenso auf die Kaplan-Meier-Kurven bezüglich des kombinierten Endpunktes (zusammengesetzt aus Synkope, kardialer Dekompensation, ICD-Schock oder VT, Transplantation, Herzinfarkt und Schlaganfall) (Abbildung 11), bezüglich einer kardialen Dekompensation (Abbildung 12) und bezüglich eines Rhythmusereignisses (zusammengesetzt aus VT und Synkope) (Abbildung 13) zu. Diese Beobachtung deckt sich mit vorbestehenden Beobachtungen in der Literatur. So zeigten auch Grogan et al., dass das Langzeit-Outcome bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis nicht signifikant besser ist als das einer Vergleichsgruppe mit idiopathischer DCM. In einem 5-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum überlebten hierbei 56 % der Patienten mit Myokarditis und 54 % der Patienten mit DCM.¹⁶⁰ Interessanterweise ist hier also keine größere Differenz im Langzeit-Outcome sichtbar, obwohl eine deutliche Differenz der LVEF zwischen den beiden Gruppen besteht. Diese Differenz bezieht sich in unserer Analyse sowohl auf die LVEF bei Studieneinschluss als auch die Entwicklung der LVEF im Nachverfolgungszeitraum. Hier konnten wir zeigen, dass die Patientengruppe mit chronischer Myokarditis eine signifikant höhere LVEF aufweist, als die Gruppe mit DCM. Ebenso konnten wir zeigen, dass die Kohorte mit chronischer Myokarditis häufiger eine normale LVEF aufweist, als dies bei der Kohorte mit DCM der Fall ist. Diese Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein. In der

vorhergehend genannten Studie von Grogan et al. konnte ebenfalls gezeigt werden, dass in der Patientenkohorte mit Myokarditis eine Subgruppe mit erhaltener LVEF existierte, was bei der Patientenkohorte mit DCM nicht der Fall war. Zusätzlich dazu beschrieben auch Grogan et al. eine höhere LVEF im Nachverfolgungszeitraum bei der Patientengruppe mit Myokarditis. Hierbei liegt der Mittelwert der LVEF bei den Patienten mit Myokarditis bei 38 %, während er bei den Patienten mit DCM lediglich 25 % beträgt (p=0,001).¹⁶⁰ Auch Kueth et al. konnten ähnliche Ergebnisse vorlegen.¹⁶¹ Interessanterweise konnten wir zeigen, dass sich auch während des Nachverfolgungszeitraumes die LVEF bei der Patientenkohorte mit chronischer Myokarditis deutlich besserte, während dies bei der DCM nicht der Fall war. So ist, wie in Abbildung 15 zu sehen, bei der Patientenkohorte mit chronischer Myokarditis über den Nachverfolgungszeitraum eine Verbesserung der LVEF mit einer Differenz von durchschnittlich 6 % sichtbar (p=0,001), während bei der Patientenkohorte der DCM keine signifikante Verbesserung über den Nachverfolgungszeitraum zu beobachten ist (p=0,087).

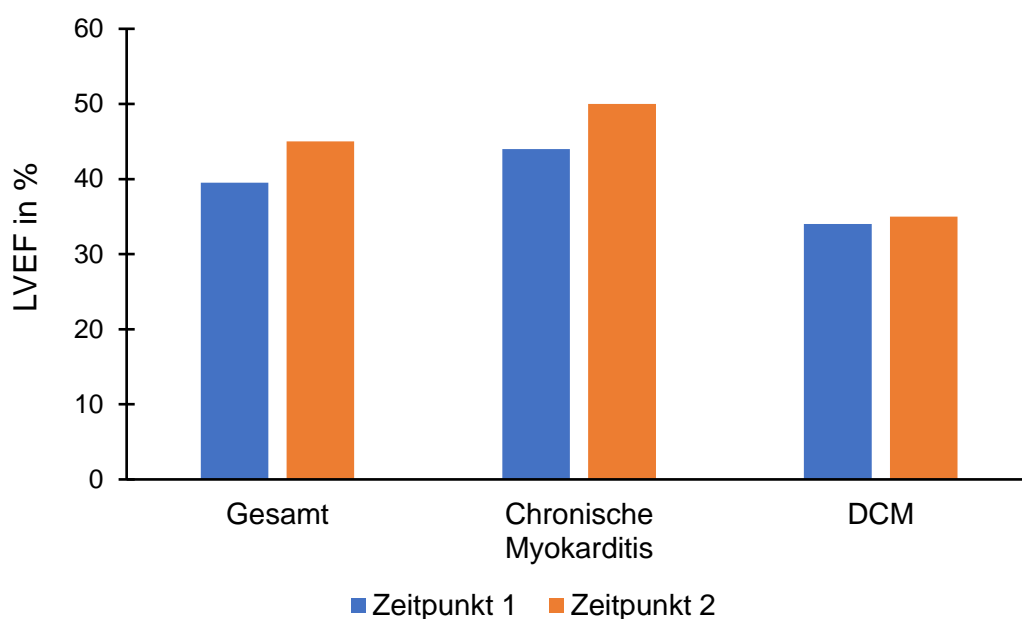


Abbildung 15: Vergleich der LVEF zwischen chronischer Myokarditis und DCM zu Zeitpunkt 1: Studieneinschluss und Zeitpunkt 2: letzte erfasste LVEF im Nachverfolgungszeitraum. Es ist eine deutliche LVEF-Verbesserung bei der chronischen Myokarditis sichtbar (LVEF: Zeitpunkt 1: Median: 44 %, IQA: 32-55 %; Zeitpunkt 2: Median: 50 %, IQA: 35-55 %; p=0,001), während dies bei der DCM nicht der Fall ist (LVEF: Zeitpunkt 1: Median: 34 %, IQA: 25-40 %; Zeitpunkt 2: Median: 35 %, IQA: 25-45 %; p=0,087). LVEF-Veränderung gesamt: Zeitpunkt 1: Median: 39,5 %, IQA: 30-50 %; Zeitpunkt 2: Median: 45 %, IQA: 34-55 %.
DCM – Dilatative Kardiomyopathie, LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Zwischen den Gruppen der chronischen Myokarditis und der DCM gibt es weitere signifikante Unterschiede bezüglich der Baselinecharakteristika (Tabelle 3). Zum einen sind die Patienten mit chronischer Myokarditis durchschnittlich jünger als die Patienten mit DCM. Dies deckt sich mit vorangegangenen Beobachtungen in der Literatur. So beobachteten auch Herskowitz et al., dass in einem Vergleich einer Kohorte mit idiopathischer DCM (50 ± 17 Jahre) und einer Kohorte mit Myokarditis (43 ± 16 Jahre), die Patienten mit Myokarditis durchschnittlich jünger waren.¹⁶² Des Weiteren ist bei den Patienten unserer Kohorte innerhalb der Gruppe der chronischen Myokarditis ein geringeres Körpergewicht zu beobachten, als dies in der Patientenkohorte mit DCM der Fall ist. Zwar ist der BMI nicht signifikant unterschiedlich, aber auch hier ist ein tendenziell geringerer BMI in der Gruppe der chronischen Myokarditis zu sehen. Unseres Wissens gibt es diesbezüglich bisher keine fokussierten Analysen in der Literatur. Der tendenziell höhere BMI in der Kohorte der DCM könnte jedoch darauf zurückgeführt werden, dass auch das Alter in der Kohorte der DCM signifikant höher ist als in der Kohorte der chronischen Myokarditis. Dieser Erklärungsansatz wird gestützt durch verschiedene Untersuchungen in der Literatur, die zeigen konnten, dass der optimale BMI bei einer älteren Patientenkohorte höher liegt als bei einer jüngeren Kohorte.¹⁶³⁻¹⁶⁵ Ein auch in der Literatur bekanntes Ergebnis unserer Analysen ist, dass das männliche Geschlecht sowohl in der Gruppe der chronischen Myokarditis als auch in der Gruppe der DCM gehäuft auftritt. Diese Beobachtung teilen zahlreiche Studien in der Literatur. Kytö et al. beobachteten in einer Studie mit 3198 Myokarditis Patienten eine deutliche Geschlechterbetonung. So waren 76,61 % (95 % KI: 75,11 % - 78,05 %) der Patienten männlich und lediglich 23,39 % (95 % KI: 21,95 % - 24,89 %) weiblich.¹⁶⁶ Auch Fairweather et al. kamen in einer Review bezüglich der Geschlechtsunterschiede bei Myokarditis und DCM zu diesem Ergebnis.¹⁶⁷ Einen weiteren signifikanten Unterschied in unseren Analysen stellt die NYHA-Klasse dar. So finden sich bei der Patientenkohorte der chronischen Myokarditis deutlich mehr Patienten, die in die NYHA-Klasse 2 oder höher einzuordnen sind. Hierzu finden sich in der Literatur widersprüchliche Daten. So wiesen die Patienten mit Myokarditis in einer Studie zum Langzeit-Outcome von

Patienten mit Biopsie-gesicherter Myokarditis im Vergleich zu Patienten mit DCM von Grogan et al. signifikant häufiger eine Einordnung in die NYHA-Klassen 3 und 4 auf, als die bei der Vergleichsgruppe mit DCM (63 % vs. 30 %) der Fall war.¹⁶⁰ In einer Studie von Kuethé et al. war hingegen keine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen zu beobachten.¹⁶¹ Dies widerspricht nicht der vorher beschriebenen Beobachtung, dass Patienten mit DCM durchschnittlich eine schlechtere LVEF aufweisen, was durchaus für einen schlechteren Verlauf der Erkrankung, sowie eine höhere Erkrankungslast spricht. So konnten wir zeigen, dass bei der Kohorte mit chronischer Myokarditis verhältnismäßig mehr als doppelt so viele Patienten einer NYHA-Klasse 1 zuzuordnen sind, als dies bei der Kohorte mit DCM der Fall ist. Ein weiterer signifikanter Unterschied ist, dass die Patientenkohorte mit chronischer Myokarditis häufiger eine arterielle Hypertonie aufweist, als dies bei der Kohorte mit DCM der Fall ist. In der Literatur finden sich hierzu keine Vergleiche der beiden Gruppen. Auch zu der Korrelation zwischen Myokarditis und arterieller Hypertonie gibt es bisher keine Studien. Zeng et al. konnten jedoch 2009 zeigen, dass auch in der DCM eine Häufung der arteriellen Hypertonie im Vergleich zu einer gesunden Patientenkohorte vorliegt.¹⁶⁸ Ebenso liegen unseres Wissens bisher sehr wenige Analysen bezüglich der ICD Implantationsrate in der chronischen Myokarditis und DCM vor. Anders als Pavlicek et al., die beobachteten, dass in ihrem Studienkollektiv 24 % der Patienten mit vermuteter Myokarditis, aber nur 18 % der Patienten mit DCM im Nachverfolgungszeitraum ein ICD implantiert werden musste,¹⁶⁹ zeigen unsere Analysen eine deutliche Tendenz in Richtung der DCM. So musste bis zum Ende des Nachverfolgungszeitraumes im Verhältnis doppelt so vielen DCM Patienten wie Myokarditis Patienten ein ICD implantiert werden. Hier sind somit weitere Studien nötig, um zu einem validen Ergebnis zu kommen. Bezüglich echokardiographischer Parameter weist die Gruppe der Patienten mit DCM einen signifikant höheren LVEDD auf, als dies bei der Kohorte mit chronischer Myokarditis der Fall ist. Unseres Wissens existieren dazu bisher keine Analysen größerer Patientenkohorten sowie keine Vergleiche zwischen der Myokarditis und der DCM. Die Beobachtung ist jedoch sehr konsistent mit der Definition der DCM, die eine Dilatation, vor allem des linken Ventrikels, einschließt.¹ Einen

weiteren signifikanten Unterschied stellt die mithilfe der MRT-Aufnahmen gestellte Diagnose dar. Dies bestärkt die MRT-Bildgebung als Diagnostikum zur Differenzierung von Herzmuskelerkrankungen. Auch Kadali et al. konnten zeigen, dass die MRT-Bildgebung hilfreich bei der Unterscheidung einer inflammatorischen Veränderung von einer narbigen Veränderung nach Myokardschaden ist.¹⁷⁰ Trotz allem ist das MRT allein stehend keine verlässliche Diagnostik. Brendel et al. zeigten diesbezüglich, dass eine Differenzierung zwischen Myokarditis und DCM zwar erleichtert wird, aufgrund von deutlichen Überlappungen im MRT aber keine deutliche Trennschärfe besteht.¹⁷¹ Bezüglich der Medikation ist zu beobachten, dass die Patienten mit Myokarditis signifikant häufiger mit Beta-Blockern behandelt wurden, während bei der DCM signifikant häufiger Diuretika und Aldosteron-Antagonisten Teil des Therapieregimes waren. Dies spiegelt den Grad der Herzinsuffizienz der Patientengruppen wieder, da die häufiger in der DCM eingesetzten Diuretika und Aldosteron-Antagonisten erst bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz mit Überwässerung und EF \leq 35 % eingesetzt werden, während Beta-Blocker für jeden Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz empfohlen werden.¹⁴ Dieses Ergebnis ist also sehr konsistent mit den vorher genannten Unterschieden in der LVEF. In der Literatur liegen keine Studien zur Häufigkeit der einzelnen Medikamente in der Behandlung der chronischen Myokarditis und DCM vor, es gibt jedoch zahlreiche Studien, die die Wirksamkeit von Beta-Blockern,^{63, 172-174} Diuretika¹⁷⁵ und Aldosteron-Antagonisten¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ bei chronischer Myokarditis und DCM belegen. Tominaga et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass der Beta-Blocker Carteolol die Entstehung von Myokardläsionen, wie sie in der DCM nach chronischer Myokarditis zu finden sind, vorbeugt.¹⁷⁹ Eine ähnliche progressionsvermindernde Wirkung von der chronischen Myokarditis zur DCM durch Hemmung des kardialen Remodelings konnten bezüglich des Diuretikums Torasemid Veeraveedu et al. zeigen.¹⁷⁵ Hieraus ergeben sich also auch neue Therapieansätze für die spezifische Behandlung der untersuchten Gruppen. Eine spezifisch auf die DCM zugeschnittene medikamentöse Therapie, über gängige Therapieregime hinaus, die sich lediglich an LVEF und Symptomen orientieren, könnte hier vonnöten sein. Ein weiterer signifikanter Unterschied der

Patientengruppen bezieht sich auf das Ergebnis der durchgeführten Virus-PCR. Hierbei konnten wir zeigen, dass die EMB der Myokarditis Patienten mehr als vier mal so häufig PVB19-positiv sind, als dies bei den DCM-Patienten der Fall ist. Auch dies deckt sich mit Beobachtungen der Literatur, so beobachteten auch Escher et al., dass eine aktive Virusinfektion gehäuft bei Patienten mit Myokarditis vorlag.¹⁸⁰ Eine Studie von Bock et al. legt jedoch nahe, dass auch bei der DCM die PVB19-positiven EMB im Vergleich mit einem nicht inflammatorischen Kollektiv gehäuft vorkommen.¹⁸¹ Betrachtet man die immunhistochemischen Analysen, so zeigt sich eine signifikant erhöhte Expression von EMMPRIN in der Kohorte mit Myokarditis, noch deutlicher ist der Unterschied jedoch in Bezug auf die Biomarker MHCII, CD 68 und CD3. Diese Ergebnisse decken sich mit der Literatur. So konnten Seizer et al. zeigen, dass EMMPRIN in der inflammatorischen CMP signifikant hochreguliert ist.^{109, 182} Zwar findet auch in der nicht inflammatorischen CMP eine leichte, aber signifikante Hochregulation statt, diese wird aber von der Hochregulation in der inflammatorischen CMP deutlich übertroffen. Zudem fanden sie eine starke Korrelation zwischen der EMMPRIN-Expression und der Expression von MHCII, CD68 und CD3 ($p < 0,05$).¹⁰⁹ Auch Hengstenberg et al. konnten eine erhöhte MHCII-Expression bei Myokarditiden aufzeigen.⁶⁸ Aber auch in der DCM ist eine, wenngleich weniger ausgeprägte, Hochregulation nachweisbar.¹⁸³ Bei CD68 und CD3 zeigt sich eine ähnliche Studienlage. So konnten zahlreiche Studien eine verstärkte CD68 und CD3 Expression bei Myokarditis zeigen.^{24, 30, 184, 185} Dies ist nicht weiter verwunderlich, da eine erhöhte CD68 und CD3 Expression Teil der WHO-Definition der Myokarditis sind.^{24, 185} Aber auch bezüglich der DCM konnte unter anderen von Calabrese et al. eine erhöhte CD68 Expression gezeigt werden.^{186, 187} Nakayama et al. konnten zeigen, dass eine erhöhte CD68 und CD3 Expression als Zeichen einer Inflammation ein schlechtes Outcome bei der DCM bedingen.³⁴ Dies lässt in der Zusammenschau darauf schließen, dass die Inflammation in der Myokarditis deutlich stärker aktiv ist, als dies bei der DCM der Fall ist. Setzt sich die Inflammation in der Entstehung der DCM und ihrer Progression jedoch fort, besteht eine deutlich schlechtere Prognose. Ob die progrediente Inflammation vor allem bei sekundären DCM, die sich

beispielsweise aus einer Myokarditis entwickelt haben, auftritt und hier somit eine schlechtere Prognose besteht als dies bei der idiopathischen DCM der Fall ist, muss in gesonderten Studien geklärt werden. Im Hinblick auf die Laborparameter ist in unserer Analyse GPT signifikant erhöht bei der DCM feststellbar, während TnI signifikant bei der chronischen Myokarditis erhöht ist. Zu GPT-Plasma-Leveln bei der Myokarditis im Vergleich zur DCM liegen unseres Wissens in der Literatur keine Studien vor. Aoyama et al. konnten an einem Kollektiv von 52 Patienten mit Myokarditis jedoch zeigen, dass das GPT-Plasma-Level bei Patienten erhöht war, die verstarben und von lebensbedrohlichen Arrhythmien betroffen waren.¹⁸⁸ Bezüglich des Troponins als Marker für kardialen Stress und Myokardschaden¹⁸⁹ sind unsere Ergebnisse konsistent mit den Ergebnissen der Literatur. So beobachteten Pavlicek et al., dass Troponin in 25 % ihrer Kohorte mit chronischer Myokarditis und lediglich in 15 % der Kohorte mit DCM erhöht war ($p=0,003$).¹⁶⁹ Ähnliche Ergebnisse präsentierten auch Smith et al. Sie konnten zeigen, dass Troponin I ein zuverlässigerer Parameter für myokardialen Schaden ist als CK.¹⁹⁰ Auch Kawahara et al. zeigten, dass Troponin in der nicht ischämischen DCM ein sensitiver Parameter des progressiven myokardialen Schadens ist, der prognostisch relevant ist.¹⁹¹ Da das Troponin im Blut als etablierter Parameter der Prognose eine große Rolle bei Herzmuskelerkrankungen spielt, haben wir eine Analyse der Korrelation der Genexpression verschiedener Gene mit der Troponinkonzentration im Blut durchgeführt. Dabei lag unser Augenmerk unter anderem auf dem Komplementsystembestandteil C3. C3 ist ein Protein des angeborenen Immunsystems, das eine wichtige Rolle bei der Aktivierung des Komplementsystems spielt. Nach proteolytischer Spaltung in C3a und C3b wirkt es als C3a als Anaphylatoxin und wirkt so chemotaktisch und inflammatorisch. Als C3b wirkt es als Opsonierungsfaktor. Zusätzlich kann C3b an weitere Komplementfaktoren binden und so Konvertasen bilden, die die Wege des Komplementsystems bis zum Membranangriffskomplex fortsetzen. C3 ist hierbei somit ein Marker für Inflammation. Bei stark hochregulierter Aktivierung kommt es zu massivem Zellschaden.^{192, 193} In unserer Analyse zeigt sich eine Korrelation der C3 Expression mit der im Blut gemessenen Troponin Konzentration (Abbildung 8). Gleichzeitig zeigt sich in der Genexpressionsanalyse (Abbildung

