

**Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

**Universitäres Herzzentrum**

**Direktor: Prof. Dr. Stefan Blankenberg**

**KARDIO-MRT UND PROGNOSE BEI  
PATIENTEN MIT VERDACHT AUF  
MYOKARDITIS**

**DISSERTATION**

**ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN**

**AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT**

**DER UNIVERSITÄT HAMBURG**

**vorgelegt von Charlotte Rauwald**

**geboren am 22.12.1987 in Göttingen**

**Hamburg 2016**

Angenommen von der medizinischen Fakultät am: 06.03.2017

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität  
Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Stefan Blankenberg

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Gunnar Lund

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Einführung in die Thematik der Myokarditis .....	1
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Klinik .....	2
1.1.3 Ätiologie .....	2
1.1.4 Pathophysiologie .....	4
1.1.5 Therapie .....	6
1.2 Allgemeine Diagnostik bei Verdacht auf Myokarditis.....	11
1.3 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) .....	15
1.3.1 Technische Grundlagen der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (CMR).....	19
1.3.2 Kontraste .....	20
1.3.3 Besonderheiten der CMR.....	22
1.3.4 Pulssequenzen .....	23
1.3.5 Standardisiertes CMR-Protokoll .....	25
1.3.6 Limitationen der Standard-CMR .....	26
1.3.7 Parametrische CMR-Methoden .....	27
1.4 Prognose der Myokarditis.....	28
1.4.1 CMR und Prognose .....	30
1.5 Fragestellung.....	31
<b>2 Material und Methodik.....</b>	<b>32</b>
2.1 Patientenauswahl .....	32
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	32
2.2 Untersuchungsprotokoll.....	33
2.2.1 CMR-Protokoll .....	33
2.2.2 CMR-Datenanalyse .....	35
2.2.3 Verlaufskontrolle.....	36

2.3 Statistische Methoden .....	38
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
3.1 Patientenkollektiv.....	39
3.2 Verlaufskontrolle.....	40
3.3 Datenanalyse hinsichtlich einer Herzinsuffizienz.....	40
3.3.1 Univariate Analyse .....	44
3.3.2 Multivariate Analyse .....	46
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>48</b>
4.1 Zusammenfassung der Daten .....	48
4.2 Klinische Parameter .....	48
4.2.1 Vergleich mit derzeitigem Forschungsstand .....	49
4.3 Semi-quantitative Daten .....	55
4.3.1 Vergleich mit derzeitigem Forschungsstand .....	55
4.4 Quantitative CMR .....	62
4.4.1 Vergleich mit derzeitigem Forschungsstand .....	62
4.5 Studienlimitationen .....	68
4.6 Ausblick .....	68
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>70</b>
<b>6 Abstract.....</b>	<b>72</b>
<b>7 Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
<b>8 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>76</b>
<b>9 Danksagung .....</b>	<b>90</b>
<b>10 Lebenslauf.....</b>	<b>91</b>
<b>11 Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>92</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung in die Thematik der Myokarditis

Die Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Myokards mit infektiöser, autoimmuner, toxischer und idiopathischer Ursache, welche mit kardialer Dysfunktion assoziiert ist. (Leone, Veinot et al. 2012) Aufgrund der Heterogenität der klinischen Manifestationen ist die Diagnose einer Myokarditis grundsätzlich anspruchsvoll. Laut WHO (World Health Organization) wird sie mittels etablierter histologischer, immunologischer und immunhistochemischer Kriterien diagnostiziert. (Richardson, McKenna et al. 1996)

### 1.1.1 Epidemiologie

Infolge der variablen Klinik, von latenter bis hin zu sehr schweren klinischen Formen wie Herzinsuffizienz, lebensbedrohlichen Arrhythmien und plötzlichem Herztod reichend, ist die tatsächliche Prävalenz der Myokarditis unbekannt und wird wahrscheinlich unterschätzt. (Leone, Veinot et al. 2012) Die Erkrankung kann Menschen aller Altersklassen betreffen, obwohl sie häufig bei jungen Menschen auftritt. (Caforio, Pankuweit et al. 2013) Die meisten Studien über die Myokarditis geben eine leichte männliche Prädominanz an. (Magnani, Danik et al. 2006) Dementsprechend ist auch die Abschätzung der Inzidenz schwierig, die wahrscheinlich höher liegt als die tatsächlichen Diagnosestellungen im normalen klinischen Umfeld. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Eine Studie gibt an, dass die Myokarditis in 8,6% der Fälle die Ursache des plötzlichen Herztodes ist und bis zu 9% bei postmortalen Routineuntersuchungen gefunden wird. (Fabre and Sheppard 2006) Die tatsächliche Inzidenz ist schwierig einzuschätzen, da die endomyokardiale Biopsie (EMB), der diagnostische Goldstandard zur definitiven Diagnosestellung, nur selten eingesetzt wird. (Caforio, Pankuweit et al. 2013)

### 1.1.2 Klinik

Das klinische Spektrum der Myokarditis kann anhand des Auftretens als fulminant, akut oder chronisch klassifiziert werden. (Schultz, Hilliard et al. 2009) Die meisten Patienten mit Myokarditis bleiben asymptomatisch. Die initiale Symptomatik ist sehr variabel und reicht von milder Symptomatik bis hin zu lebensbedrohlichen Situationen. (Schultz, Hilliard et al. 2009) Häufig gehen der Myokarditis grippeähnliche oder gastrointestinale Symptome voraus. (J. C. S. 2011) Kardiale Manifestationen der Myokarditis erscheinen meist ein paar Stunden bis Tage später nach den ursprünglichen Anzeichen und Symptomen und beinhalten Symptome der Herzinsuffizienz, Thoraxschmerzen aufgrund der perikardialen Reizung und Symptome, die assoziiert sind mit Blockbildern und Arrhythmien, vor allem in Kombination mit Fieber. (J. C. S. 2011) Aufgrund der unspezifischen Symptome ähnelt die klinische Manifestation der Myokarditis häufig anderen Erkrankungen, wie beispielsweise dem akuten Koronarsyndrom (ACS), so dass mittels Koronarangiographie eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden muss. (Sagar, Liu et al. 2012)

### 1.1.3 Ätiologie

Obwohl die Ätiologie der Myokarditis meist unklar bleibt, gibt es eine große Vielfalt an Ursachen, unter anderem infektiöse Erreger, systemische Erkrankungen sowie medikamentös-toxische Ursachen. (Caforio, Pankuweit et al. 2013)

Die Myokarditis kann durch ein weites Spektrum an infektiösen Erregern verursacht werden, einschließlich Viren, Bakterien, Rickettsien, Pilzen und Protozoen, wobei Viren die am häufigsten beschriebenen infektiösen Erreger sind. (Sagar, Liu et al. 2012) In den 1950er und 1960er Jahren zeigten experimentelle und später auch seroepidemiologische Studien eine Assoziation zwischen Infektionen mit Enteroviren, vor allem Coxsackieviren Gruppe B, und der Myokarditis. (De Leeuw, Melchers et al. 1999, Mavrouli, Spanakis et al. 2007) Seit den 80er Jahren, wurde das Spektrum der mit Myokarditis in

Zusammenhang gebrachten Viren erweitert, in dem durch neue molekularbiologische Techniken (Polymerase-Kettenreaktion (PCR), In-situ-Hybridisierung) andere virale Genome im Myokard der Patienten mit akuter Myokarditis identifiziert werden konnten. (Kühl, Pauschinger et al. 2005, Sagar, Liu et al. 2012) Heute zählen, neben den in der EMB nachgewiesenen klassischen Enteroviren und Adenoviren, der Parvovirus B19 (PVB19) und der humane Herpesvirus 6 (HHV 6) zu den am häufigsten mit der Myokarditis assoziierten Viren. (Schultz, Hilliard et al. 2009, Breinholt, Moulik et al. 2010, Kindermann, Barth et al. 2012) Die pathogenetische Rolle der Enteroviren für die Myokarditis ist gut etabliert. Allerdings ist unklar, ob speziell der PVB19 ein Zufallsbefund, „Bystander“ oder tatsächlich Erreger der Myokarditis ist. (Kindermann, Kindermann et al. 2008) Mittlerweile wird von etwa 20 Viren, die mit der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) assoziiert werden, ausgegangen. (Schultz, Hilliard et al. 2009)

Weitere Mikroorganismen, die mit der Myokarditis assoziiert wurden, sind das Cytomegalievirus, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus, Influenza-A- und -B-Virus, Adenovirus, Mumpsvirus, *Borrelia burgdorferi*, Chlamydien, Mykoplasmen, *Trypanosoma cruzi* und *Toxoplasma gondii*. (De Leeuw, Melchers et al. 1999) Bei Patienten mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus)-Infektion konnte bei über 50% der durchgeführten Autopsien eine Myokarditis nachgewiesen werden. (Anderson, Virmani et al. 1988)

Nicht-infektiöse Ursachen der Myokarditis treten seltener auf, sind aber wichtig zu erkennen, da eine Möglichkeit spezieller Therapieansätze besteht. (Sagar, Liu et al. 2012) So können medikamentös-toxische Einwirkungen, physikalische Reizungen wie Strahlung und Hitze, metabolische Funktionsstörungen, Funktionsstörungen des Immunsystems, unter anderem autoimmune und allergische Reaktionen und Schwangerschaft weitere Ursachen für die Myokarditis sein. (J. C. S. 2011)

Beispielsweise ist die eosinophile Myokarditis eine seltene Ursache für die myokardiale Entzündung, ein lebensbedrohlicher Zustand mit variabler Klinik,

charakterisiert durch ein eosinophiles Infiltrat des Myokards, assoziiert mit systemischen Erkrankungen wie parasitären Infektionen, Hypersensitivitätsreaktionen auf Medikamente, die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, das Hypereosinophile Syndrom oder Malignome. (Ammirati, Stucchi et al. 2015) Eine eosinophile Myokarditis kann auch nach einer Pockenimpfung auftreten. (Murphy, Wright et al. 2003) Das Auftreten nach anderen Impfungen ist selten. (Barton, Finkelstein et al. 2008)

Die Riesenzellmyokarditis, eine akute Erkrankung mit hohem Risiko eines plötzlichen Herztodes oder der Notwendigkeit der Transplantation, wird in erster Linie als autoimmun eingestuft und ist mit weiteren Autoimmunerkrankungen, Thymomen und Hypersensitivität gegenüber Medikamenten assoziiert. Sie unterscheidet sich mitunter von der wesentlich häufigeren postviralen Myokarditis durch das Auftreten von ventrikulären Tachykardien, Schenkelblockbildern und starker Verschlechterung der klinischen Situation trotz optimaler klinischer Behandlung. (Cooper 2009) Diese Erkrankung zeigt histologisch exzessive Myozytennekrosen, eine leichte Fibrose im akuten Auftreten, und eosinophile Infiltrate, so dass eine ähnliche Pathogenese wie die der eosinophilen Myokarditis nahe liegt. (Sagar, Liu et al. 2012) Darüber hinaus kann es zu einer kardialen Beteiligung einer Sarkoidose, also einer granulomatösen Myokarditis, kommen. Die Patienten scheinen häufig eine chronische DCM zu haben, bei der zusätzlich ventrikuläre Arrhythmien oder höhergradige atrioventrikuläre (AV)-Blöcke neu auftreten, die nicht auf die optimale Behandlung ansprechen. (Yazaki, Isobe et al. 1998)

#### **1.1.4 Pathophysiologie**

Die Pathophysiologie der Myokarditis ist nicht vollständig verstanden. (Kindermann, Barth et al. 2012) Kenntnisse stammen vor allem aus Versuchen mit Tiermodellen. (Sagar, Liu et al. 2012) Trotz verschiedener molekularer und zellulärer Pathophysiologien abhängig von den unterschiedlichen Ätiologien zeigen sich ähnliche Gewebepathologien bei der aktiven Myokarditis. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Diese schließen intrazelluläre und interstitielle Ödeme,

Kapillarleck, Hyperämie, zelluläre Nekrose und nachfolgende Fibrose ein. (Kishimoto and Hiraoka 1994) Nach der anfänglichen erhöhten Permeabilität von zellulären Membranen, die nachfolgend zu intrazellulären Ödemen führt, kann eine ernsthaftere Schädigung im Verlauf zum vollständigen Verlust der Zellfunktion führen. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Außerdem entwickelt sich die akute Myokarditis innerhalb der ersten zwei Wochen nach Krankheitsbeginn meist von einem lokalen zu einem diffusen Prozess. (Friedrich, Strohm et al. 1998) Neben dem direkten zytopathischen Effekt der kardiotropen Viren gibt es starke Hinweise, dass die durch die Viren ausgelöste Autoimmunantworten zu der Myokarditis beitragen. (Afanasyeva, Georgakopoulos et al. 2004)

Am häufigsten kommt es bei der Myokarditis zunächst einer Infektion oder Reaktivierung von potentiell pathogenen Viren. (Sagar, Liu et al. 2012) Der Virämie folgt die direkte Infektion der Kardiomyozyten. (Schultz, Hilliard et al. 2009) Dabei dringen die Viren mittels spezifischer Rezeptoren in die kardialen Myozyten und Makrophagen ein, wodurch sie einen zytotoxischen Effekt anregen. (Klingel, Sauter et al. 2004) Als Folge kommt es zu einer direkten Schädigung der Zellen und zur Aktivierung der angeborenen Immunantwort, die wiederum selbst die Gewebeschädigung verstärkt. (Matsumori, Yamada et al. 1994) Klinisch äußert sich die virale Phase typischerweise kurz und zumeist unauffällig. (Sagar, Liu et al. 2012) Bei den meisten Patienten kommt es durch die Immunantwort zur Viruselimination und die linksventrikuläre (LV) Funktion erholt sich ohne Folgen. (Kindermann, Barth et al. 2012)

Bei einer Teilgruppe kommt es aber zu einer Krankheitsprogression. Das erworbene Immunsystem wird aktiviert und infolgedessen setzt die Bildung von Antikörpern gegen virale und einige körpereigene kardiale Proteine ein. (Schultz, Hilliard et al. 2009) Aufgrund eines molekularen Mimikry kann es zusätzlich zu einem Angriff auf wirtseigene Organe kommen. (Kindermann, Barth et al. 2012) Auch eine Persistenz des viralen Genoms kann die Entzündungsreaktion und deren Folgen verstärken. (Magnani and Dec 2006) Es resultiert eine subakute und chronische Entzündung, die zu nachfolgender

Myozytennekrose, Remodelling und Fibrose sowie konsekutiv zur Einschränkung der kontraktile Funktion des Herzens beitragen kann. (Sagar, Liu et al. 2012) Unter neurohumoraler Stimulation und hämodynamischem Stress dilatiert der Ventrikel, welches zu einer chronischen Kardiomyopathie führen kann. (Schultz, Hilliard et al. 2009)

Die Balance zwischen Aktivierung der Immunantwort des Wirts zur Kontrolle und Elimination der Infektion und der Inaktivierung der Immunantwort mit dem Ziel einer übermäßigen Gewebeschädigung durch die Entzündungsreaktion entgegen zu wirken, scheint ein wesentlicher Faktor für den weiteren Verlauf der Erkrankung zu sein. (Sagar, Liu et al. 2012) Darüber hinaus scheint eine genetische Prädisposition bei der Entwicklung einer viralen und/oder autoimmunen Myokarditis und ihrer Progression in eine DCM eine Rolle zu spielen. (Caforio, Pankuweit et al. 2013)

### **1.1.5 Therapie**

Trotz umfangreicher Diagnostik und verbessertem Verständnis für die pathophysiologischen Mechanismen der Myokarditis gibt es weiterhin keine etablierte kausale Therapiestrategie. (Sagar, Liu et al. 2012) Das grundlegende Behandlungsprinzip der Myokarditis ist eine optimale Therapie von Herzinsuffizienz und Arrhythmien. (Bock, Klingel et al. 2010) Nur in einigen Fällen, wie bei der kardialen Sarkoidose und der Riesenzellmyokarditis, existieren spezifische Behandlungsansätze. Andernfalls steht die symptomatische Therapie, basierend auf dem klinischen Bild im Fokus. (Kindermann, Barth et al. 2012)

Bei asymptomatischen Patienten mit Verdacht auf Myokarditis oder nur milde ausgeprägter Symptomatik sollte eine stationäre Aufnahme und klinische Überwachung erfolgen, da es unvorhersehbar, trotz initial guter systolischer Funktion, zu einer Verschlechterung mit möglicherweise lebensbedrohlichen Arrhythmien kommen kann. (J. C. S. 2011)