7) eine erhöhte Genexpression von C3 in der Kohorte mit chronischer Myokarditis. In dieser Kohorte war wie vorhergehend genannt eine, gegenüber der Patientenkohorte mit DCM, signifikant erhöhte Troponin-Konzentration sichtbar. Diese Ergebnisse sprechen in Zusammenschau für einen erhöhten myokardialen Zellschaden durch persistierende Entzündungsaktivität bei der chronischen Myokarditis im Vergleich zur DCM. Dafür sprechen auch die beschriebenen, in der Literatur bekannten immunhistochemischen Veränderungen. Wir konnten somit zeigen, dass es bei der chronischen Myokarditis signifikant stärker als bei der DCM zu einer protrahierten Entzündung mit Aktivierung sowohl der angeborenen Immunantwort im Sinne des Komplementsystems, als auch des erworbenen Immunsystems im Sinne einer zellgebundenen Immunantwort kommt. Dadurch wird ein stärkerer Zellschaden ausgelöst, als dies bei der DCM der Fall ist, wodurch es zur Translokation von einer signifikant höheren Menge an Troponin ins Blut kommt. Zwar ist bekannt, dass es auch bei der DCM zu einer persistierenden Inflammation des Myokards kommt, dies betrifft aber nur einen Teil der Patienten. So zeigten Kühl et al., dass in einer Kohorte von 161 DCM Patienten 78 Patienten (48 %) T-Zellen im Myokard als Zeichen einer persistierenden Inflammation aufwiesen.¹⁹⁴ Wenn es jedoch zu einer protrahierten Inflammation bei der DCM kommt ist die Prognose sehr viel schlechter als bei der DCM ohne persistierende Inflammation.³⁴ In der durchgeführten Genexpressionsanalyse ist auch zu sehen, dass eine Verschiebung der Signaltransduktion der Gene der Entzündung, Fibrose und Apoptose (siehe Abbildung 2-6) zugunsten der chronischen Myokarditis stattfindet, während eine Verschiebung der Signaltransduktion der Gene der Nekrose (siehe Abbildung 9) zugunsten der DCM zu sehen ist. Neben der Hochregulation von C3 bei der chronischen Myokarditis ist eine Hochregulation von CD14, CXCL12, ETs1, RAF1, MAP-Kinase 1 und STAT1 bei der chronischen Myokarditis im Vergleich zu DCM zu sehen. Auch in den Heatmaps sind diese Gene, die die Genexpression in Bezug auf einzelne Signalwege darstellen, hochreguliert. So sind RAF-1 und die MAP-Kinase-1 im IL-6 abhängigen Signalweg hochreguliert, dabei ist die MAP-Kinase-1 auch im TGF- β -abhängigen Signalweg hochreguliert. CD14 ist in dem NF κ B-abhängigen Signalweg

hochreguliert. All diese bei der chronischen Myokarditis hochregulierten Signalwege beziehen sich auf Gene der Fibrose, Inflammation und Apoptose. So führt eine gesteigerte Expression von TGF- β zu gesteigerter Fibrose und konsekutiv zu progressiver Herzinsuffizienz.¹⁹⁵ In der Literatur ist eine signifikante Erhöhung bei Myokarditis und DCM¹⁹⁶ in Bezug zur Kontrollgruppe bekannt.¹⁹⁷ Nach unseren Erkenntnissen gibt es in der Literatur bislang jedoch keinen direkten Vergleich der TGF- β Expression und Signaltransduktion zwischen zwei Kohorten mit DCM und Myokarditis. Hier konnten wir zeigen, dass im TGF- β abhängigen Signalweg eine deutliche Hochregulation bei der chronischen Myokarditis, vor allem CXCL12 betreffend, stattfindet. Ebenfalls hochreguliert ist CXCL12 im MIF-abhängigen Signalweg. Mueller et al. konnten 2016 zeigen, dass eine positive MIF Expression im Myokard mit dem Fibrosegrad korreliert und einen Marker für das Outcome bei NICM darstellt.⁷⁰ Von Yu et al. konnte auch gezeigt werden, dass eine erhöhte MIF-Expression bei Coxackie-B-Virus-Myokarditis messbar ist. Die MIF-Menge korrelierte dabei negativ mit dem Überleben und positiv mit der Schwere der Erkrankung.¹⁹⁸ Eine Analyse des Einflusses von MIF auf die DCM als Subgruppe liegt bisher unseres Wissens nicht vor. In der IL-6 abhängigen Genexpressionsanalyse zeigte sich, wie auch in den vorhergehenden Heatmaps, eine Hochregulation der Signaltransduktion von CXCL12 bei der chronischen Myokarditis. Ebenso hochreguliert ist die Signaltransduktion der MAP-Kinase-1. Hierzu existiert in der Literatur zwar kein Vergleich der Genexpression von IL-6 mit Gegenüberstellung von chronischer Myokarditis und DCM, Myers et al. konnten jedoch zeigen, dass eine signifikant erhöhte Genexpression von IL-6 in Bezug zur Kontrollgruppe vorliegt.¹⁹⁷ Tanaka et al. zeigten, dass eine Überexpression von IL-6 überproportionalen Myokardschaden verursacht und ein Faktor der Gewebsschädigung in der viralen Myokarditis ist.¹⁹⁹ Li et al. vermuteten in einer Studie, dass eine Inhibition des IL-6-Gens das DCM bedingte kardiale Remodeling durch Reduktion der Apoptose reduzieren könnte.²⁰⁰ Auch Satoh et al. beobachteten eine hohe Expression von IL-6 bei Myokarditis und DCM und schlossen daraus, dass Zytokine eine wichtige Rolle bei myokardialen Schaden spielen, der zur DCM führt.²⁰¹ Legault et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass IL-6 notwendig für die Progression einer

autoimmunen Myokarditis in eine DCM ist.²⁰² Somit decken sich die Beobachtungen aus der Literatur mit unseren Ergebnissen. Zudem besteht eine Konsistenz zwischen der verstärkten Genexpression inflammatorischer Mediatoren und der verstärkten Expression immunhistochemischer Entzündungsmediatoren. Bei beiden Analysemethoden fällt eine Verschiebung in Richtung der chronischen Myokarditis auf, die signifikant stärker als bei der DCM ist. Auch bei der NFkB-abhängigen Genexpressionsanalyse ist die Expression von CXCL12 deutlich hochreguliert. Des Weiteren ist auch die Expression von CD14 hochreguliert. Bezüglich der NFkB-Expression existieren in der Literatur unseres Wissens keine definierten einzelnen Untersuchungen, die sich nur auf die NFkB-Expression bei Myokarditis und DCM beschränken. Es ist jedoch bekannt, dass NFkB als Mediator der Apoptose eine wichtige Rolle im Pathomechanismus der Myokarditis und DCM spielt,²⁰³ sowie dies auch bei zelluläre Apoptosemechanismen der Fall ist. Auch wenn bezüglich letzterem kein signifikanter Unterschied der Genexpression zwischen chronischer Myokarditis und DCM besteht, ist auch hier eine Hochregulation von CXCL12 zu sehen. Die zellulären Apoptosemechanismen spielen eine wichtige Rolle bei der chronischen Myokarditis. So zeigten Kawano et al., dass bei der chronischen Myokarditis im Gegensatz zum normalen Herzen, in dem nur Endokardzellen apoptotisch werden, auch Myokardzellen in die Apoptose übergehen. Dies vermuteten sie als einen Mechanismus der Myokardschädigung bei chronischer Myokarditis.²⁰⁴ Alter et al. beobachteten eine erhöhte Apoptose kardialer Zellen, vor allem bei der Myokarditis, aber auch in geringerem Maße bei der DCM. Dies bestärkt die Apoptose als einen Faktor beim Übergang von der Myokarditis in die DCM.²⁰⁵ Ähnliche Ergebnisse erhielten Pankuweit et al.²⁰⁶ sowie auch Satoh et al., die beobachteten, dass über Zytokin-Expression die Apoptose bei der Myokarditis gesteigert wird, was zur DCM führen könnte.²⁰⁷ Eine Verschiebung der Signaltransduktion zugunsten der DCM war bei der Genexpressionsanalyse bezüglich der Degradation der extrazellulären Matrix zu beobachten. Hierbei ist vor allem eine Hochregulierung der Genexpression von CD44, SPP1 und CASP3 zu sehen. CD44 ist ein multifunktionaler Rezeptor, dessen Funktionen unter anderem Zell-Zell-Interaktionen wie das Lymphozyten-Homing^{118, 208, 209} und Zell-

Matrix-Funktionen wie die Degradation von Hyaluronsäure^{118, 209, 210} umfasst. Des Weiteren spielt es eine wichtige Rolle bei der Präsentation von Chemokinen und Wachstumsfaktoren.¹¹⁸ Hyaluronsäure ist ein ubiquitär vorkommendes Glykosaminoglykan der Extrazellulärmatrix. Sie ist beteiligt an der Fibrose von Gewebe durch Interaktion mit CD44. Der Mechanismus durch den diese Interaktion zum kardialen Remodeling beiträgt ist noch nicht vollständig geklärt.²¹¹ Bourguignon et al. konnten zeigen, dass die CD44-Hyaluronsäure-Interaktion die Aktivität eines gewissen Na⁺/H⁺-Austauschers (NHE1) erhöht und so zum kardialen Remodeling und zur Myokardfibrose beiträgt.^{211, 212} Dies sind die Hauptmechanismen, die zur Herzinsuffizienz bei der DCM führen.^{25, 33} Abel et al. kamen zu dem Schluss, dass CD44 nicht notwendig für die Entwicklung einer autoimmunen Myokarditis im Mausmodell ist.²¹³ Somit können wir in Übereinstimmung mit der Literatur die Relevanz von CD44 für die Entstehung der DCM zeigen. SPP1 ist im gesunden Herz nur in niedrigen Konzentrationen vorhanden, bei erhöhter SPP1 Expression ist eine Assoziation mit erhöhter Myozyten-Apoptose und myokardialer Dysfunktion feststellbar.¹¹⁹ Satoh et al. führten 2005 eine Analyse an EMB durch und kamen zu dem Ergebnis, dass SPP1 eine zentrale Rolle in der Entstehung der DCM spielen könnte, da es zur kardialen Fibrose und Dysfunktion beiträgt. Diese waren in den untersuchten Biopsien von DCM Patienten erhöht.²¹⁴ Klingel et al. hingegen stellten fest, dass in einem Cocksackie-B3 Myokarditis Modell eine erhöhte SPP1-Expression in Makrophagen, als Marker der Fibrose und des kardialen Remodelings feststellbar war. Dies war bei Patienten mit akuter und chronischer Myokarditis, nicht aber bei Patienten mit DCM der Fall, woraus sie eine Bedeutung von SPP1 als Marker für anhaltende Entzündung ableiteten, die zu fortgesetzter Fibrose und Remodeling des Herzens führt.²¹⁵ Auch Shin et al. kamen zu dem Ergebnis, dass SPP1 signifikant bei Patienten mit autoimmuner Myokarditis hochreguliert ist.²¹⁶ Hier zeigen sich also widersprüchliche Aussagen. Wir sehen in unseren Analysen aber übereinstimmend mit Satoh et al. eine verstärkte Genexpression bei der DCM im Vergleich zur chronischen Myokarditis. Caspase-3 ist sowohl an der intrinsischen als auch an der extrinsischen Strecke der Apoptose beteiligt.^{217, 218} Bei der Myokarditis ist ein höheres Level an Caspase-3 in den Myozyten zu

finden, als dies bei Kontrollgruppen der Fall ist.^{219, 220} Andererseits konnten Narula et al. zeigen, dass auch bei der DCM in den Herzmuskelzellen Caspase-3 erhöht nachweisbar ist.²²¹ Auch in einer Studie von Birks et al. konnte gezeigt werden, dass in EMB von DCM Patienten ein erhöhtes Level von aktivierter Caspase-3 vorliegt.²²² Ein weiteres in der Genexpressionsanalyse bei der Myokarditis gegenüber der DCM hochreguliertes Gen ist in unserer Analyse STAT1. STAT1 ist zwar in den Genexpressionsanalysen der einzelnen Signalwege der Fibrose, Inflammation und Apoptose nicht hochreguliert, dafür erwies es sich in der Cox-Regressionsanalyse aber als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten des primären Endpunktes Tod ($p=0,018$). STAT1 ist ein Transkriptionsfaktor der STAT-Familie und vermittelt die zelluläre Reaktion auf Interferone und Zytokine. Durch Phosphorylierung und Dimerisierung führt STAT1 zur Transkription von Interferon-stimulierten Genen. Somit spielt es eine wichtige Rolle bei der angeborenen und erworbenen Immunantwort auf Viren und intrazelluläre Bakterien²²³⁻²²⁵ und ist ein Schlüsselmolekül in der Th-1-Differenzierung und -Entwicklung. Liu et al. konnten 2016 zeigen, dass in einem Tiermodell einer experimentellen autoimmunen Myokarditis das phosphorylierte STAT1 signifikant erhöht war.²²⁶ Ebenso konnten auch Ruppert et al. eine erhöhte Expression bei viraler Myokarditis nachweisen.²²⁷ Yasukawa et al. konnten zeigen, dass bei einer negativen Regulation der STAT1 Signaltransduktion durch eine abgeschwächte antivirale Antwort eine erhöhte virale Replikation, sowie ein vermehrter Myokardschaden und eine erhöhte Sterblichkeit im Mausmodell zu beobachten waren.²²⁸ Bei der DCM konnte in der Literatur keine veränderte STAT1-Expression nachgewiesen werden.^{229, 230} Somit konnten wir, wie schon durch Yasukawa et al. gezeigt, bestätigen, dass STAT1 ein wichtiger, unabhängiger Prädiktor des Outcomes und der Mortalität bei Myokarditis ist. Als weitere statistisch signifikante Parameter und damit unabhängige Prädiktoren der Mortalität identifizierten wir die LVEF und den TnI-Spiegel im Blut, wobei vor allem eine LVEF ≤ 35 ($p=0,015$), sowie ein TnI $> 0,1$ ng/ml ($p=0,002$) signifikant sind. Somit stimmt unser Ergebnis mit den in der Literatur bekannten, gängigen Parametern prognostischer Relevanz überein.^{17, 161, 231} Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es in der Literatur zu