Patienten mit hämodynamisch stabiler Herzinsuffizienz sollten leitliniengetreu nach NYHA- (New York Heart Association-) Klassifikation mit Diuretika, ACE- (Angiotension-konvertierendes Enzym-) Hemmern oder AT- (Angiotensin-Rezeptor-) Blockern und  $\beta$ -Blockern sowie gegebenenfalls zusätzlich Aldosteronantagonisten behandelt werden. (Caforio, Pankuweit et al. 2013) Die meisten Patienten mit akuter Myokarditis sprechen gut auf diese allgemeine Herzinsuffizienztherapie an. (Sagar, Liu et al. 2012) Herzglykoside reduzieren die Morbidität der Patienten mit symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz bei NYHA-Stadien II bis IV, wobei Digoxin möglicherweise die maximal tolerierte Dosis von  $\beta$ -Blockern durch Auftreten von Bradykardien oder Leitungsblöcken vermindert und deshalb bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz im Rahmen einer viralen Myokarditis vermieden werden sollte. (Kindermann, Barth et al. 2012) Calciumkanalblocker werden generell nicht bei akuter Herzinsuffizienz empfohlen. (Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008) Im Gegensatz zur reinen Perikarditis sollten nichtsteroidale Antirheumatika, vor allem Acetylsalicylsäure (ASS), aufgrund einer erhöhten Mortalität in experimentellen Studien bei der Myokarditis vermieden werden. (Liu and Mason 2001) Gegebenenfalls kann stattdessen Colchicin aufgrund einer Perikardbeteiligung bedingte Thoraxschmerzen verbessern. (Sagar, Liu et al. 2012) Das Vorgehen beim Ausschleichen der Herzinsuffizienztherapie nach der Wiederherstellung der ventrikulären Funktion ist bisher nicht standardisiert. (Caforio, Pankuweit et al. 2013)

Patienten mit hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz sollten intensivmedizinisch mit respiratorischen und mechanischen kardiopulmonalen Maßnahmen in spezialisierten Zentren mit Kompetenz für hämodynamisches Monitoring, invasiver Kardiologie inklusive der endomyokardialen Biopsie, überwacht und behandelt werden. (Caforio, Pankuweit et al. 2013) Eine Behandlung mit  $\beta$ -Blockern sollte in dieser akuten Phase vermieden werden. (McMurray, Adamopoulos et al. 2012) Bei fulminanten Fällen mit kardiogenem Schock und schwerer ventrikulärer Dysfunktion sollten frühzeitig mechanische kardiopulmonale Unterstützungssysteme (Ventricular assist devices, VAD, oder

Extrapulmonale Membranoxygenatoren, ECMO) in Erwägung gezogen werden, wenn eine maximale pharmakologische Therapie versagt, um die Zeit bis zu einer Transplantation oder zur Ausheilung zu überbrücken. (J. C. S. 2011) Trotz der initial schlechten Präsentation haben diese Patienten eine relativ gute Prognose mit über 60-80% Überlebensrate und relativ hohen Raten der Genesung und Erholung der nativen ventrikulären Funktion. (Mirabel, Luyt et al. 2011) Deshalb sollte eine Herztransplantation in der akuten Phase vermieden werden. Bei Patienten mit hämodynamisch instabiler Myokarditis, einschließlich der Riesenzellmyokarditis, sollte allerdings schon eine Herztransplantation in Betracht gezogen werden, wenn trotz einer optimalen pharmakologischen Behandlung und mechanischer Unterstützung der Patient nicht stabilisiert werden kann. (Caforio, Pankuweit et al. 2013)

Im Rahmen einer Myokarditis können weniger bedrohliche Arrhythmien, wie Sinusbradykardien, Schenkelblockbilder oder Wandbewegungsstörungen in möglicherweise lebensbedrohliche Arrhythmien übergehen. (J. C. S. 2011) Kommt es zu symptomatischen AV-Blöcken II° oder III° ist eine temporäre Schrittmacheranlage indiziert. (Kindermann, Barth et al. 2012) Im Allgemeinen gelten bei der Myokarditis die gleichen Empfehlungen für den Einsatz eines Implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) wie bei den anderen nicht-ischämischen Kardiomyopathien. (Sagar, Liu et al. 2012) Zu beachten bei temporär eingeschränkter LV-Funktion ist allerdings, dass häufig eine Überbrückung mit einer LifeVest (Wearable cardioverter defibrillator) zunächst sinnvoll ist, um eine permanente Implantation aufgrund der möglichen spontanen Ausheilung zu umgehen. (Priori, Blomstrom-Lundqvist et al. 2015) Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion aufgrund der Dyssynchronie durch ein allein chronisches rechtsventrikuläres Pacing sollten eine Aufrüstung auf einen biventrikulären Schrittmacher erhalten, wohingegen sich bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) (>35%) und Linksschenkelblock in der NYHA-Klasse II bis IV primär eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) eignet. (Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008)

Während der akuten Phase der Myokarditis sollte körperliche Aktivität, unabhängig vom Level der körperlichen Fitness, Alter und Geschlecht, eingeschränkt werden, bis die Erkrankung vollständig ausgeheilt ist. (Pelliccia, Fagard et al. 2005) Da die Myokarditis eine relevante Ursache des plötzlichen Herztodes bei jungen Athleten ist, wird empfohlen, mindestens sechs Monate auf das sportliches Training und Wettbewerb zu verzichten, bis die LV-Funktion normalisiert ist und keine klinisch relevanten Arrhythmien mehr auftreten. (Maron, Ackerman et al. 2005) Bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz nach vorangegangener Myokarditis in der Anamnese wird eine körperliche Betätigung jedoch empfohlen. (Friman, Wesslén et al. 1995)

Der Einsatz antiviraler Therapien wird derzeit im Rahmen der Routine nicht empfohlen. (Luyt, Hekimian et al. 2015) Nur wenn eine infektiöse oder autoimmun-vermittelte Ursache mittels Biopsie identifiziert werden kann, können im Einzelfall spezifische antivirale Behandlungsoptionen zusätzlich zur allgemeinen Herzinsuffizienztherapie nützlich sein. (Kühl and Schultheiss 2014) Eine Behandlung mit Aciclovir, Ganaciclovir oder Valaciclovir wird bei Patienten mit Herpesvirusinfektion in Erwägung gezogen, wobei deren Effizienz im Rahmen der Myokarditis nicht belegt ist. (Caforio, Pankuweit et al. 2013) Kühl et al. 2012 berichteten, dass eine Interferon- $\beta$ -Behandlung, die enterovirale und adenovirale Genome bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion eliminiert, assoziiert ist mit der Verbesserung der NYHA-Klassifikation und speziell bei der enteroviralen Infektion mit einer besseren Zehnjahresprognose verbunden ist. (Kühl, Lassner et al. 2012) Es ist unbekannt, ob diese Daten auf andere häufige Viren, einschließlich dem PVB19, übertragen werden können. Im Falle der HIV-assoziierten Myokarditis konnte die HAART (Hochaktive antiretrovirale Therapie) den Progress in eine DCM signifikant reduzieren. (Sagar, Liu et al. 2012) In der Zukunft könnten möglicherweise Vakzinationen zur Prävention der viralen Myokarditis eingesetzt werden. (Martino, Liu et al. 1994)

Viele Studien haben kontroverse Ergebnisse über die Behandlung mit Immunsuppressiva im Rahmen der Myokarditis gezeigt und keinen eindeutigen