vielen der genannten Parameter keine Vergleiche zwischen Kohorten mit chronischer Myokarditis und DCM gibt. Somit sind qualitative Aussagen zur Expression der Mediatoren für die einzelnen Gruppen zwar möglich, ein Vergleich fällt jedoch schwer. Insofern ein direkter Vergleich in einzelnen Studien vorlag, war die Größe der Patientenkohorte oft sehr klein, was eine generalisierbare Aussage schwer macht. Hier sind weiteren Studien, vor allem auch im Hinblick auf die Entstehung und frühzeitige Prävention der DCM, notwendig. Auch muss bedacht werden, dass hier einzelne Parameter herausgegriffen wurden, die oft Prozesse der allgemeinen Entstehung von Fibrose und Remodeling, sowie Apoptose und Inflammation beleuchten, welche auf teils unterschiedliche Weise sowohl bei der Myokarditis als auch bei der DCM eine Rolle spielen. Somit sind zwar Tendenzen sichtbar, ein eindeutiger, signifikanter Unterschied der Expression ist hier oftmals aber nicht sichtbar. Wir können mit unseren Analysen jedoch eindeutig zeigen, dass CXCL12 in den Genexpressionsanalysen aller beleuchteten Signalwege der Fibrose, Inflammation und Apoptose bei der Myokarditis im Vergleich zur DCM eine verstärkte Genexpression aufweist. So ist CXCL12 in der Übersichts-Darstellung des Vulcano-Plots (Abbildung 7) bei der chronischen Myokarditis im Vergleich zur DCM deutlich hochreguliert. Dies ist gleichermaßen in den als Heatmaps dargestellten Gencluster Analysen der Signalwege in Abhängigkeit von TGF- β , MIF, IL-6, NF κ B (Abbildung 2-5) und auch in der Heatmap der zellulären Apoptose (Abbildung 6) sichtbar. Dies lässt darauf schließen, dass CXCL12 eine wichtige und konsistente Rolle in der chronischen Myokarditis spielt. Diese Annahme wird bestärkt durch die durchgeführte Cox-Regressionsanalyse (siehe Tabelle 5), mit der wir zeigen konnten, dass CXCL12 ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten des primären Endpunktes ist ($p=0,011$). Somit konnten wir, wie in der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 14) sichtbar, eine Hochrisikogruppe an Patienten innerhalb der chronischen Myokarditis identifizieren, bei denen der primäre Endpunkt Tod deutlich häufiger auftritt als dies bei der Vergleichsgruppe mit DCM der Fall ist. Dies bestätigt nicht nur die Ergebnisse von Zuern et al., die 2015 zeigen konnten, dass CXCL12 ein starker Prädiktor der Mortalität bei Patienten mit inflammatorischer und nicht

inflammatorischer Kardiomyopathie ist, sondern ermöglicht auch die frühzeitigere Identifikation dieser Hochrisikogruppe an Patienten. Durch ein frühzeitiges Monitoring sowie eine prompte und effektive Therapie besteht hier vielleicht die Möglichkeit eine, durch hochregulierte CXCL12 Expression verstärkte Inflammation, Fibrose und nachfolgende LVEF Reduktion zu verhindern. Wir konnten somit die Relevanz der Genexpressionsanalyse als zukünftiges Diagnostikum untermauern, da diese nicht wie viele gängig genutzte Diagnostika erst abweicht, wenn bereits eine Funktionsminderung vorliegt. Interessanterweise ist eine gegensätzliche Regulation von CXCL12 und seinem Rezeptor CXCR4 zu sehen. Während CXCL12 bei der Myokarditis im Vergleich zur DCM hochreguliert ist, ist CXCR4 herunterreguliert. Diese widersprüchliche Regulation ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Die CXCL12/CXCR4-Achse hat eine stark kontextabhängige Wirkung im geschädigten Herzen. So konnten Frangogiannis et al. zeigen, dass die Wirkung nach Myokardschaden deutlich pleiotrop ist. Einerseits existiert eine kardioprotektive Wirkung durch Verstärkung der Angiogenese. Dem Gegenüber steht eine proinflammatorische Wirkung, somit bedingt CXCL12 zusammen mit CXCR4 sowohl eine Reparatur als auch eine pathogene Wirkung.⁸⁰ Wir können in dieser Arbeit keine abschließende Erklärung für die widersprüchliche Regulation von CXCL12 und CXCR4 finden. Llibre et al. konnten 2016 jedoch zeigen, dass LLT1 (Lectin-like transcript 1) die B-Zell Aktivierung fördert und gleichzeitig eine Herunterregulation von CXCR4 bewirkt.²³² LLT1 ist ein C-Typ-Lectin-like-Protein, das zur Superfamilie der NK-Zell-Rezeptoren (Natürliche-Killerzell-Rezeptoren) gehört.²³³ LLT1 wird vor allem auf aktivierten Immunzellen wie NK-Zellen, T- und B-Zellen aber auch auf Virus-infizierten Zellen exprimiert.^{234, 235} Wenn man somit von einer viralen Genese einer Myokarditis ausgeht, könnte dies einen Ansatzpunkt dafür liefern, weshalb CXCR4 bei hoher Aktivität der Myokarditis weniger stark Hoch- oder sogar Herunterreguliert ist als dies bei CXCL12 der Fall ist. Sicher können wir jedoch sagen, dass CXCL12, das eine positive Korrelation mit myokardialer Fibrose besitzt⁸⁹ und eine starke Assoziation mit Herzinsuffizienz und Mortalität aufweist,²³⁶ bei der chronischen Myokarditis deutlich hochreguliert ist und eine Hochrisikogruppe innerhalb der chronischen

Myokarditis identifiziert. Somit konnten wir in dieser Arbeit zeigen, dass unsere Hypothese zutrifft, dass die veränderte Genexpression und Regulation von Genen, die an der Inflammation, Hypoxie, Nekrose und Apoptose von Kardiomyozyten beteiligt sind, eine zentrale Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf von chronischen Myokarditiden und primärer DCM spielen und prognostisch von Bedeutung sind. Die Genexpressionsanalyse hat damit neben etablierten klinischen und histopathologischen Prognosefaktoren eine klare Relevanz, vor allem in Bezug auf ein Risikokollektiv mit deutlich verminderter Prognose, das von einer frühzeitigen Diagnose und Therapie verstärkt profitieren könnte.

5 Zusammenfassung

Die Gruppe der NICM (nicht ischämische Kardiomyopathien) stellt eine häufige Ursache der Herzinsuffizienz mit großen intergruppalen Unterschieden der Prognose dar. Eine frühzeitige Identifikation und Therapie von Hochrisikogruppen mittels neuer Biomarker ist somit eine wichtige Herausforderung. Die Expression verschiedener Gene der Inflammation, Fibrose, Apoptose und Nekrose spielt eine große Rolle beim kardialen Remodeling und konsekutivem Entstehen einer Herzinsuffizienz. Die diagnostische und prognostische Relevanz der Genexpression ist jedoch noch nicht ausreichend erforscht. Unsere Hypothese ist, dass die veränderte Expression von Genen eine zentrale Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf von NICM spielt. In einer retrospektiven Analyse untersuchten wir an 703 Patienten mit neu aufgetretener NICM die diagnostische und prognostische Relevanz der Genexpression mit Einschluss von 607 Genen. Einen besonderen Fokus legten wir dabei auf den Vergleich der chronischen Myokarditis mit der DCM (Dilatative Kardiomyopathie). Alle Patienten erhielten eine Endomyokardbiopsie sowie eine klinische Diagnostik mit Einschluss klinischer Risikofaktoren, laborchemischer Analyse und ein Follow-up. Als primären Studienendpunkt wählten wir die Gesamtmortalität, der sekundäre Studienendpunkt war ein kombinierter Endpunkt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei der chronischen Myokarditis eine Hochregulation der Expression von Genen der Inflammation, Fibrose und Apoptose und bei der DCM eine Hochregulation der Genexpression der Nekrose stattfindet. Es gibt keinen signifikanten Unterschied des Outcomes bei chronischer Myokarditis und DCM. Die Genexpression von STAT1 und CXCL12 ist ein unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben bei chronischer Myokarditis und DCM. Mithilfe von CXCL12 konnten wir eine Hochrisikogruppe innerhalb der chronischen Myokarditis mit deutlich geminderter Prognose identifizieren. Die veränderte Genexpression ist somit prognostisch relevant bei Entstehung und Verlauf von chronischer Myokarditis und DCM. Somit hat die Genexpressionsanalyse eine klare Relevanz, vor allem in Bezug auf ein Risikokollektiv, das von einer frühzeitigen Diagnose und Therapie profitieren könnte.

6 Literaturverzeichnis

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L and Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2007;29:270-276.
2. Ziaeeian B and Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2016;13:368-378.
3. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, Bellazzi R, Tajik JA, Bonow RO, Fuster V and Narula J. The MOGE(S) Classification of Cardiomyopathy for Clinicians. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64:304-318.
4. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L and Elliott PM. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2012;34:1448-1458.
5. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS and Virani SS. Heart Disease and Stroke Statistics 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56-e528.
6. Wu AH. Management of patients with non-ischaemic cardiomyopathy. *Heart*. 2007;93:403-408.
7. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L and Maggioni AP. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: A report from the Italian network on congestive heart failure. *American Heart Journal*. 2002;143:398-405.
8. Brigden W. UNCOMMON MYOCARDIAL DISEASES: THE NON-CORONARY CARDIOMYOPATHIES*. *The Lancet*. 1957;270:1243-1249.
9. Thiene G, Corrado D and Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *European Heart Journal*. 2004;25:1772-1775.
10. McKenna WJ, Maron BJ and Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circulation Research*. 2017;121:722-730.
11. Boffa GM, Thiene G, Nava A and Volta SD. Cardiomyopathy: a necessary revision of the WHO classification. *International Journal of Cardiology*. 1991;30:1-7.
12. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE and Young JB. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation*. 2006;113:1807-1816.
13. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ and Anderson JL. Sodium Channel Mutations and Susceptibility to Heart Failure and Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2005;293:447-454.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Members ATF and Reviewers D. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18:891-975.
15. Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK and Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 1984;54:147-152.
16. Wilson JR, Schwartz JS, St. John Sutton M, Ferraro N, Horowitz LN, Reichek N and Josephson ME. Prognosis in severe heart failure: Relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity. *Journal of the American College of Cardiology*. 1983;2:403-410.

17. Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Ishikawa T, Ando T, Kurokawa H, Kondo T, Nagamura Y, Ezaki K and Hishida H. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2002;89:691-695.
18. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, Kataoka K, Ito H, Matsumori A, Sasayama S and Takatsu Y. Persistently Increased Serum Concentrations of Cardiac Troponin T in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Are Predictive of Adverse Outcomes. *Circulation*. 2001;103:369-374.
19. Mueller KAL, Tavlaki E, Schneider M, Jorbenadze R, Geisler T, Kandolf R, Gawaz M, Zuern CS and Mueller II. Gremlin-1 Identifies Fibrosis and Predicts Adverse Outcome in Patients With Heart Failure Undergoing Endomyocardial Biopsy. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19:678-684.
20. Leong DP, Madsen PL and Selvanayagam JB. Non-invasive evaluation of myocardial fibrosis: implications for the clinician. *Heart*. 2010;96:2016-2024.
21. Bach MF. *Kardiologie kompakt*. Springer-Verlag; 2013.
22. Sagar S, Liu PP and Cooper LT. Myocarditis. *The Lancet*. 2012;379:738-747.
23. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A and Kramer MR. Sudden unexpected death in persons <40 years of age. *The American Journal of Cardiology*. 1991;68:1388-1392.
24. Richardson P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-842.
25. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, Sheppard MN, Poole-Wilson PA and Pennell DJ. Cardiovascular Magnetic Resonance, Fibrosis, and Prognosis in Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48:1977-1985.
26. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F and Di Sciascio G. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*. 2001;85:499-504.
27. Escher F, Tschoepe C, Lassner D and Schultheiss H-P. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43:739-748.
28. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G and Maseri A. Immunosuppressive Therapy for Active Lymphocytic Myocarditis. *Circulation*. 2003;107:857-863.
29. Herold G. *Innere Medizin 2019*: Walter de Gruyter GmbH & Co KG; 2019.
30. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT and Böhm M. Update on Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59:779-792.
31. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM and Baughman KL. Long-Term Outcome of Fulminant Myocarditis as Compared with Acute (Nonfulminant) Myocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2000;342:690-695.
32. Cooper Jr LT, Keren A, Sliwa K, Matsumori A and Mensah GA. The global burden of myocarditis: part 1: a systematic literature review for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. *Global heart*. 2014;9:121-129.
33. Jefferies JL and Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *The Lancet*. 2010;375:752-762.
34. Nakayama T, Sugano Y, Yokokawa T, Nagai T, Matsuyama T-a, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Ohte N, Yasuda S and Anzai T. Clinical impact of the presence of macrophages in endomyocardial biopsies of patients with dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19:490-498.
35. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss H-P, McCarthy R, Hare J, Bricker JT, Bowles KR and Towbin JA. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. *evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults*. 2003;42:466-472.
36. Burkett EL and Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:969-981.
37. Bowles NE, Bowles KR and Towbin JA. The "Final Common Pathway" Hypothesis and Inherited Cardiovascular Disease The Role of Cytoskeletal Proteins in Dilated Cardiomyopathy. *Herz*. 2000;25:168-175.
38. Thiene G, Corrado D and Basso C. Revisiting definition and classification of cardiomyopathies in the era of molecular medicine. *European Heart Journal*. 2007;29:144-146.

39. Knöll R, Hoshijima M, Hoffman HM, Person V, Lorenzen-Schmidt I, Bang M-L, Hayashi T, Shiga N, Yasukawa H, Schaper W, McKenna W, Yokoyama M, Schork NJ, Omens JH, McCulloch AD, Kimura A, Gregorio CC, Poller W, Schaper J, Schultheiss HP and Chien KR. The Cardiac Mechanical Stretch Sensor Machinery Involves a Z Disc Complex that Is Defective in a Subset of Human Dilated Cardiomyopathy. *Cell*. 2002;111:943-955.
40. Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, Solomon S, Sharma P, McDonough B, Smoot L, Mullen MP, Woolf PK, Wigle ED, Seidman JG, Jarcho J, Shapiro LR and Seidman CE. Mutations in Sarcomere Protein Genes as a Cause of Dilated Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2000;343:1688-1696.
41. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J and Virmani R. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50:1914-1931.
42. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2008;358:2148-2159.
43. Sugiura T, Takase H, Toriyama T, Goto T, Ueda R and Dohi Y. Circulating Levels of Myocardial Proteins Predict Future Deterioration of Congestive Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2005;11:504-509.
44. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L and Tavazzi L. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2005;352:1539-1549.
45. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO and Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 1981;47:525-531.
46. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, Kono Y, Umemura T and Nakamura S. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: A novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2002;143:448-455.
47. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R and Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *European Heart Journal*. 2006;27:1523-1529.
48. Finsterer J, Stöllberger C and Towbin JA. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: cardiac, neuromuscular, and genetic factors. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14:224-237.
49. DEMAKIS JG, RAHIMTOOLA SH, SUTTON GC, MEADOWS WR, SZANTO PB, TOBIN JR and GUNNAR RM. Natural Course of Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*. 1971;44:1053-1061.
50. Maron BJ and Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet*. 2013;381:242-255.
51. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT and Bild DE. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults. *Circulation*. 1995;92:785-789.
52. Maron BJ, Peterson EE, Maron MS and Peterson JE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. *The American Journal of Cardiology*. 1994;73:577-580.
53. Semsarian C, Ingles J, Maron MS and Maron BJ. New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65:1249-1254.
54. Marcus FI, Nava A and Thiene G. *Arrhythmogenic RV cardiomyopathy/dysplasia: recent advances*: Springer Science & Business Media; 2007.
55. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A and Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The Lancet*. 2009;373:1289-1300.
56. Peters S, Trümmel M and Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *International Journal of Cardiology*. 2004;97:499-501.
57. Bauce B, Frigo G, Marcus FI, Basso C, Rampazzo A, Maddalena F, Corrado D, Winnicki M, Daliento L, Rigato I, Steriotis A, Mazzotti E, Thiene G and Nava A. Comparison of Clinical

Features of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Men Versus Women. *The American Journal of Cardiology*. 2008;102:1252-1257.

58. Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, Daliento L, Buja G, Corrado D, Danieli GA and Thiene G. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36:2226-2233.

59. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Silvestri F, Blomstrom-Lundqvist C, Wlodarska EK, Fontaine G and Camerini F. Spectrum of Clinicopathologic Manifestations of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: A Multicenter Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30:1512-1520.

60. Abelmann WH. Classification and natural history of primary myocardial disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1984;27:73-94.

61. Kushwaha SS, Fallon JT and Fuster V. Restrictive Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 1997;336:267-276.

62. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-842.

63. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, Lindinger A and Böhm M. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis. *Circulation*. 2008;118:639-648.

64. Chetty R and Gatter K. CD3: Structure, function, and role of immunostaining in clinical practice. *The Journal of Pathology*. 1994;173:303-307.

65. Chistiakov DA, Killingsworth MC, Myasoedova VA, Orekhov AN and Bobryshev YV. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. *Laboratory Investigation*. 2017;97:4-13.

66. Greaves DR and Gordon S. Macrophage-Specific Gene Expression: Current Paradigms and Future Challenges. *International Journal of Hematology*. 2002;76:6-15.

67. Holness CL, da Silva RP, Fawcett J, Gordon S and Simmons DL. Macrosialin, a mouse macrophage-restricted glycoprotein, is a member of the lamp/lgp family. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268:9661-6.

68. HENGSTENBERG C, HUFNAGEL G, HAVERICH A, OLSEN EGJ and MAISCH B. De novo expression of MHC class I and class II antigens on endomyocardial biopsies from patients with inflammatory heart disease and rejection following heart transplantation. *European Heart Journal*. 1993;14:758-763.

69. Daar AS, Fuggle SV, Fabre JW, Ting A and Morris PJ. The detailed distribution of MHC Class II antigens in normal human organs. *Transplantation*. 1984;38:293-298.

70. Mueller KAL, Schwille J, Vollmer S, Ehinger E, Kandolf R, Klingel K, Kramer U, Gawaz M, Geisler T and Mueller II. Prognostic impact of macrophage migration inhibitory factor in patients with non-ischemic heart failure undergoing endomyocardial biopsy. *International Journal of Cardiology*. 2016;203:656-659.

71. Calandra T and Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2003;3:791-800.

72. Bernhagen J, Krohn R, Lue H, Gregory JL, Zerneck A, Koenen RR, Dewor M, Georgiev I, Schober A, Leng L, Kooistra T, Fingerle-Rowson G, Ghezzi P, Kleemann R, McColl SR, Bucala R, Hickey MJ and Weber C. MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment. *Nature Medicine*. 2007;13:587-596.

73. Müller II, Müller KAL, Schönleber H, Karathanos A, Schneider M, Jorbenadze R, Bigalke B, Gawaz M and Geisler T. Macrophage Migration Inhibitory Factor Is Enhanced in Acute Coronary Syndromes and Is Associated with the Inflammatory Response. *PLOS ONE*. 2012;7:e38376.

74. Costello CM, Cahill E, Martin F, Gaine S and McLoughlin P. Role of Gremlin in the Lung. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2010;42:517-523.

75. WANG S-N, LAPAGE J and HIRSCHBERG R. Loss of Tubular Bone Morphogenetic Protein—7 in Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12:2392-2399.

76. Koli K, Myllärniemi M, Vuorinen K, Salmenkivi K, Ryyänen MJ, Kinnula VL and Keski-Oja J. Bone Morphogenetic Protein-4 Inhibitor Gremlin Is Overexpressed in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Pathol*. 2006;169:61-71.

77. Chen B, Blair DG, Plisov S, Vasiliev G, Perantoni AO, Chen Q, Athanasiou M, Wu JY, Oppenheim JJ and Yang D. Cutting Edge: Bone Morphogenetic Protein Antagonists Dm/Gremlin and Dan Interact with Slits and Act as Negative Regulators of Monocyte Chemotaxis. *The Journal of Immunology*. 2004;173:5914-5917.
78. Mezzano S, Droguett A, Eugenia Burgos M, Aros C, Ardiles L, Flores C, Carpio D, Carvajal G, Ruiz-Ortega M and Egido J. Expression of gremlin, a bone morphogenetic protein antagonist, in glomerular crescents of pauci-immune glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22:1882-1890.
79. Boers W, Aarass S, Linthorst C, Pinzani M, Elferink RO and Bosma P. Transcriptional Profiling Reveals Novel Markers of Liver Fibrogenesis: GREMLIN AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-BINDING PROTEINS. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281:16289-16295.
80. Frangogiannis NG. The Stromal Cell-Derived Factor-1/CXCR4 Axis in Cardiac Injury and Repair. 2011.
81. SASAKI T, FUKAZAWA R, OGAWA S, KANNO S, NITTA T, OCHI M and SHIMIZU K. Stromal cell-derived factor-1 α improves infarcted heart function through angiogenesis in mice. *Pediatrics International*. 2007;49:966-971.
82. Rath D, Chatterjee M, Borst O, Müller K, Stellos K, Mack AF, Bongartz A, Bigalke B, Langer H, Schwab M, Gawaz M and Geisler T. Expression of stromal cell-derived factor-1 receptors CXCR4 and CXCR7 on circulating platelets of patients with acute coronary syndrome and association with left ventricular functional recovery. *European Heart Journal*. 2013;35:386-394.
83. Bleul CC, Fuhlbrigge RC, Casasnovas JM, Aiuti A and Springer TA. A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor 1 (SDF-1). *The Journal of Experimental Medicine*. 1996;184:1101-1109.
84. Askari AT, Unzek S, Popovic ZB, Goldman CK, Forudi F, Kiedrowski M, Rovner A, Ellis SG, Thomas JD, DiCorleto PE, Topol EJ and Penn MS. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. *The Lancet*. 2003;362:697-703.
85. Ziegler M, Elvers M, Baumer Y, Leder C, Ochmann C, Schönberger T, Jürgens T, Geisler T, Schlosshauer B, Lunov O, Engelhardt S, Simmet T and Gawaz M. The Bispecific SDF1-GPVI Fusion Protein Preserves Myocardial Function After Transient Ischemia in Mice. *Circulation*. 2012;125:685-696.
86. Saxena A, Fish JE, White MD, Yu S, Smyth JWP, Shaw RM, DiMaio JM and Srivastava D. Stromal Cell-Derived Factor-1 α ; Is Cardioprotective After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2008;117:2224-2231.
87. Stellos K, Langer H, Daub K, Schoenberger T, Gauss A, Geisler T, Bigalke B, Mueller I, Schumm M, Schaefer I, Seizer P, Kraemer BF, Siegel-Axel D, May AE, Lindemann S and Gawaz M. Platelet-Derived Stromal Cell-Derived Factor-1 Regulates Adhesion and Promotes Differentiation of Human CD34⁺ Cells to Endothelial Progenitor Cells. *Circulation*. 2008;117:206-215.
88. Chu P-Y, Mariani J, Finch S, McMullen JR, Sadoshima J, Marshall T and Kaye DM. Bone Marrow-Derived Cells Contribute to Fibrosis in the Chronically Failing Heart. *Am J Pathol*. 2010;176:1735-1742.
89. Zuern CS, Walker B, Sauter M, Schaub M, Chatterjee M, Mueller K, Rath D, Vogel S, Tegtmeyer R, Seizer P, Geisler T, Kandolf R, Lang F, Klingel K, Gawaz M and Borst O. Endomyocardial expression of SDF-1 predicts mortality in patients with suspected myocarditis. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104:1033-1043.
90. Mueller KAL, Patzelt J, Sauter M, Maier P, Gekeler S, Klingel K, Kandolf R, Seizer P, Gawaz M, Geisler T and Langer HF. Myocardial expression of the anaphylatoxin receptor C3aR is associated with cardiac inflammation and prognosis in patients with non-ischaemic heart failure. *ESC Heart Failure*. 2018;5:846-857.
91. Langer HF, Chung K-J, Orlova VV, Choi EY, Kaul S, Kruhlak MJ, Alatsianos M, DeAngelis RA, Roche PA, Magotti P, Li X, Economopoulou M, Rafail S, Lambris JD and Chavakis T. Complement-mediated inhibition of neovascularization reveals a point of convergence between innate immunity and angiogenesis. *Blood*. 2010;116:4395-4403.
92. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K and Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature Immunology*. 2010;11:785-797.

93. Zhang C, Li Y, Wang C, Wu Y, Cui W, Miwa T, Sato S, Li H, Song W-C and Du J. Complement 5a Receptor Mediates Angiotensin II-Induced Cardiac Inflammation and Remodeling. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34:1240-1248.
94. Zhang H, Qin G, Liang G, Li J, Barrington RA and Liu D-x. C5aR-mediated myocardial ischemia/reperfusion injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007;357:446-452.
95. Ma F, Li Y, Jia L, Han Y, Cheng J, Li H, Qi Y and Du J. Macrophage-Stimulated Cardiac Fibroblast Production of IL-6 Is Essential for TGF β /Smad Activation and Cardiac Fibrosis Induced by Angiotensin II. *PLOS ONE*. 2012;7:e35144.
96. Handschumacher R, Harding M, Rice J, Drugge R and Speicher D. Cyclophilin: a specific cytosolic binding protein for cyclosporin A. *Science*. 1984;226:544-547.
97. Wang P and Heitman J. The cyclophilins. *Genome Biology*. 2005;6:226.
98. Seizer P, Gawaz M and May AE. Cyclophilin A and EMMPRIN (CD147) in cardiovascular diseases. *Cardiovascular Research*. 2014;102:17-23.
99. Ramachandran S, Venugopal A, K. S, G. R, Charles S, G. D, Chandran NSP, Mullassari A, Pillai MR and Kartha CC. Proteomic profiling of high glucose primed monocytes identifies cyclophilin A as a potential secretory marker of inflammation in type 2 diabetes. *PROTEOMICS*. 2012;12:2808-2821.
100. Sherry B, Yarlett N, Strupp A and Cerami A. Identification of cyclophilin as a proinflammatory secretory product of lipopolysaccharide-activated macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992;89:3511-3515.
101. Coppinger JA, Cagney G, Toomey S, Kislinger T, Belton O, McRedmond JP, Cahill DJ, Emili A, Fitzgerald DJ and Maguire PB. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood*. 2004;103:2096-2104.
102. Seko Y, Fujimura T, Taka H, Mineki R, Murayama K and Nagai R. Hypoxia followed by reoxygenation induces secretion of cyclophilin A from cultured rat cardiac myocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004;317:162-168.
103. Seizer P, Schönberger T, Schött M, R. Lang M, Langer HF, Bigalke B, Krämer BF, Borst O, Daub K, Heidenreich O, Schmidt R, Lindemann S, Herouy Y, Gawaz M and May AE. EMMPRIN and its ligand cyclophilin A regulate MT1-MMP, MMP-9 and M-CSF during foam cell formation. *Atherosclerosis*. 2010;209:51-57.
104. Tang Y, Nakada MT, Kesavan P, McCabe F, Millar H, Rafferty P, Bugelski P and Yan L. Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer Stimulates Tumor Angiogenesis by Elevating Vascular Endothelial Cell Growth Factor and Matrix Metalloproteinases. *Cancer Research*. 2005;65:3193-3199.
105. Tegeder I, Schumacher A, John S, Geiger H, Geisslinger G, Bang H and Brune K. Elevated Serum Cyclophilin Levels in Patients with Severe Sepsis. *Journal of Clinical Immunology*. 1997;17:380-386.
106. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimizu T, Osaki S, Takagi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S and Shimokawa H. Plasma Cyclophilin A Is a Novel Biomarker for Coronary Artery Disease. *Circulation Journal*. 2013;77:447-455.
107. Schmidt R, Bültmann A, Fischel S, Gillitzer A, Cullen P, Walch A, Jost P, Ungerer M, Tolley ND, Lindemann S, Gawaz M, Schömig A and May AE. Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (CD147) Is a Novel Receptor on Platelets, Activates Platelets, and Augments Nuclear Factor κ B-Dependent Inflammation in Monocytes. *Circulation Research*. 2008;102:302-309.
108. Seizer P, Klingel K, Sauter M, Westermann D, Ochmann C, Schönberger T, Schleicher R, Stellos K, Schmidt E-M, Borst O, Bigalke B, Kandolf R, Langer H, Gawaz M and May AE. Cyclophilin A affects inflammation, virus elimination and myocardial fibrosis in coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;53:6-14.
109. Seizer P, Geisler T, Bigalke B, Schneider M, Klingel K, Kandolf R, Stellos K, Schrieck J, Gawaz M and May AE. EMMPRIN and its ligand Cyclophilin A as novel diagnostic markers in inflammatory cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2013;163:299-304.
110. Zuern CS, Müller KAL, Seizer P, Geisler T, Banya W, Klingel K, Kandolf R, Bauer A, Gawaz M and May AE. Cyclophilin A predicts clinical outcome in patients with congestive heart failure undergoing endomyocardial biopsy. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15:176-184.

111. Knuefermann P, Nemoto S, Misra A, Nozaki N, Defreitas G, Goyert SM, Carabello BA, Mann DL and Vallejo JG. CD14-Deficient Mice Are Protected Against Lipopolysaccharide-Induced Cardiac Inflammation and Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 2002;106:2608-2615.
112. Salnikow K, Aprelikova O, Ivanov S, Tackett S, Kaczmarek M, Karaczyn A, Yee H, Kasprzak KS and Niederhuber J. Regulation of hypoxia-inducible genes by ETS1 transcription factor. *Carcinogenesis*. 2008;29:1493-1499.
113. Oikawa M, Abe M, Kurosawa H, Hida W, Shirato K and Sato Y. Hypoxia Induces Transcription Factor ETS-1 via the Activity of Hypoxia-Inducible Factor-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001;289:39-43.
114. Wang HG, Miyashita T, Takayama S, Sato T, Torigoe T, Krajewski S, Tanaka S, Hovey L, Troppmair J and Rapp UR. Apoptosis regulation by interaction of Bcl-2 protein and Raf-1 kinase. *Oncogene*. 1994;9:2751-2756.
115. Flum M, Kleemann M, Schneider H, Weis B, Fischer S, Handrick R and Otte K. miR-217-5p induces apoptosis by directly targeting PRKCI, BAG3, ITGAV and MAPK1 in colorectal cancer cells. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2018;12:451-466.
116. Thomas M, Finnegan CE, Rogers KM-A, Purcell JW, Trimble A, Johnston PG and Boland MP. STAT1. A Modulator of Chemotherapy-induced Apoptosis. 2004;64:8357-8364.
117. Gebhard AW, Jain P, Nair RR, Emmons MF, Argilagos RF, Koomen JM, McLaughlin ML and Hazlehurst LA. MTI-101 (Cyclized HYD1) Binds a CD44 Containing Complex and Induces Necrotic Cell Death in Multiple Myeloma. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2013;12:2446-2458.
118. Naor D, Sionov RV and Ish-Shalom D. CD44: Structure, Function and Association with the Malignant Process. In: G. F. Vande Woude and G. Klein, eds. *Advances in Cancer Research*: Academic Press; 1997(71): 241-319.
119. Singh M, Dalal S and Singh K. Osteopontin: At the cross-roads of myocyte survival and myocardial function. *Life Sciences*. 2014;118:1-6.
120. Rogers C, Fernandes-Alnemri T, Mayes L, Alnemri D, Cingolani G and Alnemri ES. Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death. *Nature Communications*. 2017;8:14128.
121. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, Bruneval P, Burke M, Butany J, Calabrese F, d'Amati G, Edwards WD, Fallon JT, Fishbein MC, Gallagher PJ, Halushka MK, McManus B, Pucci A, Rodriguez ER, Saffitz JE, Sheppard MN, Steenbergen C, Stone JR, Tan C, Thiene G, van der Wal AC and Winters GL. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovascular Pathology*. 2012;21:245-274.
122. Brooksby IAB, Jenkins BS, Davies MJ, Swanton RH, Coltart DJ and Webb-Peploe MM. Left ventricular endomyocardial biopsy I: Description and evaluation of the technique. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*. 1977;3:115-121.
123. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R and Sechtm U. Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis. *Circulation*. 2004;109:1250-1258.
124. Cunningham KS, Veinot JP and Butany J. An approach to endomyocardial biopsy interpretation. *Journal of Clinical Pathology*. 2006;59:121-129.
125. Deckers JW, Hare JM and Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: A seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19:43-47.
126. Mueller KAL, Heinzmann D, Klingel K, Fallier-Becker P, Kandolf R, Kiliass A, Walker-Allgaier B, Borst O, Kumbrink J, Kirchner T, Langer H, Geisler T, Schrieck J, Gramlich M, Gawaz M and Seizer P. Histopathological and Immunological Characteristics of Tachycardia-Induced Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69:2160-2172.
127. JIANG L, LEVINE RA and WEYMAN AE. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Volume and Function. *Echocardiography*. 1997;14:189-205.
128. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC and Hassoun PM. Accuracy of Doppler Echocardiography in the Hemodynamic Assessment of Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;179:615-621.

129. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van 't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA and Fearon WF. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *New England Journal of Medicine*. 2009;360:213-224.
130. Segmentation AHAWGoM, Imaging: RfC, Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA and Ryan T. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-542.
131. Kallianos K, Moraes GL and Ordovas KG. Prognostic Role of MR Imaging in Nonischemic Myocardial Disease. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2015;23:89-94.
132. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, Morarji K, Brown TDH, Ismail NA, Dweck MR, Di Pietro E, Roughton M, Wage R, Daryani Y, O'Hanlon R, Sheppard MN, Alpendurada F, Lyon AR, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ and Prasad SK. Association of Fibrosis With Mortality and Sudden Cardiac Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *JAMA*. 2013;309:896-908.
133. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J and Virmani R. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease. *A Scientific Statement From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. 2007;50:1914-1931.
134. Seizer P, Zuern CS, Maier J, Kerst G, Weig H-J, Gansser L, Kramer U, May AE, Parade U, Bigalke B, Bauer A, Gawaz M, Geisler T and Schreieck J. Electrophysiological characterization of scars detected by contrast enhanced magnetic resonance imaging in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2013;167:1070-1072.
135. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock C-T, Klingel K, Kandolf R and Sechtem U. Presentation, Patterns of Myocardial Damage, and Clinical Course of Viral Myocarditis. *Circulation*. 2006;114:1581-1590.
136. Fischer AH, Jacobson KA, Rose J and Zeller R. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. *Cold Spring Harbor Protocols*. 2008;2008.pdb. prot4986.
137. Barcia JJ. The Giemsa Stain: Its History and Applications. *International Journal of Surgical Pathology*. 2007;15:292-296.
138. Goldner J. A modification of the masson trichrome technique for routine laboratory purposes. *Am J Pathol*. 1938;14:237-243.
139. Frustaci A, Pieroni M and Chimenti C. The role of endomyocardial biopsy in the diagnosis of cardiomyopathies. *Italian heart journal : official journal of the Italian Federation of Cardiology*. 2002;3:348-53.
140. Guesdon JL, Ternynck T and Avrameas S. The use of avidin-biotin interaction in immunoenzymatic techniques. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1979;27:1131-1139.
141. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Hamashima Y and Kawai C. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *British Heart Journal*. 1986;55:575-581.
142. Goytain A and Ng T. NanoString nCounter Technology: High-Throughput RNA Validation. In: H. Li and J. Elfman, eds. *Chimeric RNA: Methods and Protocols* New York, NY: Springer US; 2020: 125-139.
143. Technologies N. Direct Digital Detection with nCounter® Technology. 2003;2019.
144. Mann HB and Whitney DR. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann Math Statist*. 1947;18:50-60.
145. Wilcoxon F. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin*. 1945;1:80-83.
146. Fay MP and Proschan MA. Wilcoxon-Mann-Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules. *Statist Surv*. 2010;4:1-39.
147. Pearson K. X. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*. 1900;50:157-175.