Nutzen der Immunsuppression im Vergleich zur allgemeinen Therapie der Herzinsuffizienz gezeigt, so dass derzeit keine routinemäßige immunsuppressive Therapie bei Patienten mit entzündlicher Kardiomyopathie empfohlen wird. (Kindermann, Barth et al. 2012) Die meisten Daten über die Sicherheit und Effizienz immunsuppressiver Behandlungsansätze wurden ausschließlich über den Einsatz von Steroiden alleine und in Kombination mit Azathioprin und/oder Ciclosporin A erlangt, so dass keine Informationen über andere Medikamente zur Verfügung stehen. (Caforio, Pankuweit et al. 2013) Basierend auf der Erfahrung mit nicht-kardialen Autoimmunerkrankungen empfehlen jedoch Cooper et al. 2013 die Erwägung einer Immunsuppression bei nachgewiesener autoimmuner, nicht-infektiöser Form der Myokarditis wie der Riesenzellmyokarditis, der kardialen Sarkoidose und der Myokarditis, die mit extrakardialen Autoimmunerkrankungen assoziiert sein können. (Cooper, Hare et al. 2008) Vor und während der Behandlung mit Immunsuppressiva sollten endomyokardiale Biopsien durchgeführt werden, um zu Beginn eine aktive Infektion mittels PCR auszuschließen und zur Verlaufskontrolle über Intensität und Länge der Behandlung zu evaluieren. (Caforio, Pankuweit et al. 2013) Das Absetzen der Immunsuppression kann zu einem Rückfall und im Falle der Riesenzellmyokarditis zu letalen Absetzeffekten führen. (Kindermann, Barth et al. 2012)

Weitere Behandlungsstrategien in Evaluation sind hoch dosierte intravenöse Immunglobuline und die Immunadsorption, die bei vielen systemischen Immunerkrankungen schon eingesetzt werden und die Immun- und Entzündungsreaktion durch eine Vielfalt an Mechanismen modulieren. Allerdings sind weitere Studien erforderlich, um die Wirksamkeit bei der Myokarditis zu beurteilen. (Caforio, Pankuweit et al. 2013) Die Rationale, Immunglobuline bei der viralen Myokarditis einzusetzen, resultiert aus ihren antiviralen und immunmodulatorischen Wirkungen und der Abwesenheit von starken Nebenwirkungen. (Kindermann, Barth et al. 2012) Das Ziel der Immunadsorption ist die Elimination von antikardialer Antikörper gegen verschiedene kardiale Zellproteine, die bei Patienten mit DCM und Myokarditis

nachgewiesen werden konnten, folglich die Verminderung der myokardialen Entzündung und Verbesserung der kardialen Funktion, welche schon in einigen kleineren Studien nachgewiesen werden konnte. (Trimpert, Herda et al. 2010)

## **1.2 Allgemeine Diagnostik bei Verdacht auf Myokarditis**

Die Diagnostik der Myokarditis ist anspruchsvoll und komplex. Zurzeit gibt es keinen alleinigen klinischen oder bildgebenden Parameter, der die Diagnose einer Myokarditis mit absoluter Sicherheit bestätigen oder ausschließen kann. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Aufgrund der Variabilität der klinischen Manifestation der Myokarditis ist eine Diagnosestellung allein mithilfe der klinischen Präsentation nicht möglich. (Kindermann, Barth et al. 2012) Eher sollte ein integrativer Ansatz einschließlich der Anamnese, klinischen Befunde, nicht-invasiven bildgebenden Befunde und der Immunhistologie eingesetzt werden, um die Diagnose zu stellen. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Außerdem sollten eine koronare Herzerkrankung, andere kardiovaskuläre und extra-kardiale nicht-entzündliche Erkrankungen, die die Symptomatik verursachen könnten, ausgeschlossen werden. (Caforio, Pankuweit et al. 2013)

Trotz einer eingeschränkten Spezifität sollten die ausführliche Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung, die bei Patienten mit Myokarditis häufig normal ist, anderen Tests vorausgehen. (Friedrich, Sechtem et al. 2009)

### Labormedizin

Nicht-spezifische Entzündungsmarker im Serum, wie das C-reaktive Protein (CRP), die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und die Anzahl der Leukozyten, sind häufig erhöht bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis, wobei der diagnostische Nutzen aufgrund der niedrigen Spezifität auch hier limitiert ist. (Sagar, Liu et al. 2012) Je nach Schwere und Testzeitpunkt innerhalb des Erkrankungsstadiums können Serumbiomarker für myokardiale Schädigung wie die Creatininkinase (CK), CK-MB und Troponin erhöht sein. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Caforio et al. 2013 empfehlen, wenn möglich, Autoantikörper gegen

verschiedene kardiale und muskelspezifische Autoantigene abzunehmen. Eine standardmäßige Virusserologie wird dagegen ausdrücklich nicht empfohlen. Aufgrund der hohen Durchseuchung der mit Myokarditis assoziierten Viren in der allgemeinen Bevölkerung ist die Aussagekraft der Virusserologie nicht ausreichend. Nur unter speziellen Umständen können die serologischen Tests hilfreich sein. Darunter fällt der Verdacht auf Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus, Rickettsien (in Phase 1 und 2), Borrelien (Lyme-Borreliose) in endemischen Gebieten und dem HIV bei Hochrisikopatienten. (Caforio, Pankuweit et al. 2013)

### Röntgen-Thorax

Eine Röntgen-Thorax-Untersuchung ist klinisch nützlich, um eine kardiale Vergrößerung und pulmonale Stauung nachzuweisen. (J. C. S. 2011)

### Elektrokardiogramm (EKG)

Elektrokardiographische Befunde weisen im Rahmen der Myokarditis eher eine geringe Sensitivität und Spezifität auf. (Caforio, Marcolongo et al. 2015) Sie reichen von ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern, ST-Streckenveränderungen und T-Wellenabweichungen bis hin zu AV- und Schenkelblöcken sowie Wandbewegungsstörungen. (Sagar, Liu et al. 2012) Die ST-Streckenhebungen sind typischerweise bei der Perimyokarditis konkav, anstatt konvex beim Myokardinfarkt, diffus und ohne reziproke Veränderungen. AV-Blöcke in Verbindung mit dem Vorhandensein von milder LV-Dilatation können verschiedene Ursachen haben, aber können gelegentlich durch eine Lyme-Borreliose, eine kardiale Sarkoidose oder eine Riesenzellmyokarditis verursacht werden. (Caforio, Pankuweit et al. 2013) Ein sukzessiver Anstieg der QRS-Komplexdauer kann ein Zeichen für eine Exazerbation der Myokarditis sein. (J. C. S. 2011)

### Echokardiogramm

Alle Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis sollten zeitnah ein transthorakales Echokardiogramm bei der initialen Vorstellung erhalten. (Caforio, Pankuweit et al. 2013) Trotz geringer Spezifität für die Myokarditis selbst erlaubt die Echokardiographie die Einschätzung der kardialen Kammergröße, Wanddicke sowie systolischen und diastolischen Funktion. (Kindermann, Barth et al. 2012) Sie ist hilfreich, um nicht-entzündliche kardiale Erkrankungen, wie valvuläre Erkrankungen oder andere Kardiomyopathien (hypertroph, restriktiv) auszuschließen und um Veränderungen in der kardialen Kammergröße, Wanddicke, Funktion und perikardiale Ergüsse zu überwachen. (Caforio, Pankuweit et al. 2013) Eine fulminante Myokarditis präsentiert sich häufig mit einem nicht-dilatierten, verdickten und hypokontraktilen linken Ventrikel, da aus der starken Entzündungsreaktion ein interstitielles Ödem und der Verlust der ventrikulären Kontraktilität resultiert. (Caforio, Pankuweit et al. 2013) Die erhöhte linksventrikuläre Wanddicke bei der fulminanten Myokarditis ist Folge einer aktiven Entzündung, die sich innerhalb von Wochen verstärken kann. (McCarthy, Boehmer et al. 2000) Auch vor der Durchführung einer EMB sollte eine Echokardiographie durchgeführt werden, um einen perikardialen Erguss oder intrakavitäre Thromben auszuschließen, die bei bis zu 25% der Patienten festgestellt werden konnten. (Blauwet and Cooper 2010) Patienten mit fulminanter Myokarditis haben häufig normale kardiale Kammergrößen mit einer aufgrund eines akuten myokardialen Ödems sekundär erhöhten Septumdicke, wohingegen Patienten mit akuter Myokarditis eher eine LV-Dilatation mit normaler Wanddicke zeigen. (Felker, Boehmer et al. 2000)

### Nuklearmedizin

Nuklearmedizinische Techniken sind im Rahmen der Diagnostik der Myokarditis, mit der Ausnahme bei Verdacht auf eine kardiale Sarkoidose, aufgrund ihrer limitierten aktuellen Verfügbarkeit und den Risiken der Strahlenbelastung nicht routinemäßig empfohlen. (Caforio, Pankuweit et al. 2013)

### Endomyokardiale Biopsie

Die endomyokardiale Biopsie (EMB) ist weiterhin der „Goldstandard“ für die Diagnosestellung der Myokarditis. (Sagar, Liu et al. 2012) Sie ist allgemein für die Diagnosestellung der Myokarditis akzeptiert und basiert auf histopathologischen, immunhistologischen und molekularen Techniken bis hin zur Identifizierung von viralem Genom. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Aufgrund des Mangels an zugänglichen Einrichtungen und klinischer Erfahrung wird die EMB generell allerdings nicht in jeder Einrichtung routinemäßig durchgeführt. (Kindermann, Barth et al. 2012) Indikationen bestehen beispielsweise bei Patienten mit akuter Myokarditis in Verbindung mit hämodynamischen Einschränkungen sowie lebensbedrohlichen Arrhythmien, als auch bei Patienten, die keine Besserung unter der allgemeinen Herzinsuffizienztherapie zeigen (Schultz, Hilliard et al. 2009), gerade wenn der prognostische und therapeutische Informationswert Risiko und Kosten übersteigt. (Sagar, Liu et al. 2012) Wichtig ist die EMB insbesondere für eine sichere immunsuppressive Therapie durch Ausschluss einer Infektion bzw. für eine möglich gezielte antivirale Therapie. (Caforio, Pankuweit et al. 2013)

Wenn die EMB von erfahrenen Ärzten durchgeführt wird, ist auch die Komplikationsrate niedrig. (Yilmaz, Kindermann et al. 2010) Um die diagnostische Genauigkeit zu optimieren und Stichprobenfehler bei fokalen Formen zu vermindern, sollte die EMB frühzeitig im Krankheitsverlauf erfolgen. Außerdem sollten aus diesem Grund mindestens drei bis vier Proben entnommen werden. (Leone, Veinot et al. 2012)

1987 veröffentlichten Aretz et al. mit der Intention, einheitliche Diagnosekriterien für die Diagnose der Myokarditis durch die EMB einzuführen, die durch eine Expertengruppe entwickelten rein histopathologischen „Dallas-Kriterien“. (Aretz 1987) Die „Dallas-Kriterien“ definieren eine akute Myokarditis als Lymphozyteninfiltrat assoziiert mit und eine Borderline-Myokarditis als Entzündungsinfiltrat ohne nachgewiesene Myozytennekrose. (Kindermann, Barth et al. 2012) Die „Dallas-Kriterien“ sind allerdings durch die

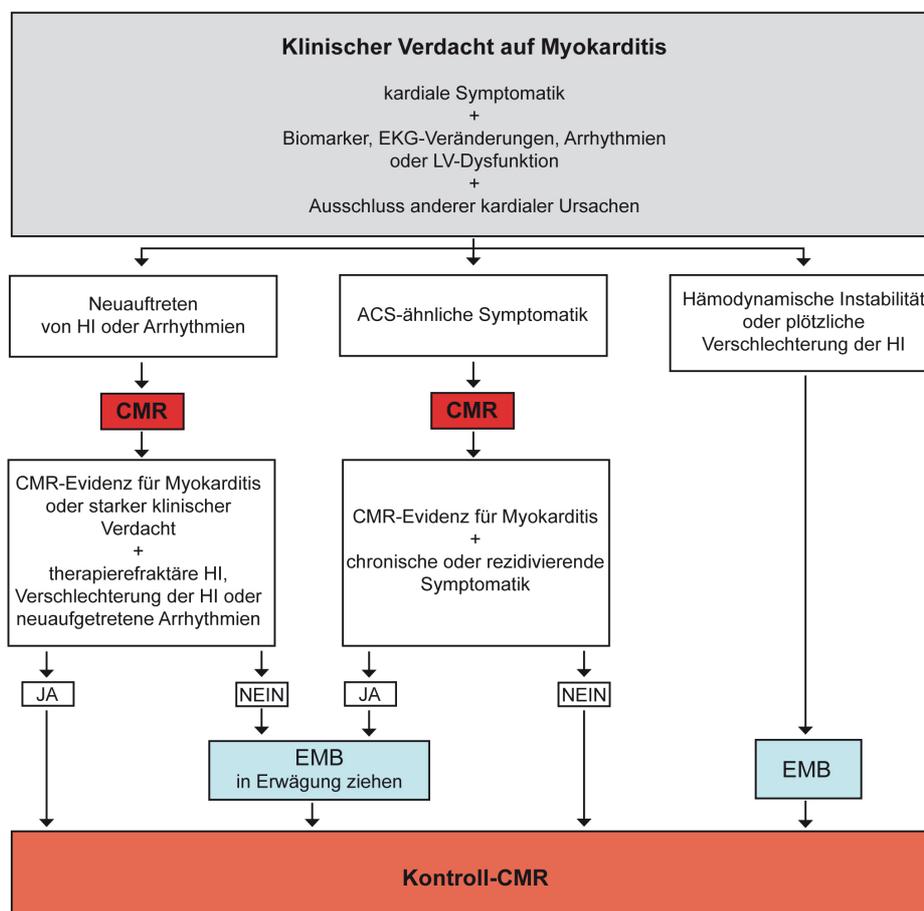
Untersucherabhängigkeit bei der Beurteilung der Biopsieproben, da die nichtzellulären entzündlichen Prozesse nicht erkannt werden können, limitiert. (Baughman 2006) Deshalb genießt die Immunhistochemie immer mehr Anerkennung in der Diagnostik der Myokarditis. (Kindermann, Barth et al. 2012) Auch molekularbiologische Analysen von viralem Genom haben den diagnostischen Wert der EMB deutlich erweitert und durch die EMB gewonnenes Gewebe sollte heute immer histologisch, immunhistochemisch und mittels viraler PCR (Herzgewebe und Blutprobe) untersucht werden. (Caforio, Pankuweit et al. 2013) Die Kosten, Verfügbarkeit und eingeschränkte Standardisierung der EMB stellen jedoch weiterhin Limitationen für den weitverbreiteten Einsatz der Immunhistologie und Virusgenomanalyse dar. (Friedrich, Sechtem et al. 2009)

### **1.3 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR)**

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (Cardiovascular magnetic resonance, CMR) ist zu einem wesentlichen nicht-invasiven und klinisch wertvollen Instrument für die Diagnostik der Myokarditis geworden. (Kindermann, Barth et al. 2012) Sowohl die CMR als auch die EMB können zur Diagnosestellung der Myokarditis, zur Risikoeinschätzung für weitere kardiale Ereignisse und zur Entscheidung über das Therapieregime beitragen. (**Abbildung 1**, (Sagar, Liu et al. 2012)) Wesentlicher Vorteil der CMR ist, dass sie zusätzlich zum präzisen Nachweis funktioneller und morphologischer Veränderungen auch Gewebepathologien nicht-invasiv nachweisen kann. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Diese können ansonsten nur mit strahlungsbehafteten, invasiven Verfahren gewonnen werden. (Hombach, Kelle et al. 2015)

Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) ist die Durchführung einer CMR bei asymptomatischen Patienten mit Verdacht auf Myokarditis sowie bei symptomatischen Patienten zur Diagnosestellung und Festlegung des Schweregrades der Erkrankung anhand morphologischer und