148. Pearson K and Henrici OMFE. III. Contributions to the mathematical theory of evolution. *Proceedings of the Royal Society of London*. 1894;54:329-333.
149. Pearson K and Henrici OMFE. X. Contributions to the mathematical theory of evolution.—II. Skew variation in homogeneous material. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London (A)*. 1895;186:343-414.
150. Pearson K. XI. Mathematical contributions to the theory of evolution. —X. Supplement to a memoir on skew variation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character*. 1901;197:443-459.
151. Pearson K. IX. Mathematical contributions to the theory of evolution.—XIX. Second supplement to a memoir on skew variation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character*. 1916;216:429-457.
152. Wilkinson L and Friendly M. The History of the Cluster Heat Map. *The American Statistician*. 2009;63:179-184.
153. Porter MM and Niksiar P. Multidimensional mechanics: Performance mapping of natural biological systems using permutated radar charts. *PloS one*. 2018;13:e0204309-e0204309.
154. Cui X and Churchill GA. Statistical tests for differential expression in cDNA microarray experiments. *Genome Biology*. 2003;4:210.
155. LI W. VOLCANO PLOTS IN ANALYZING DIFFERENTIAL EXPRESSIONS WITH mRNA MICROARRAYS. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*. 2012;10:1231003.
156. Ishizawar DC, Hanley-Yanez K, Cooper LT, Alexis JD, Liu PP, Pauly DF, Sheppard R and McNamara DM. Gene Expression Signature of Non-Ischemic Cardiomyopathy Using an Inflammatory Pathway RNA Array. *Journal of Cardiac Failure*. 2009;15:S7.
157. Kittleson MM, Minhas KM, Irizarry RA, Ye SQ, Edness G, Breton E, Conte JV, Tomaselli G, Garcia JGN and Hare JM. Gene expression analysis of ischemic and nonischemic cardiomyopathy: shared and distinct genes in the development of heart failure. *Physiological Genomics*. 2005;21:299-307.
158. Kittleson MM, Ye SQ, Irizarry RA, Minhas KM, Edness G, Conte JV, Parmigiani G, Miller LW, Chen Y, Hall JL, Garcia JGN and Hare JM. Identification of a Gene Expression Profile That Differentiates Between Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110:3444-3451.
159. Foerster SR, Canter CE, Cinar A, Sleeper LA, Webber SA, Pahl E, Kantor PF, Alvarez JA, Colan SD, Jefferies JL, Lamour JM, Margossian R, Messere JE, Rusconi PG, Shaddy RE, Towbin JA, Wilkinson JD and Lipshultz SE. Ventricular Remodeling and Survival Are More Favorable for Myocarditis Than For Idiopathic Dilated Cardiomyopathy in Childhood. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3:689-697.
160. Grogan M, Redfield MM, Bailey KR, Reeder GS, Gersh BJ, Edwards WD and Rodeheffer RJ. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: Comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26:80-84.
161. Kuethe F, Franz M, Jung C, Porrmann C, Reinbothe F, Schlattmann P, Egerer R and Mall G. Outcome predictors in dilated cardiomyopathy or myocarditis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2017;47:513-523.
162. Herskowitz A, Campbell S, Deckers J, Kasper EK, Boehmer J, Hadian D, Neumann DA and Baughman KL. Demographic features and prevalence of idiopathic myocarditis in patients undergoing endomyocardial biopsy. *The American Journal of Cardiology*. 1993;71:982-986.
163. Heiat A. Impact of Age on Definition of Standards for Ideal Weight. *Preventive Cardiology*. 2003;6:104-107.
164. Matsuo T, Sairenchi T, Iso H, Irie F, Tanaka K, Fukasawa N, Ota H and Muto T. Age- and Gender-specific BMI in Terms of the Lowest Mortality in Japanese General Population. *Obesity*. 2008;16:2348-2355.
165. R. ANDRES MD, D. ELAHI, Ph.D., J. D. TOBIN, M.D., D. C. MULLER, B.A., L BRANT, Ph.D. Impact of Age on Weight Goals. *Annals of Internal Medicine*. 1985;103:1030-1033.
166. Kytö V, Sipilä J and Rautava P. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood. *Heart*. 2013;99:1681-1684.
167. Fairweather D, Cooper LT and Blauwet LA. Sex and Gender Differences in Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. *Current Problems in Cardiology*. 2013;38:7-46.
168. Zeng X, Chen S, Wang J, Yang T and Chen Y. DILATED CARDIOMYOPATHY WITH HYPERTENSION: PREVALENCE AND RESPONSE TO HIGH-DOSE β 1-ADRENOCEPTOR

ANTAGONIST THERAPY. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2009;36:945-949.

169. Pavlicek V, Kindermann I, Wintrich J, Mahfoud F, Klingel K, Böhm M and Ukena C. Ventricular arrhythmias and myocardial inflammation: Long-term follow-up of patients with suspected myocarditis. *International Journal of Cardiology*. 2019;274:132-137.

170. Kadalie CT. Stellenwert der MRT bei chronischer Myokarditis. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2005;94:iv94-iv96.

171. Brendel J, Greulich S, Klingel K, Müller K, Gassenmaier S, Kübler J, Zitzelsberger T, Olthof S, Nikolaou K and Krumm P. Vergleich bioptisch gesicherter abgelaufener Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie mittels Herz-MRT. *Rofo*. 2020;192.

172. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, Essop R, Skoularigis J, Middlemost S, Röthlisberger C, Skudicky D and Sareli P. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21:1094-1100.

173. Yamada T, Fukunami M, Ohmori M, Iwakura K, Kumagai K, Kondoh N, Minamino T, Tsujimura E, Nagareda T, Kotoh K and Hoki N. Which subgroup of patients with dilated cardiomyopathy would benefit from long-term beta-blocker therapy? A histologic viewpoint. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21:628-633.

174. Shaddy RE, Tani LY, Gidding SS, Pahl E, Orsmond GS, Gilbert EM and Lemes V. Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: a multi-institutional experience. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1999;18:269-274.

175. Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M, Palaniyandi SS, Yamaguchi Ki, Suzuki K, Kodama M and Aizawa Y. Torasemide, a long-acting loop diuretic, reduces the progression of myocarditis to dilated cardiomyopathy. *European Journal of Pharmacology*. 2008;581:121-131.

176. Wahed MII, Watanabe K, Ma M, Yamaguchi K, Takahashi T, Tachikawa H, Kodama M and Aizawa Y. Effects of Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, on the Progression of Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Rats with Dilated Cardiomyopathy. *Pharmacology*. 2005;73:81-88.

177. Goineau S, Pape D, Guillo P, Ramée M-P and Bellissant E. Combined effects of enalapril and spironolactone in hamsters with dilated cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2003;41:49-59.

178. Matsumori A. Lessons learned from experimental myocarditis. *Herz*. 2012;37:817-821.

179. Tominaga M, Matsumori A, Okada I, Yamada T and Kawai C. Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy. Beneficial effect of carteolol in mice. *Circulation*. 1991;83:2021-2028.

180. Escher F, Modrow S, Sabi T, Kühl U, Lassner D, Schultheiss HP and Noutsias M. Parvovirus B19 profiles in patients presenting with acute myocarditis and chronic dilated cardiomyopathy. *Medical Science Monitor*. 2008;14:CR589-CR597.

181. Bock C-T, Klingel K and Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362:1248-1249.

182. Coker ML, Heung LJ, Morrison AE, Zellner JL, Crumbley AJ and Spinale FG. A novel MMP stimulatory protein, EMMPRIN, is expressed in human myocardium and is upregulated in dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure*. 1999;5:15.

183. Li W, Yu S and Zhao H. Expression of MHC-I and MHC-II antigens in endomyocardial biopsies from patients with viral myocarditis and cardiomyopathy. *Chinese medical journal*. 1995;108:809-811.

184. Schultheiss HP. [Dilated cardiomyopathy--a chronic myocarditis? New aspects on diagnosis and therapy]. *Zeitschrift für Kardiologie*. 1993;82 Suppl 4:25-32.

185. Maisch B, Portig I, Ristic A, Hufnagel G and Pankuweit S. Definition of Inflammatory Cardiomyopathy (Myocarditis): On the Way to Consensus A Status Report. *Herz*. 2000;25:200-209.

186. Calabrese F, Rigo E, Milanesi O, Boffa GM, Angelini A, Valente M and Thiene G. Molecular Diagnosis of Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy in Children: Clinicopathologic Features and Prognostic Implications. *Diagnostic Molecular Pathology*. 2002;11.

187. Dettmeyer R, Schmidt P, Kandolf R and Madea B. Evolution of dilated cardiomyopathy (DCM) from idiopathic hypertrophic cardiomyopathy (IHCM) vs. inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMi): a rare case of sudden death in an 8-year-old boy. *Pathology - Research and Practice*. 2004;200:411-415.

188. Aoyama N, Izumi T, Hiramori K, Isobe M, Kawana M, Hiroe M, Hishida H, Kitauro Y, Imaizumi T and Japanese Investigators of Fulminant M. National Survey of Fulminant Myocarditis in Japan

Therapeutic Guidelines and Long-Term Prognosis of Using Percutaneous Cardiopulmonary Support for Fulminant Myocarditis (Special Report From a Scientific Committee). *Circulation Journal*. 2002;66:133-144.

189. Elamm C, Fairweather D and Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart*. 2012;98:835-840.

190. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW and Jaffe AS. Elevations of Cardiac Troponin I Associated With Myocarditis. *Circulation*. 1997;95:163-168.

191. Kawahara C, Tsutomoto T, Nishiyama K, Yamaji M, Sakai H, Fujii M, Yamamoto T and Horie M. Prognostic Role of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2011;75:656-661.

192. Sahu A and Lambris JD. Structure and biology of complement protein C3, a connecting link between innate and acquired immunity. *Immunological Reviews*. 2001;180:35-48.

193. Nesargikar P, Spiller B and Chavez R. The complement system: History, pathways, cascade and inhibitors. 2012;2:103.

194. Kühl U, Noutsias M, Seeberg B and Schultheiss HP. Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart*. 1996;75:295-300.

195. Kania G, Blyszczuk P, Stein S, Valaperti A, Germano D, Dirnhofer S, Hunziker L, Matter CM and Eriksson U. Heart-Infiltrating Prominin-1⁺/CD133⁺ Progenitor Cells Represent the Cellular Source of Transforming Growth Factor β -Mediated Cardiac Fibrosis in Experimental Autoimmune Myocarditis. *Circulation Research*. 2009;105:462-470.

196. Khan S, Joyce J, Margulies KB and Tsuda T. Enhanced Bioactive Myocardial Transforming Growth Factor- β in Advanced Human Heart Failure. *Circulation Journal*. 2014;advpub.

197. Myers JM, Cooper LT, Kem DC, Stavrakis S, Kosanke SD, Shevach EM, Fairweather D, Stoner JA, Cox CJ and Cunningham MW. Cardiac myosin-Th17 responses promote heart failure in human myocarditis. *JCI Insight*. 2016;1:e85851.

198. Yu X-h, Li S-j, Chen R-z, Yang Y-z and Zhang P. Pathogenesis of coxsackievirus B3-induced myocarditis: role of macrophage migration inhibitory factor. *Chinese Medical Journal*. 2012;125.

199. Tanaka T, Kanda T, McManus BM, Kanai H, Akiyama H, Sekiguchi K, Yokoyama T and Kurabayashi M. Overexpression of Interleukin-6 Aggravates Viral Myocarditis: Impaired Increase in Tumor Necrosis Factor- α . *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2001;33:1627-1635.

200. Li Q, Ye W, Huang Z, Zhang Q and He Y. Effect of IL-6-mediated STAT3 signaling pathway on myocardial apoptosis in mice with dilated cardiomyopathy. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2019;23:3042-3050.

201. Satoh M, Segawa I, Tashiro A, Hiramori K, Tamura G and Satodate R. Expression of cytokine genes and presence of enteroviral genomic RNA in endomyocardial biopsy tissues of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Virchows Archiv*. 1996;427:503-509.

202. Legault J, Baldeviano G, Barin J, Wu L, Ong S, Talor M, Cihakova D and Rose N. IL6 is necessary for the progression of experimental autoimmune myocarditis to dilated cardiomyopathy (171.11). *The Journal of Immunology*. 2012;188:171.11-171.11.

203. Serasanambati M and Chilakapati SR. Function of nuclear factor kappa B (NF- κ B) in human diseases-a review. *South Indian Journal of Biological Sciences*. 2016;2:368-387.

204. Kawano H, Okada R, Kawano Y, Sueyoshi N and Shirai T. Apoptosis in Acute and Chronic Myocarditis. *Japanese Heart Journal*. 1994;35:745-750.

205. Alter P, Jobmann M, Meyer E, Pankuweit S and Maisch B. Apoptosis in myocarditis and dilated cardiomyopathy: Does enterovirus genome persistence protect from apoptosis? — An endomyocardial biopsy study. *Cardiovascular Pathology*. 2001;10:229-234.

206. Pankuweit S, Jobmann M, Crombach M, Portig I, Alter P, Kruse T, Hufnagel G and Maisch B. Zelluntergang bei entzündlichen Herzmuskelerkrankungen—Apoptose oder Nekrose? *Herz*. 1999;24:211-218.

207. Satoh M, Hiramori K, Tamura G and Satodate R. [Apoptosis in the process from viral myocarditis to dilated cardiomyopathy]. *Nihon Rinsho*. 1996;54:1982-1985.
208. Jalkanen ST, Bargatze RF, Herron LR and Butcher EC. A lymphoid cell surface glycoprotein involved in endothelial cell recognition and lymphocyte homing in man. *European Journal of Immunology*. 1986;16:1195-1202.
209. Borland G, Ross JA and Guy K. Forms and functions of CD44. *Immunology*. 1998;93:139-148.
210. Culty M, Nguyen HA and Underhill CB. The hyaluronan receptor (CD44) participates in the uptake and degradation of hyaluronan. *Journal of Cell Biology*. 1992;116:1055-1062.
211. Suleiman M, Abdulrahman N, Yalcin H and Mraiche F. The role of CD44, hyaluronan and NHE1 in cardiac remodeling. *Life Sciences*. 2018;209:197-201.
212. Bourguignon LYW, Singleton PA, Diedrich F, Stern R and Gilad E. CD44 Interaction with Na⁺-H⁺ Exchanger (NHE1) Creates Acidic Microenvironments Leading to Hyaluronidase-2 and Cathepsin B Activation and Breast Tumor Cell Invasion. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279:26991-27007.
213. Abel B, Kurrer M, Shamshiev A, Marty RR, Eriksson U, Günthert U and Kopf M. The osteopontin – CD44 pathway is superfluous for the development of autoimmune myocarditis. *European Journal of Immunology*. 2006;36:494-499.
214. Satoh M, Nakamura M, Akatsu T, Shimoda Y, Segawa I and Hiramori K. Myocardial osteopontin expression is associated with collagen fibrillogenesis in human dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2005;7:755-762.
215. Klingel K and Kandolf R. Osteopontin: A Biomarker to Predict the Outcome of Inflammatory Heart Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:195-202.
216. Shin T, Ahn M, Kim H, Kim H-M and Matsumoto Y. Increased Expression of Osteopontin in the Heart Tissue of Lewis Rats with Experimental Autoimmune Myocarditis. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2006;68:379-382.
217. Salvesen GS. Caspases: opening the boxes and interpreting the arrows. *Cell Death & Differentiation*. 2002;9:3-5.
218. Boatright KM and Salvesen GS. Mechanisms of caspase activation. *Current Opinion in Cell Biology*. 2003;15:725-731.
219. Kytö V, Saraste A, Saukko P, Henn Vé, Pulkki K, Vuorinen T and Voipio-Pulkki L-M. Apoptotic cardiomyocyte death in fatal myocarditis. *The American Journal of Cardiology*. 2004;94:746-750.
220. Saraste A, Arola A, Vuorinen T, Kytö V, Kallajoki M, Pulkki K, Voipio-Pulkki L-M and Hyypiä T. Cardiomyocyte apoptosis in experimental coxsackievirus B3 myocarditis. *Cardiovascular Pathology*. 2003;12:255-262.
221. Narula J, Pandey P, Arbustini E, Haider N, Narula N, Kolodgie FD, Dal Bello B, Semigran MJ, Bielsa-Masdeu A, Dec GW, Israels S, Ballester M, Virmani R, Saxena S and Kharbanda S. Apoptosis in heart failure: Release of cytochrome *c* from mitochondria and activation of caspase-3 in human cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96:8144-8149.
222. Birks EJ, Latif N, Enesa K, Folkvang T, Luong LA, Sarathchandra P, Khan M, Ova H, Terracciano CM, Barton PJR, Yacoub MH and Evans PC. Elevated p53 expression is associated with dysregulation of the ubiquitin-proteasome system in dilated cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*. 2008;79:472-480.
223. Casanova J-L, Holland Steven M and Notarangelo Luigi D. Inborn Errors of Human JAKs and STATs. *Immunity*. 2012;36:515-528.
224. Schindler C, Fu XY, Improtta T, Aebersold R and Darnell JE. Proteins of transcription factor ISGF-3: one gene encodes the 91- and 84-kDa ISGF-3 proteins that are activated by interferon alpha. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992;89:7836-7839.
225. Darnell J, Kerr I and Stark G. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science*. 1994;264:1415-1421.
226. Liu X, Zhang X, Ye L and Yuan H. Protective mechanisms of berberine against experimental autoimmune myocarditis in a rat model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;79:222-230.
227. Ruppert V, Meyer T, Pankuweit S, Jonsdottir T and Maisch B. Activation of STAT1 transcription factor precedes up-regulation of coxsackievirus–adenovirus receptor during viral myocarditis. *Cardiovascular Pathology*. 2008;17:81-92.

228. Yasukawa H, Yajima T, Duplain H, Iwatate M, Kido M, Hoshijima M, Weitzman MD, Nakamura T, Woodard S, Xiong D, Yoshimura A, Chien KR and Knowlton KU. The suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS1) is a novel therapeutic target for enterovirus-induced cardiac injury. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;111:469-478.
229. Podewski EK, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Morawietz H, Lichtenberg A, Wollert KC and Drexler H. Alterations in Janus Kinase (JAK)-Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) Signaling in Patients With End-Stage Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;107:798-802.
230. Peng Y, Zhou B, Wang Y, Chen Y, Li H, Song Y, Zhang L and Rao L. Association between polymorphisms in the signal transducer and activator of transcription and dilated cardiomyopathy in the Chinese Han population. *Molecular and cellular biochemistry*. 2012;360:197-203.
231. Abe T, Tsuda E, Miyazaki A, Ishibashi-Ueda H and Yamada O. Clinical characteristics and long-term outcome of acute myocarditis in children. *Heart and vessels*. 2013;28:632-638.
232. Llibre A, López-Macías C, Marafioti T, Mehta H, Partridge A, Kanzig C, Rivellese F, Galson JD, Walker LJ, Milne P, Phillips RE, Kelly DF, Freeman GJ, El Shikh ME, Klenerman P and Willberg CB. LLT1 and CD161 Expression in Human Germinal Centers Promotes B Cell Activation and CXCR4 Downregulation. *The Journal of Immunology*. 2016;196:2085-2094.
233. Boles KS, Barten R, Kumaresan PR, Trowsdale J and Mathew PA. Cloning of a new lectin-like receptor expressed on human NK cells. *Immunogenetics*. 1999;50:1-7.
234. Satkunanathan S, Kumar N, Bajorek M, Purbhoo MA and Culley FJ. Respiratory Syncytial Virus Infection, TLR3 Ligands, and Proinflammatory Cytokines Induce CD161 Ligand LLT1 Expression on the Respiratory Epithelium. *Journal of Virology*. 2014;88:2366-2373.
235. Santos-Juanes J, Fernández-Vega I, Lorenzo-Herrero S, Sordo-Bahamonde C, Martínez-Cambor P, García-Pedrero JM, Vivanco B, Galache-Osuna C, Vazquez-Lopez F, Gonzalez S and Rodrigo JP. Lectin-like transcript 1 (LLT1) expression is associated with nodal metastasis in patients with head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Archives of Dermatological Research*. 2019;311:369-376.
236. Subramanian S, Liu C, Aviv A, Ho JE, Courchesne P, Muntendam P, Larson MG, Cheng S, Wang TJ, Mehta NN and Levy D. Stromal Cell-Derived Factor 1 as a Biomarker of Heart Failure and Mortality Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34:2100-2105.

7 Anhang

Tabelle 6: Liste der analysierten Gene mit Zugangsnummern

Gene	Name	Zugangsnummer
ABCB1	ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1	NM_000927.3
ABCF1	ATP Binding Cassette Subfamily F Member 1	NM_001090.2
ABL1	ABL Proto-Oncogene 1, Non-Receptor Tyrosine Kinase	NM_005157.3
ADA	Adenosine Deaminase	NM_000022.2
AHR	Aryl Hydrocarbon Receptor	NM_001621.3
AICDA	Activation Induced Cytidine Deaminase	NM_020661.1
AIRE	Autoimmune Regulator	NM_000383.2
ALAS1	5'-Aminolevulinate Synthase 1	NM_000688.4
APP	Amyloid Beta Precursor Protein	NM_000484.3
ARG1	Arginase 1	NM_000045.2
ARG2	Arginase 2	NM_001172.3
ARHGDI3	Rho GDP Dissociation Inhibitor Beta	NM_001175.4
ATG5	Autophagy Related 5	NM_004849.2
ATG7	Autophagy Related 7	NM_001136031.2
ATG10	Autophagy Related 10	NM_001131028.1
ATG12	Autophagy Related 12	NM_004707.2
ATG16L1	Autophagy Related 16 Like 1	NM_198890.2
ATM	ATM Serine/Threonine Kinase	NM_000051.3
B2M	Beta-2-Microglobulin	NM_004048.2
B3GAT1	B3GAT1	NM_018644.3
BATF	Basic Leucine Zipper ATF-Like Transcription Factor	NM_006399.3
BATF3	Basic Leucine Zipper ATF-Like Transcription Factor 3	NM_018664.2
BAX	BCL2 Associated X, Apoptosis Regulator	NM_138761.3
BCAP31	B Cell Receptor Associated Protein 31	NM_005745.7
BCL2	BCL2 Apoptosis Regulator	NM_000657.2

BCL2L11	BCL2 Like 11	NM_138621.4
BCL3	BCL3 Transcription Coactivator	NM_005178.2
BCL6	BCL6 Transcription Repressor	NM_001706.2
BCL10	BCL10 Immune Signaling Adaptor	NM_003921.2
BID	BH3 Interacting Domain Death Agonist	NM_001196.2
BLNK	B Cell Linker	NM_013314.2
BST1	Bone Marrow Stromal Cell Antigen 1	NM_004334.2
BST2	Bone Marrow Stromal Cell Antigen 2	NM_004335.2
BTK	Bruton Tyrosine Kinase	NM_000061.1
BTLA	B And T Lymphocyte Associated	NM_181780.2
C14orf166	RNA Transcription, Translation And Transport Factor	NM_016039.2
C1QA	Complement C1q A Chain	NM_015991.2
C1QB	Complement C1q B Chain	NM_000491.3
C1QBP	Complement C1q Binding Protein	NM_001212.3
C1R	Complement C1r	NM_001733.4
C1S	Complement C1s	NM_001734.2
C2	Complement Component 2	NM_000063.3
C3	Complement Component 3	NM_000064.2
C4A-B	Complement C4A_B (Rodgers Blood Group)	NM_007293.2
C4BPA	Complement Component 4 Binding Protein Alpha	NM_000715.3
C5	Complement Component 5	NM_001735.2
C6	Complement Component 6	NM_000065.2
C7	Complement Component 7	NM_000587.2
C8A	Complement Component 8 Alpha Chain	NM_000562.2
C8B	Complement Component 8 Beta Chain	NM_000066.2
C8G	Complement Component 8 Gamma Chain	NM_000606.2
C9	Complement Component 9	NM_001737.3
CAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat	NM_004345.3
CARD9	Caspase Recruitment Domain Family Member 9	NM_052813.4
CASP1	Caspase 1	NM_001223.3

CASP2	Caspase 2	NM_032982.2
CASP3	Caspase 3	NM_032991.2
CASP8	Caspase 8	NM_001228.4
CASP10	Caspase 10	NM_032977.3
CCBP2	Chemokine-binding protein 2	NM_001296.3
CCL2	C-C Motif Chemokine Ligand 2	NM_002982.3
CCL3	C-C Motif Chemokine Ligand 3	NM_002983.2
CCL4	C-C Motif Chemokine Ligand 4	NM_002984.2
CCL5	C-C Motif Chemokine Ligand 5	NM_002985.2
CCL7	C-C Motif Chemokine Ligand 7	NM_006273.2
CCL8	C-C Motif Chemokine Ligand 8	NM_005623.2
CCL11	C-C Motif Chemokine Ligand 11	NM_002986.2
CCL13	C-C Motif Chemokine Ligand 13	NM_005408.2
CCL15	C-C Motif Chemokine Ligand 15	NM_032965.3
CCL16	C-C Motif Chemokine Ligand 16	NM_004590.2
CCL18	C-C Motif Chemokine Ligand 18	NM_002988.2
CCL19	C-C Motif Chemokine Ligand 19	NM_006274.2
CCL20	C-C Motif Chemokine Ligand 20	NM_004591.1
CCL22	C-C Motif Chemokine Ligand 22	NM_002990.3
CCL23	C-C Motif Chemokine Ligand 23	NM_145898.1
CCL24	C-C Motif Chemokine Ligand 24	NM_002991.2
CCL26	C-C Motif Chemokine Ligand 26	NM_006072.4
CCND3	Cyclin D3	NM_001760.2
CCR1	C-C Motif Chemokine Receptor 1	NM_001295.2
CCR2	C-C Motif Chemokine Receptor 2	NM_001123041.2
CCR5	C-C Motif Chemokine Receptor 5	NM_000579.1
CCR6	C-C Motif Chemokine Receptor 6	NM_031409.2
CCR7	C-C Motif Chemokine Receptor 7	NM_001838.2
CCR8	C-C Motif Chemokine Receptor 8	NM_005201.2
CCR10	C-C Motif Chemokine Receptor 10	NM_016602.2
CCRL1	C-C motif-receptor-like 1	NM_016557.2
CCRL2	C-C motif-receptor-like 2	NM_003965.4
CD1A	CD1a Molecule	NM_001763.2
CD1D	CD1d Molecule	NM_001766.3
CD2	CD2 Molecule	NM_001767.3
CD3D	CD3d Molecule	NM_000732.4
CD3E	CD3e Molecule	NM_000733.2

CD3EAP	DNA-directed RNA polymerase I subunit RPA34	NM_012099.1
CD4	CD4 Molecule	NM_000616.4
CD5	CD5 Molecule	NM_014207.2
CD6	CD6 Molecule	NM_006725.3
CD7	CD7 Molecule	NM_006137.6
CD8A	CD8a Molecule	NM_001768.5
CD8B	CD8b Molecule	NM_004931.3
CD9	CD9 Molecule	NM_001769.2
CD14	CD14 Molecule	NM_000591.2
CD19	CD19 Molecule	NM_001770.4
CD22	CD2 Molecule	NM_001771.2
CD24	CD24 Molecule	NM_013230.2
CD27	CD27 Molecule	NM_001242.4
CD28	CD28 Molecule	NM_001243078.1
CD34	CD34 Molecule	NM_001025109.1
CD36	CD36 Molecule	NM_001001548.2
CD40	CD40 molecule	NM_001250.4
CD40LG	CD40 Ligand	NM_000074.2
CD44	CD44 Molecule	NM_001001392.1
CD45R0	CD45 Molecule R0	NM_080921.3
CD45RA	CD45 Molecule RA	NM_002838.4
CD45RB	CD45 Molecule RB	ENST00000367367.1
CD46	CD46 Molecule	NM_172350.1
CD48	CD48 Molecule	NM_001778.2
CD53	CD53 Molecule	NM_001040033.1
CD55	CD55 molecule	NM_000574.3
CD58	CD58 Molecule	NM_001779.2
CD59	CD59 Molecule	NM_000611.4
CD70	CD70 Molecule	NM_001252.2
CD74	CD74 Molecule	NM_001025159.1
CD79A	CD79a Molecule	NM_001783.3
CD79B	CD79b Molecule	NM_021602.2
CD80	CD80 Molecule	NM_005191.3
CD81	CD81 Molecule	NM_004356.3
CD82	CD82 Molecule	NM_002231.3
CD83	CD83 Molecule	NM_004233.3

CD86	CD86 Molecule	NM_175862.3
CD96	CD96 Molecule	NM_005816.4
CD97	CD97 Molecule	NM_078481.2
CD99	CD99 Molecule	NM_002414.3
CD160	CD160 Molecule	NM_007053.2
CD163	CD163 Molecule	NM_004244.4
CD164	CD164 Molecule	NM_006016.4
CD209	CD209 Molecule	NM_021155.2
CD244	CD244 Molecule	NM_016382.2
CD247	CD247 Molecule	NM_198053.1
CD274	CD274 Molecule	NM_014143.3
CD276	CD276 Molecule	NM_001024736.1
CDH5	Cadherin 5	NM_001795.3
CDKN1A	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1A	NM_000389.2
CEACAM1	CEA Cell Adhesion Molecule 1	NM_001712.3
CEACAM6	CEA Cell Adhesion Molecule 6	NM_002483.4
CEACAM8	CEA Cell Adhesion Molecule 8	NM_001816.3
CEBPB	CCAAT Enhancer Binding Protein Beta	NM_005194.2
CFB	Complement Factor B	NM_001710.5
CFD	Complement Factor D	NM_001928.2
CFH	Complement Factor H	NM_001014975.2
CFI	Complement Factor I	NM_000204.3
CFP	Complement Factor Properdin	NM_002621.2
CHUK	Component Of Inhibitor Of Nuclear Factor Kappa B Kinase Complex	NM_001278.3
CIITA	Class II Major Histocompatibility Complex Transactivator	NM_000246.3
CISH	Cytokine Inducible SH2 Containing Protein	NM_145071.2
CLEC4A	C-Type Lectin Domain Family 4 Member A	NM_194448.2
CLEC4E	C-Type Lectin Domain Family 4 Member E	NM_014358.2
CLEC5A	C-Type Lectin Domain Containing 5A	NM_013252.2

CLEC6A	C-Type Lectin Domain Containing 6A	NM_001007033.1
CLEC7A	C-Type Lectin Domain Containing 7A	NM_197954.2
CLU	Clusterin	NM_001831.2
CMKLR1	Chemerin Chemokine-Like Receptor 1	NM_004072.1
CR1	Complement C3b/C4b Receptor 1 (Knops Blood Group)	NM_000651.4
CR2	Complement C3d Receptor 2	NM_001006658.1
CRADD	CASP2 And RIPK1 Domain Containing Adaptor With Death Domain	NM_003805.3
CSF1	Colony Stimulating Factor 1	NM_000757.4
CSF1R	Colony Stimulating Factor 1 Receptor	NM_005211.2
CSF2	Colony Stimulating Factor 2	NM_000758.2
CSF2RB	Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Beta	NM_000395.2
CSF3R	Colony Stimulating Factor 3 Receptor	NM_156038.2
CTLA4-all	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4	NM_005214.3
CTLA4-TM	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4-TM	NM_005214.3
CTNNB1	Catenin Beta 1	NM_001098210.1
CTSC	Cathepsin C	NM_001814.4
CTSG	Cathepsin G	NM_001911.2
CTSS	Cathepsin S	NM_004079.3
CUL9	Cullin 9	NM_015089.2
CX3CL1	C-X3-C Motif Chemokine Ligand 1	NM_002996.3
CX3CR1	C-X3-C Motif Chemokine Receptor 1	NM_001337.3
CXCL1	C-X-C Motif Chemokine Ligand 1	NM_001511.1
CXCL2	C-X-C Motif Chemokine Ligand 2	NM_002089.3
CXCL9	C-X-C Motif Chemokine Ligand 9	NM_002416.1
CXCL10	C-X-C Motif Chemokine Ligand 10	NM_001565.1
CXCL11	C-X-C Motif Chemokine Ligand 11	NM_005409.4

CXCL12	C-X-C Motif Chemokine Ligand 12	NM_000609.5
CXCL13	C-X-C Motif Chemokine Ligand 13	NM_006419.2
CXCR1	C-X-C Motif Chemokine Receptor 1	NM_000634.2
CXCR2	C-X-C Motif Chemokine Receptor 2	NM_001557.2
CXCR3	C-X-C Motif Chemokine Receptor 3	NM_001504.1
CXCR4	C-X-C Motif Chemokine Receptor 4	NM_003467.2
CXCR6	C-X-C Motif Chemokine Receptor 6	NM_006564.1
CYBB	Cytochrome B-245 Beta Chain	NM_000397.3
DEFB1	Defensin Beta 1	NM_005218.3
DEFB103A	Defensin Beta 103A	NM_001081551.2
DEFB103B	Defensin Beta 103B	NM_018661.3
DEFB4A	Defensin Beta 4A	NM_004942.2
DPP4	Dipeptidyl Peptidase 4	NM_001935.3
DUSP4	Dual Specificity Phosphatase 4	NM_057158.2
EBI3	Epstein-Barr Virus Induced 3	NM_005755.2
EDNRB	Endothelin Receptor Type B	NM_003991.2
EEF1G	Eukaryotic Translation Elongation Factor 1 Gamma	NM_001404.4
EGR1	Early Growth Response 1	NM_001964.2
EGR2	Early Growth Response 2	NM_000399.3
ENTPD1	Ectonucleoside Triphosphate Diphosphohydrolase 1	NM_001098175.1
EOMES	Eomesodermin	NM_005442.2
ETS1	ETS Proto-Oncogene 1, Transcription Factor	NM_005238.3
FADD	Fas Associated Via Death Domain	NM_003824.2
FAS	Fas Cell Surface Death Receptor	NM_000043.3
FCAR	Fc Fragment Of IgA Receptor	NM_133280.1
FCER1A	Fc Fragment Of IgE Receptor Ia	NM_002001.2
FCER1G	Fc Fragment Of IgE Receptor Ig	NM_004106.1
FCGR1A-B	Fc Fragment Of IgG Receptor Ia-b	NM_000566.3
FCGR2A	Fc Fragment Of IgG Receptor IIa	NM_021642.3
FCGR2A-C	Fc Fragment Of IgG Receptor IIa-c	NM_201563.4
FCGR2B	Fc Fragment Of IgG Receptor IIb	NM_001002273.1
FCGR3A-B	Fc Fragment Of IgG Receptor IIIa-b	NM_000570.4
FCGRT	Fc Fragment Of IgG Receptor And Transporter	NM_004107.4

FKBP5	FKBP Prolyl Isomerase 5	NM_001145775.1
FN1	Fibronectin 1	NM_212482.1
FOXP3	Forkhead Box P3	NM_014009.3
FYN	FYN Proto-Oncogene, Src Family Tyrosine Kinase	NM_002037.3
G6PD	Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase	NM_000402.2
GAPDH	Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase	NM_002046.3
GATA3	GATA Binding Protein 3	NM_001002295.1
GBP1	Guanylate Binding Protein 1	NM_002053.1
GBP5	Guanylate Binding Protein 5	NM_052942.3
GFI1	Growth Factor Independent 1 Transcriptional Repressor	NM_005263.2
GNLY	Granulysin	NM_006433.2
GP1BB	Glycoprotein Ib Platelet Subunit Beta	NM_000407.4
GPI	Glucose-6-Phosphate Isomerase	NM_000175.2
GPR183	G Protein-Coupled Receptor 183	NM_004951.3
GUSB	Glucuronidase Beta	NM_000181.1
GZMA	Granzyme A	NM_006144.2
GZMB	Granzyme B	NM_004131.3
GZMK	Granzyme K	NM_002104.2
HAMP	Hepcidin Antimicrobial Peptide	NM_021175.2
HAVCR2	Hepatitis A Virus Cellular Receptor 2	NM_032782.3
HFE	Homeostatic Iron Regulator	NM_139011.2
HLA-A	Major Histocompatibility Complex, Class I, A	NM_002116.5
HLA-B	Major Histocompatibility Complex, Class I, B	NM_005514.6
HLA-C	Major Histocompatibility Complex, Class I, C	NM_002117.4
HLA-DMA	Major Histocompatibility Complex, Class II, DM Alpha	NM_006120.3
HLA-DMB	Major Histocompatibility Complex, Class II, DM Beta	NM_002118.3
HLA-DOB	Major Histocompatibility Complex, Class II, DO Beta	NM_002120.3