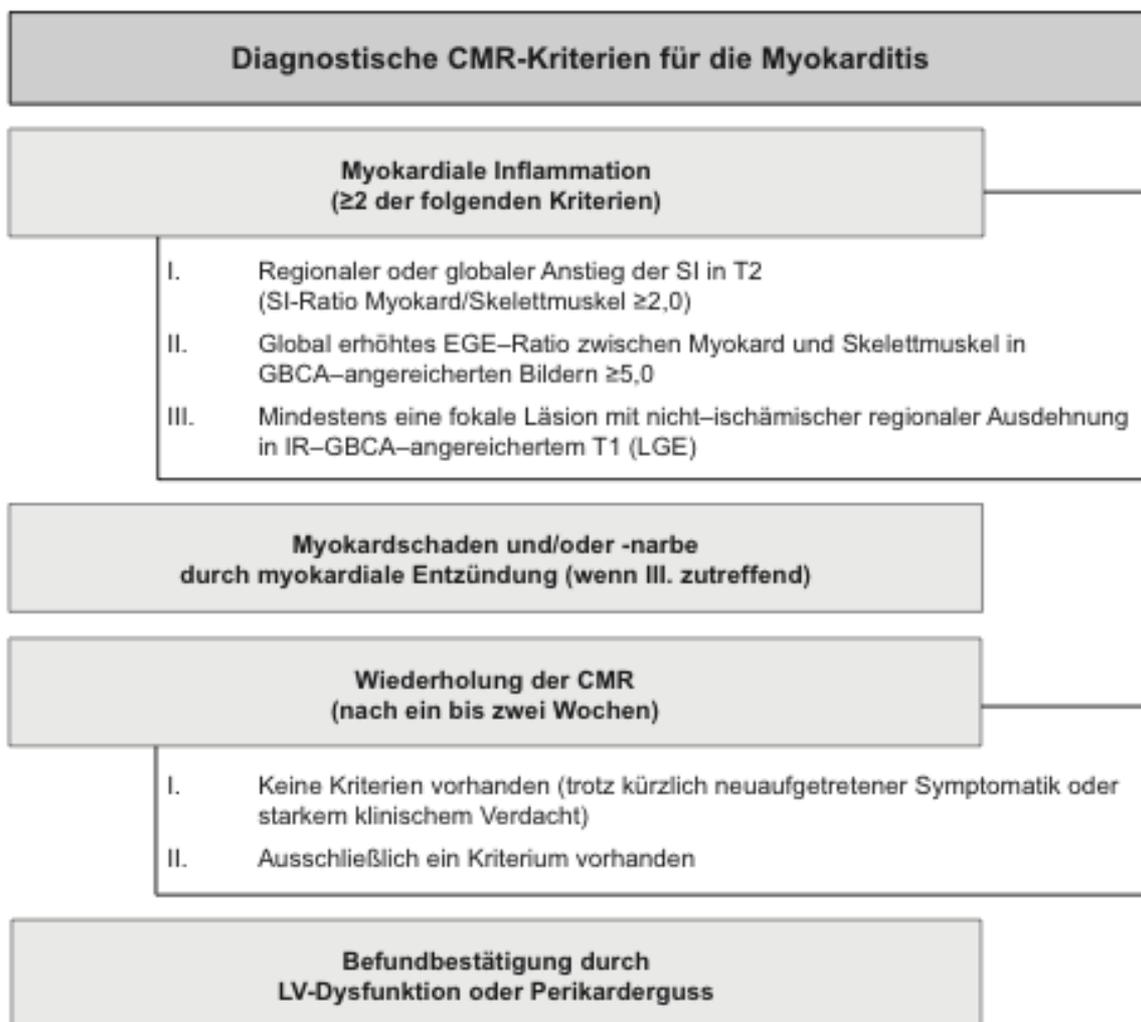
funktioneller Parameter, insbesondere aber auch anhand der fokalen T2-Signalintensität (SI) und Kontrastmittelaufnahme indiziert. (Achenbach, Barkhausen et al. 2013) Nach Ausschluss eines ACS ist die CMR die bildgebende Methode der ersten Wahl zum Nachweis oder Ausschluss einer Myokarditis als Differentialdiagnose des ACS. (Achenbach, Barkhausen et al. 2013) Darüber hinaus kann die CMR bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten nach Behandlung der Myokardierkrankung zur Verlaufskontrolle morphologischer und funktioneller Parameter eingesetzt werden. (Achenbach, Barkhausen et al. 2013)



**Abbildung 1: Möglicher diagnostischer Ansatz für den Einsatz der CMR und der EMB bei klinischem Verdacht auf Myokarditis.** EKG: Elektrokardiogramm, LV: linksventrikulär, HI: Herzinsuffizienz, ACS: Akutes Koronarsyndrom, CMR: Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, EMB: Endomyokardiale Biopsie. (modifiziert nach Biesbrook, Beek et al. 2015)

Es ist sinnvoll die CMR bei klinisch stabilen Patienten mit Verdacht auf Myokarditis frühzeitig und vor der EMB durchzuführen. (Caforio, Pankuweit et al. 2013) Bei Patienten in lebensbedrohlichen Zuständen, in denen eine EMB dringend indiziert ist, sollte allerdings zunächst auf die CMR – bis zur Stabilisierung und nach der EMB – verzichtet werden. (Cooper, Baughman et al. 2007) Veränderungen bei akuter Myokarditis scheinen gut in der CMR darstellbar zu sein, wohingegen sie bei chronischer Myokarditis weniger aussagekräftig zu sein scheint. (Lurz, Eitel et al. 2012)

Seit der ersten Beschreibung von T2-gewichteten CMR-Befunden bei Kindern mit Myokarditis (Gagliardi, Bevilacqua et al. 1991) und der ersten klinischen Studie mit Kontrastmittel unterstützter CMR 1998 (Friedrich, Strohm et al. 1998) wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die den diagnostischen Nutzen der CMR mit und ohne Kontrastmittelanreicherung bei Patienten mit Myokarditis untersucht haben. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Die Sensitivität und Spezifität der CMR bei der Diagnostik von akuter Myokarditis scheint jedoch zwischen den einzelnen benutzten Sequenzen stark zu variieren. (Sagar, Liu et al. 2012) Basierend auf präklinischen und klinischen Studien hat eine internationale Konsensusgruppe die sogenannten „Lake-Louise“-Kriterien (**Abbildung 2**) veröffentlicht, die detaillierte Empfehlungen für die Indikation, Durchführung und Auswertung der angemessenen CMR-Techniken für die nicht-invasive Diagnostik der Myokarditis beinhalten. Diese Kombination aus den empfohlenen Gewebemarkern zeigte bisher die beste Sensitivität (67%) und Spezifität (91%) für die Diagnosestellung der Myokarditis. (Friedrich, Sechtem et al. 2009)



**Abbildung 2: Diagnostische CMR-Kriterien.** SI: Signalintensität, EGE: Early Gadolinium Enhancement, GBCA: auf Gadolinium basiertes Kontrastmittel, IR: Inversion Recovery, LGE: Late Gadolinium Enhancement, LV: linksventrikulär. (modifiziert nach „Lake-Louise“-Konsensus Kriterien, Friedrich, Sechtem et al. 2009)

Wichtig ist, dass die Konsensus-Kriterien integrativ unter Einbeziehung von klinischen und weiteren diagnostischen Befunden betrachtet werden. (Hombach, Kelle et al. 2015)

### **1.3.1 Technische Grundlagen der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (CMR)**

Die Gewebecharakterisierung durch die CMR basiert auf dem grundsätzlichen Prinzip, dass sich verschiedene Gewebe aufgrund ihrer unterschiedlichen Eigenschaften in einem starken Magnetfeld voneinander differenzieren lassen. (Biesbroek, Beek et al. 2015) Mittels Interaktion von eingestrahelter Radiofrequenzenergie und Atomkernen werden Gewebekontraste erzeugt. (Schäfers, Flachskampf et al. 2008) Die im Gewebe enthaltenden elektrisch neutralen Wasserstoffatome ( $^1\text{H}$ ) enthalten ein positiv geladenes Proton sowie ein darum rotierendes negativ geladenes Elektron. (Rasche, Bunke et al. 2009) Das Proton besitzt einen konstanten Spin, also eine Drehung um seine eigene Achse. (Rasche, Bunke et al. 2009) Diese wird anhand der Anlage eines externen Magnetfeldes beeinflusst, so dass sie parallel zu diesem um die Feldrichtung präzediert. (Schäfers, Flachskampf et al. 2008) Daraufhin können mit Hilfe einer Einstrahlung von hochfrequenten Radiowellen die Kerne angeregt werden und deren Phasenlage synchronisiert werden, so dass ein Gesamtmagnetisierungsvektor, der von allen Spins gemeinsam gebildet wird, ausgelenkt wird, es zu einem in einer Spule messbaren Anstieg des magnetresonanztomographischen Signals kommt und dieses Signal anschließend wieder zerfällt. (Schäfers, Flachskampf et al. 2008) Diesen Vorgang nennt man die Relaxation. (Schäfers, Flachskampf et al. 2008) Dabei werden zwei voneinander unabhängige Mechanismen unterschieden, durch die es zur einer Signalabnahme sowie zur Reduktion der transversalen Magnetisierung kommt. (Weishaupt 2014) Die longitudinale Spin-Gitter-Relaxation mit der Zeitkonstante  $T_1$  stellt in Verbindung mit der Abgabe von Energie an die Umgebung die Längsmagnetisierung wieder her und ist abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfelds sowie der inneren Bewegung der Moleküle. (Weishaupt 2014) Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der transversalen Relaxation mit Zeitkonstante  $T_2/T_2^*$  nicht um eine Energieabgabe an die Umgebung. (Weishaupt 2014) Im Anschluss an die Anregung sind alle Spins phasenkohärent, befinden sich also allesamt in einer

Phase. (Rasche, Bunke et al. 2009) Dabei handelt es sich bei der Phase um den Winkel zwischen sagittaler Achse und dem Spin. (Rasche, Bunke et al. 2009) Durch schnell wechselnde lokale Magnetfeldveränderungen aufgrund benachbarter Spins, die jeweils wie kleine Magneten wirken, kommt es zu einem Energieaustausch der Spins untereinander und folglich zur Dephasierung. (Weishaupt 2014) Dabei handelt es sich um Spin-Spin-Wechselwirkungen, die mehr oder weniger unabhängig von der Stärke des Hauptmagnetfeldes sind, die sogenannte T2-Relaxation. (Weishaupt 2014) Zusätzlich kommt es aber auch durch lokale, konstante Inhomogenitäten des externen Magnetfeldes, beispielsweise Gewebegrenzflächen oder lokale Störungen, zu einem zusätzlichen Verlust der Phasenkohärenz der Spins. (Rasche, Bunke et al. 2009) Dabei zerfällt das Signal rascher und zwar mit der Zeitkonstante T2\*. (Weishaupt 2014) Der Gesamteffekt des Signalabfalles nach Anregung heißt auch „free induction decay“ (FID). (Weishaupt 2014) Um Signale räumlich einzuordnen werden für die Bilderzeugung neben dem statischen homogenen Magnetfeld variable Gradientenfelder eingesetzt. (Hombach 2006) Mittels Gradientenspulen können kurzfristige lineare Änderungen des Magnetfeldes entlang einer beliebigen Richtung generiert werden. (Hombach 2006) Unterschieden werden generell Anregungs- und Empfangsspulen. (Rasche, Bunke et al. 2009)

### **1.3.2 Kontraste**

Gewebekontraste werden mittels einer Kombination aus intrinsischen und extrinsischen Gewebeeigenschaften generiert. (Piechnik, Ferreira et al. 2010)

#### *Intrinsische Kontraste*

Die intrinsischen Kontraste basieren auf den unterschiedlichen gewebespezifischen T1- und T2-Relaxationskonstanten und auch auf der Protonendichte im Gewebe. (Rasche, Bunke et al. 2009) Die Repetitionszeit (TR) ist die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen derselben Schicht und beeinflusst im Wesentlichen die T1-Wichtung der erzeugten Bilder.

(Weishaupt 2014) Bei der T1-Wichtung erscheint Gewebe mit kurzer T1 bei kurzer TR durch eine schnellere Relaxation, vermehrt verfügbare Längsmagnetisierung bei der nächsten Anregung und somit stärkeres Signal heller. (Weishaupt 2014) Des Weiteren bestimmt die Echozeit (TE) den Einfluss von T2 auf den Bildkontrast, da T2 viel kürzer als T1 ist. (Weishaupt 2014) Liegt die TE im Bereich der vorkommenden T2-Zeiten, manifestieren sich die Unterschiede zwischen verschiedenen Geweben deutlich und Gewebe mit langem T2 erzeugt ein starkes Signal. (Weishaupt 2014) Zusammenfassend erscheint also in der T1-Wichtung Fett signalreich, also hell, und wässrige Flüssigkeit sowie Bindegewebe und Muskel signalarm, also dunkel. (Weishaupt 2014) In der T2-Wichtung erscheint Fett zwar auch hell, allerdings wässrige Flüssigkeit ebenso hell und Bindegewebe und Muskel dagegen dunkel. (Weishaupt 2014)

### Exogene Kontraste

Bildkontraste können mittels Einsatz von Gadolinium enthaltendem Kontrastmittel (GBCA) verstärkt werden. (Krishnamurthy, Cheong et al. 2014) Das GBCA beeinflusst indirekt über eine lokale Veränderung das Resonanzverhalten, indem ungepaarte Elektronenspins des GBCA mit dem Protonenspin des umliegenden Gewebes interagieren, so dass es primär zu einer Verkürzung von T1 mit simultaner Reduktion von T2 im Gewebe kommt. (Rasche, Bunke et al. 2009)

Niedermolekulare, ausschließlich extrazelluläre Kontrastmittel können die Gefäßwände aber nicht eine intakte Zellmembran überwinden. (White, Sado et al. 2012) Im Rahmen der Myokarditis verlieren geschädigte kardiale Muskelzellen ihre Membranintegrität, so dass das GBCA daher frei in die Zellen diffundieren kann. (Korkusuz, Esters et al. 2010) Deshalb kommt es in den entzündeten Arealen zu einer erhöhten Kontrastmittelaufnahme während der frühen vaskulären Phase, also in den ersten Minuten nach dem Kontrastmittelbolus. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Dieses „Early Gadolinium Enhancement“ (EGE) deutet auf reversible Schädigungen wie eine myokardiale

Hyperämie oder eine muskuläre Entzündung hin. (Friedrich, Sechtem et al. 2009)

Nach fünf bis 15 Minuten ist das Kontrastmittel weitestgehend aus dem normalen Myokard ausgewaschen, bleibt aber konzentriert in Bereichen irreversibler Schädigung. (Biesbroek, Beek et al. 2015) Es kommt in früheren Stadien der Nekrose aufgrund einer akuten Schädigung der Zellmembran zu einem Eintritt von Gadolinium in die Zellen. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Nach der Entzündungsabheilung ersetzt daraufhin ein Netz aus Fibrozyten mit großer interstitieller Komponente das vorherige funktionsfähige Gewebe, so dass in diesem Stadium das Verteilungsvolumen von Gadolinium in die Extrazellulärmatrix während der Auswaschperiode steigt. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Folglich kann die späte Narbe der entzündlichen Gewebeschädigung im „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE) beobachtet werden. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Ein spezieller Inversionspuls wird beim LGE eingesetzt, der das Antwortsignal von normalem Myokard vermindert und Areale mit erhöhter Akkumulation von Gadolinium als helle Regionen hervorhebt. (Friedrich, Sechtem et al. 2009)

Eine lokale Kontrastmittelanreicherung ist allerdings nicht spezifisch für die Myokarditis und kann auch bei ischämischen Herzerkrankungen und anderen nicht-ischämischen Kardiomyopathien auftreten. (Biesbroek, Beek et al. 2015) Trotzdem scheinen Kontrastmittelanreicherungen in subepikardialen und mittleren myokardialen Regionen für eine Fibrose oder Nekrose im Rahmen einer Myokarditis zu sprechen. (Biesbroek, Beek et al. 2015) Zu beachten ist allerdings, dass auch eine multifokale oder diffuse Verbreitung des LGE auftreten kann. (Friedrich, Sechtem et al. 2009)

### **1.3.3 Besonderheiten der CMR**

Die CMR muss durch die Bewegungen des Herzens selbst und die Atmung besondere Anforderungen erfüllen. Die Messzeiten sollten möglichst kurz gehalten werden, um Bewegungsartefakte aufgrund der raschen Bewegung des

Herzmuskels zu vermeiden. (Nanz 2014) Für eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung wird eine Segmentierung in der CMR angewandt. (Nanz 2014) Dabei wird die Aufnahme eines Einzelbildes EKG-getriggert auf mehrere Herzschläge verteilt, so dass die Messzeit pro individuellem Herzschlag verkürzt und die Bildauflösung folglich verbessert werden kann. (Nanz 2014) Da es bei ausgedehnter Datenakquisition allerdings zu stärkeren atmungsabhängigen Bewegungsartefakten kommt, werden die Aufnahmen in der Regel in Atemanhaltetechnik durchgeführt. (Nanz 2014)