HLA-DPA1	Major Histocompatibility Complex, Class II, DP Alpha 1	NM_033554.2
HLA-DPB1	Major Histocompatibility Complex, Class II, DP Beta 1	NM_002121.4
HLA-DQA1	Major Histocompatibility Complex, Class II, DQ Alpha 1	NM_002122.3
HLA-DQB1	Major Histocompatibility Complex, Class II, DQ Beta 1	NM_002123.3
HLA-DRA	Major Histocompatibility Complex, Class II, DR Alph	NM_019111.3
HLA-DRB1	Major Histocompatibility Complex, Class II, DR Beta 1	NM_002124.2
HLA-DRB3	Major Histocompatibility Complex, Class II, DR Beta 3	NM_022555.3
HPRT1	Hypoxanthine Phosphoribosyltransferase 1	NM_000194.1
HRas	HRas Proto-Oncogene, GTPase	NM_005343.2
ICAM1	Intercellular Adhesion Molecule 1	NM_000201.2
ICAM2	Intercellular Adhesion Molecule 2	NM_000873.3
ICAM3	Intercellular Adhesion Molecule 3	NM_002162.3
ICAM4	Intercellular Adhesion Molecule 4	NM_001039132.1
ICAM5	Intercellular Adhesion Molecule 5	NM_003259.3
ICOS	Inducible T Cell Costimulator	NM_012092.2
ICOSLG	Inducible T Cell Costimulator Ligand	NM_015259.4
IDO1	Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1	NM_002164.3
IFI16	Interferon Gamma Inducible Protein 16	NM_005531.1
IFI35	Interferon Induced Protein 35	NM_005533.3
IFIH1	Interferon Induced With Helicase C Domain 1	NM_022168.2
IFIT2	Interferon Induced Protein With Tetratricopeptide Repeats 2	NM_001547.4
IFITM1	Interferon Induced Transmembrane Protein 1	NM_003641.3
IFNA1-13	Interferon Alpha 1-13	NM_024013.1
IFNA2	Interferon Alpha 2	NM_000605.3
IFNAR1	Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit 1	NM_000629.2

IFNAR2	Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit 2	NM_000874.3
IFNB1	Interferon Beta 1	NM_002176.2
IFNG	Interferon Gamma	NM_000619.2
IFNGR1	Interferon Gamma Receptor 1	NM_000416.1
IGF2R	Insulin Like Growth Factor 2 Receptor	NM_000876.1
IKBKAP	Inhibitor of Kappa light polypeptide enancer in B-Cells, kinase complex-associated Protein	NM_003640.3
IKBKB	Inhibitor Of Nuclear Factor Kappa B Kinase Subunit Beta	NM_001556.1
IKBKE	Inhibitor Of Nuclear Factor Kappa B Kinase Subunit Epsilon	NM_014002.2
IKBKG	Inhibitor Of Nuclear Factor Kappa B Kinase Regulatory Subunit Gamma	NM_003639.2
IKZF1	IKAROS Family Zinc Finger 1	NM_006060.3
IKZF2	IKAROS Family Zinc Finger 2	NM_016260.2
IKZF3	IKAROS Family Zinc Finger 3	NM_183232.2
IL-1A	Interleukin 1 Alpha	NM_000575.3
IL-1B	Interleukin 1 Beta	NM_000576.2
IL-1R1	Interleukin 1 Receptor Type 1	NM_000877.2
IL-1R2	Interleukin 1 Receptor Type 2	NM_173343.1
IL-1RAP	Interleukin 1 receptor accessory protein	NM_002182.2
IL-1RL1	Interleukin 1 Receptor Like 1	NM_016232.4
IL-1RL2	Interleukin 1 Receptor Like 2	NM_003854.2
IL-1RN	Interleukin 1 Receptor Antagonist	NM_000577.3
IL-2	Interleukin 2	NM_000586.2
IL-2RA	Interleukin 2 Receptor Subunit Alpha	NM_000417.1
IL-2RB	Interleukin 2 Receptor Subunit Beta	NM_000878.2
IL-2RG	Interleukin 2 Receptor Subunit Gamma	NM_000206.1
IL-3	Interleukin 3	NM_000588.3
IL-4	Interleukin 4	NM_000589.2
IL-4R	Interleukin 4 Receptor	NM_000418.2
IL-5	Interleukin 5	NM_000879.2

IL-6	Interleukin 6	NM_000600.1
IL-6R	Interleukin 6 Receptor	NM_000565.2
IL-6ST	Interleukin 6 Signal Transducer	NM_002184.2
IL-7	Interleukin 7	NM_000880.2
IL-7R	Interleukin 7 Receptor	NM_002185.2
IL-8	Interleukin 8	NM_000584.2
IL-9	Interleukin 9	NM_000590.1
IL-10	Interleukin 10	NM_000572.2
IL-10RA	Interleukin 10 Receptor Subunit Alpha	NM_001558.2
IL-11RA	Interleukin 11 Receptor Subunit Alpha	NM_147162.1
IL-12A	interleukin 12A	NM_000882.2
IL-12B	interleukin 12B	NM_002187.2
IL-12RB1	Interleukin 12 Receptor Subunit Beta 1	NM_005535.1
IL-13	Interleukin 13	NM_002188.2
IL-13RA1	Interleukin 13 Receptor Subunit Alpha 1	NM_001560.2
IL-15	Interleukin 15	NM_172174.1
IL-16	Interleukin 16	NM_004513.4
IL-17A	Interleukin 17A	NM_002190.2
IL-17B	Interleukin 17B	NM_014443.2
IL-17F	Interleukin 17F	NM_052872.3
IL-18	Interleukin 18	NM_001562.2
IL-18R1	Interleukin 18 Receptor 1	NM_003855.2
IL-18RAP	Interleukin 18 Receptor Accessory Protein	NM_003853.2
IL-19	Interleukin 19	NM_013371.3
IL-20	Interleukin 20	NM_018724.3
IL-21	Interleukin 21	NM_021803.2
IL-21R	Interleukin 21 Receptor	NM_021798.2
IL-22	Interleukin 22	NM_020525.4
IL-22RA2	Interleukin 22 Receptor Subunit Alpha 2	NM_181310.1
IL-23A	Interleukin 23 Subunit Alpha	NM_016584.2
IL-23R	Interleukin 23 Receptor	NM_144701.2

IL-26	Interleukin 26	NM_018402.1
IL-27	Interleukin 27	NM_145659.3
IL-28A	Interleukin 28 Alpha	NM_172138.1
IL-28A-B	Interleukin 28 Alpha-Beta	NM_172139.2
IL-29	Interleukin 29	NM_172140.1
IL-32	Interleukin 32	NM_001012633.1
IL-F3	Interleukin Enhancer Binding Factor 3	NM_001137673.1
IRAK1	Interleukin 1 Receptor Associated Kinase 1	NM_001569.3
IRAK2	Interleukin 1 Receptor Associated Kinase 2	NM_001570.3
IRAK3	Interleukin 1 Receptor Associated Kinase 3	NM_007199.1
IRAK4	Interleukin 1 Receptor Associated Kinase 4	NM_016123.1
IRF1	Interferon Regulatory Factor 1	NM_002198.1
IRF3	Interferon Regulatory Factor 3	NM_001571.5
IRF4	Interferon Regulatory Factor 4	NM_002460.1
IRF5	Interferon Regulatory Factor 5	NM_002200.3
IRF7	Interferon Regulatory Factor 7	NM_001572.3
IRF8	Interferon Regulatory Factor 8	NM_002163.2
IRGM	Immunity Related GTPase M	NM_001145805.1
ITGA2B	Integrin Subunit Alpha 2b	NM_000419.3
ITGA4	Integrin Subunit Alpha 4	NM_000885.4
ITGA5	Integrin Subunit Alpha 5	NM_002205.2
ITGA6	Integrin Subunit Alpha 6	NM_000210.1
ITGAE	Integrin Subunit Alpha E	NM_002208.4
ITGAL	Integrin Subunit Alpha L	NM_002209.2
ITGAM	Integrin Subunit Alpha M	NM_000632.3
ITGAX	Integrin Subunit Alpha X	NM_000887.3
ITGB1	Integrin Subunit Beta 1	NM_033666.2
ITGB2	Integrin Subunit Beta 2	NM_000211.2
ITLN1	Intelectin 1	NM_017625.2
ITLN2	Intelectin 2	NM_080878.2
JAK1	Janus Kinase 1	NM_002227.1
JAK2	Janus Kinase 2	NM_004972.2

JAK3	Janus Kinase 3	NM_000215.2
KCNJ2	Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 2	NM_000891.2
KIR-Activating-Subgroup-1	Killer-cell immunoglobulin-like receptor-activating Subgroup 1	NM_001083539.1
KIR-Activating-Subgroup-2	Killer-cell immunoglobulin-like receptor-activating Subgroup 2	NM_014512.1
KIR-Inhibiting-Subgroup-1	Killer-cell immunoglobulin-like receptor-inhibiting Subgroup 1	NM_014218.2
KIR-Inhibiting-Subgroup-2	Killer-cell immunoglobulin-like receptor-inhibiting Subgroup 2	NM_014511.3
KIR3DL1	Killer Cell Immunoglobulin Like Receptor, Three Ig Domains And Long Cytoplasmic Tail 1	NM_013289.2
KIR3DL2	Killer Cell Immunoglobulin Like Receptor, Three Ig Domains And Long Cytoplasmic Tail 2	NM_006737.2
KIR3DL3	Killer Cell Immunoglobulin Like Receptor, Three Ig Domains And Long Cytoplasmic Tail 3	NM_153443.3
KIT	KIT Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase	NM_000222.2
KLRAP1	Killer Cell Lectin Like Receptor A1, Pseudogene	NR_028045.1
KLRB1	Killer Cell Lectin Like Receptor B1	NM_002258.2
KLRC1	Killer Cell Lectin Like Receptor C1	NM_002259.3
KLRC2	Killer Cell Lectin Like Receptor C2	NM_002260.3
KLRC3	Killer Cell Lectin Like Receptor C3	NM_007333.2
KLRC4	Killer Cell Lectin Like Receptor C4	NM_013431.2
KLRD1	Killer Cell Lectin Like Receptor D1	NM_002262.3
KLRF1	Killer Cell Lectin Like Receptor F1	NM_016523.1
KLRF2	Killer Cell Lectin Like Receptor F2	NM_001190765.1
KLRG1	Killer Cell Lectin Like Receptor G1	NM_005810.3
KLRG2	Killer Cell Lectin Like Receptor G2	NM_198508.2
KLRK1	Killer Cell Lectin Like Receptor K1	NM_007360.1
LAG3	Lymphocyte Activating 3	NM_002286.5
LAIR1	Leukocyte Associated Immunoglobulin Like Receptor 1	NM_002287.3

LAMP3	Lysosomal Associated Membrane Protein 3	NM_014398.3
LCK	LCK Proto-Oncogene, Src Family Tyrosine Kinase	NM_005356.2
LCP2	Lymphocyte Cytosolic Protein 2	NM_005565.3
LEF1	Lymphoid Enhancer Binding Factor 1	NM_016269.3
LGALS3	Galectin 3	NM_001177388.1
LIF	LIF Interleukin 6 Family Cytokine	NM_002309.3
LILRA1	Leukocyte Immunoglobulin Like Receptor A1	NM_006863.1
LILRA2	Leukocyte Immunoglobulin Like Receptor A2	NM_006866.2
LILRA3	Leukocyte Immunoglobulin Like Receptor A3	NM_006865.3
LILRA4	Leukocyte Immunoglobulin Like Receptor A4	NM_012276.3
LILRA5	Leukocyte Immunoglobulin Like Receptor A5	NM_181879.2
LILRA6	Leukocyte Immunoglobulin Like Receptor A6	NM_024318.2
LILRB1	Leukocyte Immunoglobulin Like Receptor B1	NM_001081637.1
LILRB2	Leukocyte Immunoglobulin Like Receptor B2	NM_005874.1
LILRB3	Leukocyte Immunoglobulin Like Receptor B3	NM_006864.2
LILRB4	Leukocyte Immunoglobulin Like Receptor B4	NM_001081438.1
LILRB5	Leukocyte Immunoglobulin Like Receptor B5	NM_001081442.1
LITAF	Lipopolysaccharide Induced TNF Factor	NM_004862.3
LTA	Lymphotoxin Alpha	NM_000595.2
LTB4R	Leukotriene B4 Receptor	NM_181657.3
LTB4R2	Leukotriene B4 Receptor 2	NM_019839.4
LTBR	Lymphotoxin Beta Receptor	NM_002342.1
LTF	Lactotransferrin	NM_002343.2

LY96	Lymphocyte Antigen 96	NM_015364.2
MAF	MAF BZIP Transcription Factor	NM_005360.4
MALT1	MALT1 Paracaspase	NM_006785.2
MAP4K1	Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 1	NM_007181.3
MAP4K2	Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 2	NM_004579.2
MAP4K4	Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 4	NM_004834.3
MAPK1	Mitogen-Activated Protein Kinase 1	NM_138957.2
MAPK11	Mitogen-Activated Protein Kinase 11	NM_002751.5
MAPK14	Mitogen-Activated Protein Kinase 14	NM_001315.1
MAPKAPK2	MAPK Activated Protein Kinase 2	NM_004759.3
MARCO	Macrophage Receptor With Collagenous Structure	NM_006770.3
MASP1	Mannan Binding Lectin Serine Peptidase 1	NM_139125.3
MASP2	Mannan Binding Lectin Serine Peptidase 2	NM_139208.1
MBL2	Mannose Binding Lectin 2	NM_000242.2
MBP	Myelin Basic Protein	NM_002385.2
MCL1	MCL1 Apoptosis Regulator, BCL2 Family Member	NM_021960.3
MIF	Macrophage Migration Inhibitory Factor	NM_002415.1
MME	Membrane Metalloendopeptidase	NM_000902.2
MR1	Major Histocompatibility Complex, Class I-Related	NM_001531.2
MRC1	Mannose Receptor C-Type 1	NM_002438.2
MS4A1	Membrane Spanning 4-Domains A1	NM_152866.2
MSR1	Macrophage Scavenger Receptor 1	NM_002445.3
MUC1	Mucin 1, Cell Surface Associated	NM_001018017.1
MX1	MX Dynamin Like GTPase 1	NM_002462.2
MYD88	MYD88 Innate Immune Signal Transduction Adaptor	NM_002468.3
NCAM1	Neural Cell Adhesion Molecule 1	NM_000615.5
NCF4	Neutrophil Cytosolic Factor 4	NM_000631.4

NCR1	Natural Cytotoxicity Triggering Receptor 1	NM_004829.5
NEG-A	Negativkontrolle A	ERCC_00096.1
NEG-B	Negativkontrolle B	ERCC_00041.1
NEG-C	Negativkontrolle C	ERCC_00019.1
NEG-D	Negativkontrolle D	ERCC_00076.1
NEG-E	Negativkontrolle E	ERCC_00098.1
NEG-F	Negativkontrolle F	ERCC_00126.1
NEG-G	Negativkontrolle G	ERCC_00144.1
NEG-H	Negativkontrolle H	ERCC_00154.1
NFATC1	Nuclear Factor Of Activated T Cells 1	NM_172389.1
NFATC2	Nuclear Factor Of Activated T Cells 2	NM_012340.3
NFATC3	Nuclear Factor Of Activated T Cells 3	NM_004555.2
NFIL3	Nuclear Factor, Interleukin 3 Regulated	NM_005384.2
NFKB1	Nuclear Factor Kappa B Subunit 1	NM_003998.2
NFKB2	Nuclear Factor Kappa B Subunit 2	NM_002502.2
NFKBIA	NFKB Inhibitor Alpha	NM_020529.1
NFKBIZ	NFKB Inhibitor Zeta	NM_001005474.1
NLRP3	NLR Family Pyrin Domain Containing 3	NM_001079821.2
NOD1	Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 1	NM_006092.1
NOD2	Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 2	NM_022162.1
NOS2	Nitric Oxide Synthase 2	NM_000625.4
NOTCH1	Notch Receptor 1	NM_017617.3
NOTCH2	Notch Receptor 2	NM_024408.3
NT5E	5'-Nucleotidase Ecto	NM_002526.2
OAZ1	Ornithine Decarboxylase Antizyme 1	NM_004152.2
PAX5	Paired Box 5	NM_016734.1
PDCD1	Programmed Cell Death 1	NM_005018.1
PDCD1LG2	Programmed Cell Death 1 Ligand 2	NM_025239.3
PDCD2	Programmed Cell Death 2	NM_144781.2

PDGFB	Platelet Derived Growth Factor Subunit B	NM_033016.2
PDGFRB	Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta	NM_002609.3
PECAM1	Platelet And Endothelial Cell Adhesion Molecule 1	NM_000442.3
PIGR	Polymeric Immunoglobulin Receptor	NM_002644.2
PLA2G2A	Phospholipase A2 Group IIA	NM_000300.2
PLA2G2E	Phospholipase A2 Group IIE	NM_014589.1
PLAU	Plasminogen Activator, Urokinase	NM_002658.2
PLAUR	Plasminogen Activator, Urokinase Receptor	NM_001005376.1
PML	PML Nuclear Body Scaffold	NM_002675.3
POLR1B	RNA Polymerase I Subunit B	NM_019014.3
POLR2A	RNA Polymerase II Subunit A	NM_000937.2
POS-A	Positivkontrolle A	ERCC_00117.1
POS-B	Positivkontrolle B	ERCC_00112.1
POS-C	Positivkontrolle C	ERCC_00002.1
POS-D	Positivkontrolle D	ERCC_00092.1
POS-E	Positivkontrolle E	ERCC_00035.1
POS-F	Positivkontrolle F	ERCC_00034.1
POU2F2	POU Class 2 Homeobox 2	NM_002698.2
PPARG	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma	NM_015869.3
PPBP	Pro-Platelet Basic Protein	NM_002704.2
PPIA	Peptidylprolyl Isomerase A	NM_021130.2
PRDM1	PR/SET Domain 1	NM_001198.3
PRF1	Perforin 1	NM_005041.3
PRKCD	Protein Kinase C Delta	NM_006254.3
PSMC2	Proteasome 20S Subunit Beta 2	NM_002803.3
PSMB5	Proteasome 20S Subunit Beta 5	NM_001130725.1
PSMB7	Proteasome 20S Subunit Beta 7	NM_002799.2
PSMB8	Proteasome 20S Subunit Beta 8	NM_004159.4
PSMB9	Proteasome 20S Subunit Beta 9	NM_002800.4
PSMB10	Proteasome 20S Subunit Beta 10	NM_002801.2
PSMD7	Proteasome 20S Subunit Beta 7	NM_002811.3
PTAFR	Platelet Activating Factor Receptor	NM_000952.3

PTGER4	Prostaglandin E Receptor 4	NM_000958.2
PTGS2	Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2	NM_000963.1
PTK2	Protein Tyrosine Kinase 2	NM_005607.3
PTPN2	Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 2	NM_002828.2
PTPN22	Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22	NM_015967.4
PTPN6	Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 6	NM_002831.5
PTPRC-all	Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type C	NM_080921.2
PYCARD	PYD And CARD Domain Containing	NM_013258.3
RAF1	Raf-1 Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase	NM_002880.2
RAG1	Recombination Activating 1	NM_000448.2
RAG2	Recombination Activating 2	NM_000536.3
RARRES3	Retinoic Acid Receptor Responder 3	NM_004585.3
RELA	RELA Proto-Oncogene, NF-KB Subunit	NM_021975.2
RELB	RELB Proto-Oncogene, NF-KB Subunit	NM_006509.2
RORC	RAR Related Orphan Receptor C	NM_001001523.1
RPL19	Ribosomal Protein L19	NM_000981.3
RUNX1	RUNX Family Transcription Factor 1	NM_001754.4
S100A8	S100 Calcium Binding Protein A8	NM_002964.3
S100A9	S100 Calcium Binding Protein A9	NM_002965.2
S1PR1	Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1	NM_001400.3
sCTLA4	Soluble Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4	NM_001037631.1
SDHA	Succinate Dehydrogenase Complex Flavoprotein Subunit A	NM_004168.1
SELE	Selectin E	NM_000450.2
SELL	Selectin L	NR_029467.1
SELPLG	Selectin P Ligand	NM_003006.3
SERPING1	Serpin Family G Member 1	NM_000062.2
SH2D1A	SH2 Domain Containing 1A	NM_001114937.2

SIGIRR	Single Ig And TIR Domain Containing	NM_021805.2
SKI	SKI Proto-Oncogene	NM_003036.2
SLAMF1	Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Member 1	NM_003037.2
SLAMF6	Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Member 6	NM_001184714.1
SLAMF7	Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Member 7	NM_021181.3
SLC2A1	Solute Carrier Family 2 Member 1	NM_006516.2
SMAD3	SMAD Family Member 3	NM_005902.3
SMAD5	SMAD Family Member 5	NM_005903.5
SOCS1	Suppressor Of Cytokine Signaling 1	NM_003745.1
SOCS3	Suppressor Of Cytokine Signaling 3	NM_003955.3
SPP1	Secreted Phosphoprotein 1	NM_000582.2
SRC	SRC Proto-Oncogene, Non- Receptor Tyrosine Kinase	NM_005417.3
STAT1	Signal Transducer And Activator Of Transcription 1	NM_007315.2
STAT2	Signal Transducer And Activator Of Transcription 2	NM_005419.2
STAT3	Signal Transducer And Activator Of Transcription 3	NM_139276.2
STAT4	Signal Transducer And Activator Of Transcription 4	NM_003151.2
STAT5A	Signal Transducer And Activator Of Transcription 5A	NM_003152.2
STAT5B	Signal Transducer And Activator Of Transcription 5B	NM_012448.3
STAT6	Signal Transducer And Activator Of Transcription 6	NM_003153.3
SYK	Spleen Associated Tyrosine Kinase	NM_003177.3
TAGAP	T Cell Activation RhoGTPase Activating Protein	NM_054114.3
TAL1	TAL BHLH Transcription Factor 1, Erythroid Differentiation Factor	NM_003189.2
TAP1	Transporter 1, ATP Binding Cassette Subfamily B Member	NM_000593.5

TAP2	Transporter 2, ATP Binding Cassette Subfamily B Member	NM_000544.3
TAPBP	TAP Binding Protein	NM_003190.4
TBK1	TANK Binding Kinase 1	NM_013254.2
TBP	TATA-Box Binding Protein	NM_001172085.1
TBX21	T-Box Transcription Factor 21	NM_013351.1
TCF4	Transcription Factor 4	NM_003199.1
TCF7	Transcription Factor 7	NM_003202.2
TFRC	Transferrin Receptor	NM_003234.1
TGFB1	Transforming Growth Factor Beta 1	NM_000660.3
TGFBI	Transforming Growth Factor Beta Induced	NM_000358.2
TGFBR1	Transforming Growth Factor Beta Receptor 1	NM_004612.2
TGFBR2	Transforming Growth Factor Beta Receptor 2	NM_001024847.1
THY1	Thy-1 Cell Surface Antigen	NM_006288.2
TICAM1	Toll Like Receptor Adaptor Molecule 1	NM_014261.1
TIGIT	T Cell Immunoreceptor With Ig And ITIM Domains	NM_173799.2
TIRAP	TIR Domain Containing Adaptor Protein	NM_148910.2
TLR1	Toll Like Receptor 1	NM_003263.3
TLR2	Toll Like Receptor 2	NM_003264.3
TLR3	Toll Like Receptor 3	NM_003265.2
TLR4	Toll Like Receptor 4	NM_138554.2
TLR5	Toll Like Receptor 5	NM_003268.3
TLR7	Toll Like Receptor 7	NM_016562.3
TLR8	Toll Like Receptor 8	NM_016610.2
TLR9	Toll Like Receptor 9	NM_017442.2
TMEM173	Transmembrane Protein 173	NM_198282.1
TNF	Tumor Necrosis Factor	NM_000594.2
TNFAIP3	TNF Alpha Induced Protein 3	NM_006290.2
TNFAIP6	TNF Alpha Induced Protein 6	NM_007115.2
TNFRSF1B	TNF Receptor Superfamily Member 1b	NM_001066.2

TNFRSF4	TNF Receptor Superfamily Member 4	NM_003327.2
TNFRSF8	TNF Receptor Superfamily Member 8	NM_152942.2
TNFRSF9	TNF Receptor Superfamily Member 9	NM_001561.4
TNFRSF10C	TNF Receptor Superfamily Member 10c	NM_003841.3
TNFRSF11A	TNF Receptor Superfamily Member 11a	NM_003839.2
TNFRSF13B	TNF Receptor Superfamily Member 13b	NM_012452.2
TNFRSF13C	TNF Receptor Superfamily Member 13c	NM_052945.3
TNFRSF14	TNF Receptor Superfamily Member 14	NM_003820.2
TNFRSF17	TNF Receptor Superfamily Member 17	NM_001192.2
TNFSF4	TNF Superfamily Member 4	NM_003326.2
TNFSF8	TNF Superfamily Member 8	NM_001244.3
TNFSF10	TNF Superfamily Member 10	NM_003810.2
TNFSF11	TNF Superfamily Member 11	NM_003701.2
TNFSF12	TNF Superfamily Member 12	NM_003809.2
TNFSF13B	TNF Superfamily Member 13b	NM_006573.4
TNFSF15	TNF Superfamily Member 15	NM_001204344.1
TOLLIP	Toll Interacting Protein	NM_019009.2
TP53	Tumor Protein P53	NM_000546.2
TRAF1	TNF Receptor Associated Factor 1	NM_005658.3
TRAF2	TNF Receptor Associated Factor 2	NM_021138.3
TRAF3	TNF Receptor Associated Factor 3	NM_145725.1
TRAF4	TNF Receptor Associated Factor 4	NM_004295.2
TRAF5	TNF Receptor Associated Factor 5	NM_004619.3
TRAF6	TNF Receptor Associated Factor 6	NM_145803.1
TUBB	Tubulin Beta Class I	NM_178014.2
TYK2	Tyrosine Kinase 2	NM_003331.3
UBE2L3	Ubiquitin Conjugating Enzyme E2 L3	NM_198157.1
VCAM1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1	NM_001078.3

VTN	Vitronectin	NM_000638.3
XBP1	X-Box Binding Protein 1	NM_005080.2
XCL1	X-C Motif Chemokine Ligand 1	NM_002995.1
XCR1	X-C Motif Chemokine Receptor 1	NM_005283.2
ZAP70	Zeta Chain of T Cell Receptor Associated Protein Kinase 70	NM_001079.3
ZBTB16	Zinc Finger and BTB Domain Containing 16	NM_006006.4
ZEB1	Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1	NM_001128128.1

Liste der analysierten Gene mit Zugangsnummern nach den Herstellerangaben unter
Zuhilfenahme von <https://www.genecards.org/> (Zugriff: 02.09.2020)

8 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von PD Dr. med. Karin Müller durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. med. Karin Müller. Die Erhebung der klinischen Parameter, die Durchführung der Echokardiographien, der Koronarangiographien und der Endomyokardbiopsien erfolgte durch die Abteilung Innere Medizin III (Kardiologie und Angiologie) der Universitätsklinik Tübingen. Die Kardio-Magnetresonanztomographien erfolgten durch die Abteilung für Radiologie der Universitätsklinik Tübingen. Die immunhistochemischen Färbungen der Myokardbiopsien wurden von Ingrid Epple, Hanna Schnell und Saskia Vollmer durchgeführt. Die immunhistochemische Auswertung erfolgte durch PD Dr. med. Karin Müller. Die Nested-PCR und die histopathologischen Analysen der Myokardbiopsien erfolgte durch das Institut für Molekulare Pathologie der Universitätsklinik Tübingen. Die Nanostringanalysen wurden von Herr Jörg Kumbrink vom Pathologischen Institut der Medizinischen Fakultät des Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Mein Beitrag zu der wissenschaftlichen Arbeit lag in der Erhebung und Zusammenfassung der klinischen Parameter. Die Erhebung der klinischen Parameter der Patienten-Nachverfolgungen erfolgten durch mich, die erste Nachverfolgung erfolgte durch Johannes Schwille. Ich führte eine Überprüfung auf Richtigkeit und Relevanz dieser bereits erfolgten Nachverfolgung durch. Ich habe hierbei die notwendigen klinischen, laborchemischen und immunhistologischen Parameter aller 703 Patienten aus bestehenden Datenbanken erhoben und selbstständig in einer Excel-Tabelle zusammengetragen. Ich habe in den Herzkatheterbüchern des Herzkatheterlabors der Uniklinik Tübingen alle Patienten überprüft, die in einem Zeitraum von 2016 bis November 2018 eine Endomyokardbiopsie erhalten haben. Dabei habe ich alle Patienten herausgefiltert, die die Einschlusskriterien unserer Studie erfüllen. Diese Patienten habe ich in oben beschriebener Weise in die Excel Tabelle eingetragen. Zudem habe ich eine Nachverfolgung, einen retrospektiven Zeitraum von 11 Jahren umfassend erstellt, wobei ich erneut klinische und laborchemische Parameter zusammengetragen habe. Weiterhin

habe ich alle Patienten zum Zweck einer weiteren Nachverfolgung und Erhebung weiterer klinischer Parameter kontaktiert und auch diese Daten in der Excel-Tabelle festgehalten. Anschließend habe ich die Daten in eine auswertbare Form gebracht und die Formatierung dahingehend optimiert, dass die Daten in eine SPSS-Tabelle übertragen werden konnten. Dies wurde von mir durchgeführt. Weiterhin habe ich die RNA-Daten, der analysierten 607 Gene, die wir nach erfolgter Analyse erhalten haben, aufbereitet, formatiert und in die SPSS-Tabelle eingetragen. Ich habe die Rohdaten für die statistische Auswertung aufbereitet und formatiert. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich, unter Supervision von PD Dr. med. Karin Müller. Die Literaturrecherche zu dieser wissenschaftlichen Arbeit habe ich selbstständig durchgeführt. Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Daten von Teilen der Patientenkohorte wurden schon in Publikationen veröffentlicht, diese sind jedoch nicht Teil meiner Arbeit. Die Publikationen sind im Folgenden aufgezählt.

- Müller, Karin A. L. et al.: „Prognostic Value of Contrast-enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Newly Diagnosed Non-Ischemic Cardiomyopathy: Cohort Study” PLOS ONE, 2013, 8, e57077
- Müller, Karin A. L. et al.: „Gremlin-1 Identifies Fibrosis and Predicts Adverse Outcome in Patients With Heart Failure Undergoing Endomyocardial Biopsy” Journal of Cardiac Failure, 2013, 19, 678-684
- Müller, Karin A. L. et al.: „Prognostic impact of macrophage migration inhibitory factor in patients with non-ischemic heart failure undergoing endomyocardial biopsy” International Journal of Cardiology, 2016, 203, 565-659
- Müller, Karin A. L. et al.: „Histopathological and Immunological Characteristics of Tachycardia-Induced Cardiomyopathy” Journal of the American College of Cardiology, 2017, 69, 2160-2172
- Müller, Karin A. L. et al.: „Comparison of Ventricular Inducibility with Late Gadolinium Enhancement and Myocardial Inflammation in Endomyocardial

Biopsy in Patients with Dilated Cardiomyopathy” PLOS ONE, 2016, 11,
e0167616

Das Korrekturlesen und die Validierung der Inhalte der Dissertation erfolgte durch
PD Dr. med. Karin Müller.

Tübingen, den 07.10.2020

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich im Rahmen meiner Dissertation unterstützt haben.

Ein großer Dank geht an meine Doktormutter PD Dr. med. Karin Müller, für die hervorragende Betreuung mit Geduld, vielen Treffen und einer stets positiven und ermutigenden Einstellung.

Ebenfalls danken möchte ich meiner Familie, die mich während der gesamten Dissertation und darüber hinaus im Studium und allen dazugehörigen Lebensentscheidungen über alle Maße unterstützt und gestärkt hat.

Darüber hinaus geht ein besonderer Dank an meinen Mann, Lars Hirneise. Es hätte keine größere Unterstützung und Entlastung geben können, als die, mit der er hinter mir stand.

10 Lebenslauf

Zur Person

Name: Jana Hirneise
Geburtsdatum und -ort: 02.05.1996, Böblingen
Familienstand: verheiratet

Bildungsweg und Beruflicher Werdegang

Sep 2002 – Jul 2006 Grundschole Baisingen
Sep 2006 – Jun 2014 Sankt-Meinrad-Gymnasium, Rottenburg am Neckar, Abschluss: Abitur
Ab Okt 2014 Studium der Humanmedizin, Eberhard Karls Universität Tübingen, angestrebter Abschluss: Staatsexamen
06. Sep 2016 Physikum, 1. Staatsexamen Humanmedizin
10. Okt 2019 2. Schriftliches Staatsexamen Humanmedizin

Praktika

Aug – Sep 2013 3-wöchiges Pflegepraktikum in der Universitätsklinik Tübingen, Station 74 Geriatrie
16. Feb – 3. Apr 2015 Pflegepraktikum, BG Unfallklinik Tübingen, Station B3/C3
10. Aug – 22. Sep 2015 Pflegepraktikum, Frauenklinik Tübingen, Schwangerenstation
20. Feb – 24. Mär 2017 Hausärztliche Famulatur, Dres Hermann und Ostertag, Neustetten
25. Aug – 24.Sep 2017 Famulatur Uniklinikum Tübingen, Innere Medizin III, Station 83

26. Feb – 27. Mär 2018	Famulatur, Praxis für Kardiologie und Gastroenterologie, Dres Kläger und Bösenecker, Rottenburg am Neckar
25. Feb – 26. Mär 2019	Famulatur, Klinikverbund Südwest, Krankenhaus Herrenberg und Sindelfingen, Innere Medizin
20. Apr – 02. Aug 2020	PJ Tertial 1 – Wahlfach Dermatologie Hautklinik Tübingen
03. Aug – 15 Nov 2020	PJ Tertial 2 – Innere Medizin Medizinische Klinik Tübingen
16. Nov 2020 – 28 Feb 2021	PJ Tertial 3 – Chirurgie Crona Klinik Tübingen

Fortbildungen und Kurse

Okt 2017 – Apr 2020	Studentischer Tutor, Universitätsklinikum Tübingen, Allgemeine, Viszeral- und Transplantatchirurgie
10. Okt – 13. Okt 2017	Sonographie Grundkurs Abdomen/Thorax, Zollernalb-Klinikum Albstadt
10. Apr – 11. Apr 2018	Sonographie Grundkurs Echokardiographie, Zollernalb-Klinikum Albstadt