Artefakte durch langsam fließendes Blut können zu einer gesteigerten SI führen. (Eitel, Thiele et al. 2014) Der Black-Blood- (BB-) Puls wird eingesetzt, um Myokard zuverlässig von langsam fließendem Blut zu unterscheiden. (Nanz 2014) Dabei werden zwei 180°-Pulse in Folge abgegeben, so dass die Messung der kontrastrelevanten Messwerte zum Zeitpunkt der Blutsignalunterdrückung erfolgt. (Hombach 2006)

Zur funktionellen Beurteilung des Herzens und Darstellung mehrerer Herzphasen wird der CINE-Modus des CMR eingesetzt. (Rasche, Bunke et al. 2009) Hierbei werden über mehrere Phasen des kardialen Zyklus Aufnahmen durchgeführt, so dass daraus ein bewegtes Bild der Herzbewegung während einer gesamten Herzschleife resultiert. (Nanz 2014)

#### **1.3.4 Pulssequenzen**

Pulssequenzen sind bestimmte Kombinationen aus Radiofrequenzpulsen und magnetischen Gradientenfeldumschaltungen, die zur Bildgebung eingesetzt werden. (Schäfers, Flachskampf et al. 2008)

##### **1.3.4.1 Spinecho-Sequenzen**

Die durch statische Inhomogenitäten des Magnetfeldes erzeugte Phaseninkohärenz, wie bei dem FID, können mit Hilfe einer Spinecho- (SE-) Sequenz eliminiert werden. (Hombach 2006) Mittels eines Inversionspulses von 180° wird eine Invertierung der Phase des Spins auf dem Dephasierungsfächer

und somit die Invertierung des Dephasierungsprozesses erreicht. (Hombach 2006) Dabei wird der Inversionspuls zur Hälfte der TE appliziert, der Zeit zwischen normalem 90°-Puls und Maximum des Spinechosignals. (Hombach 2006) Die SE-Sequenz bietet eine sehr gute Bildqualität mit T1- und T2-Wichtungen, benötigt allerdings lange TR, welches sich negativ auf die Bildgebung bei Bewegungen, zum Beispiel des Herzens, auswirkt. (Rasche, Bunke et al. 2009)

#### Short-Time-Inversion-Recovery-Sequenz

Die Short-Time-Inversion-Recovery- (STIR-) Sequenz ist eine SE-Sequenz, bei der nach dem 180°-Puls eine Inversionszeit folgt, also eine Pause von wenigen hundert Millisekunden. (Weishaupt 2014) Durch die genaue Zeitwahl dieser Pause, wird das Signal von Fett zuverlässig unterdrückt. (Weishaupt 2014) Die STIR-Sequenz wird häufig mit dem BB- Puls kombiniert und mit Hilfe der T2-Wichtung zur Ödemdarstellung eingesetzt. (Dymarkowski, Bogaert et al. 2005, Dymarkowski and Bosmans 2005)

#### **1.3.4.2 Gradientenecho-Sequenzen**

Bei den Gradientenecho- (GRE-) Sequenzen werden Gradientenspulen anstatt wiederholter Hochfrequenzimpulse zur Erzeugung der Echos verwendet. (Nanz 2014) Die Gradientenechosequenzen erlauben kurze TRs und folglich kurze Messzeiten. (Rasche, Bunke et al. 2009)

#### Steady-State-Free-Precession-Sequenz

Die Steady-State-Free-Precession- (SSFP-) Sequenz ist eine Sonderform der GRE-Pulssequenzen. (Rasche, Bunke et al. 2009) Bei dieser Technik setzt sich das Signal aus einer Kombination aus Längs- und Quermagnetisierung zusammen. (Nanz 2014) Der Kontrast wird umgekehrt proportional zu dem Quotienten aus T2 und T1 generiert. (Rasche, Bunke et al. 2009) Mittels besonders kurzer TR-Zeiten wird ein größeres Blutsignal, selbst bei einer langsamen Flussgeschwindigkeit, eine schnelle Abbildung des Bluts in den

Herzkammern und folglich eine gute Kontrastierung zum Herzmuskel erreicht. (Nanz 2014)

### **1.3.5 Standardisiertes CMR-Protokoll**

Getreu den aktuellen Leitlinien der DGK erfolgt der Ablauf einer CMR bei Verdacht auf Myokarditis einem standardisierten Protokoll, welches sich an den „Lake-Louise“-Konsensus-Kriterien orientiert. (Eitel, Thiele et al. 2014)

Nach Darstellung der Anatomie und Identifikation der Herzachsen anhand von Suchschichten folgen zur Beurteilung der LV Funktion Aufnahmen in CINE-SSFP-Sequenz in Zwei- und Vierkammerblick sowie in Kurzachsen-Orientierung. (Eitel, Thiele et al. 2014) Zusätzlich kann hierbei, falls vorhanden, regionale Ausbreitung, Ausmaß und hämodynamische Signifikanz eines Perikardergusses beurteilt werden. (Friedrich, Sechtem et al. 2009)

Zur Darstellung von myokardialem Ödem werden Aufnahmen in flüssigkeitssensitiver T2-STIR-Sequenz herangezogen. (Eitel, Thiele et al. 2014) Hierbei wird eine Normalisierung der Signalintensität, die sogenannte Errechnung des Ödem-Ratio (ER) mit Skelettmuskel als Referenz durchgeführt. (Abdel-Aty, Boye et al. 2005) Ein ER  $\geq 2,0$  gilt als pathologisch. (Abdel-Aty, Boye et al. 2005)

Anschließend folgen Aufnahmen in T1-SE-Sequenz kurz vor und nach der Kontrastmittelgabe. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Anreicherungen in der frühen Auswaschperiode entsprechen dabei EGE und folglich spricht dies für eine Hyperämie aufgrund eines entzündlichen Kapillarlecks. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Auch hier bei der EGE sollte eine Normalisierung mit Skelettmuskel erfolgen. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Anschließend werden Aufnahmen in T1-GRE-Sequenz mit Inversionspuls vor, kurz und 10 Minuten nach einer GBCA-Gabe durchgeführt. (Eitel, Thiele et al. 2014) Die Inversionszeit (TI), also die Zeit zwischen Inversionspuls und Datenaufnahme, wird dabei so gewählt, dass Signale der vitalen Myokardbereiche unterdrückt

und Areale mit erhöhter GBCA-Anreicherung hervorgehoben werden. (Nanz 2014) Späte Anreicherungen von GBCA, das LGE, entsprechen irreversiblen Myokardschädigungen, beispielsweise einer Nekrose oder Fibrose. (Friedrich, Sechtem et al. 2009)

### **1.3.6 Limitationen der Standard-CMR**

Die Standard-CMR-Parameter weisen Limitationen auf. (Giri, Chung et al. 2009) Vor allem bei der Quantifizierung von diffus-globalen Veränderungen sind sie technisch eingeschränkt und erlauben nur qualitative oder semi-quantitative Analysen. (Roller, Harth et al. 2015) Außerdem besteht eine geringe Reproduzierbarkeit der CMR-Befunde, so dass es zu stark variablen Befunden kommen kann. (Abdel-Aty, Boye et al. 2005) Typische Probleme sind SI-Variabilitäten durch den Einsatz der Spulenarrays, Missinterpretationen durch Artefakte in T2 aufgrund von langsam fließendem Blut im subendokardialen Myokard sowie subjektive Unterschiede in der Bildinterpretation. (Giri, Chung et al. 2009) Vor allem bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen und Schwierigkeiten, den Atem anzuhalten, treten häufig Bewegungsartefakte auf. (Thavendiranathan, Walls et al. 2012) Durch spezifische Faktoren, wie der GBCA-Dosis, unterschiedliche glomeruläre Filtrationsrate (GFR), das extravaskuläre Volumen und patientenspezifische Verzögerungszeit ist zudem die interindividuelle Vergleichbarkeit eingeschränkt. (Gai, Turkbey et al. 2011)

Neben der möglicherweise eingeschränkten Fähigkeit, milde Beteiligungen der Myokarditis zu identifizieren (Thavendiranathan, Walls et al. 2012), besteht vor allem eine limitierte Beurteilbarkeit von globalen, diffusen Prozessen der Myokarditis. (Kim, Wu et al. 2000) Da hierfür normales Myokard als Referenzwert benötigt wird, welches bei einer häufig diffusen Erkrankung wie der Myokarditis nicht immer zur Verfügung steht, ist nur eine begrenzte Aussage über das Ausmaß der myokardialen Schädigung möglich. (Kim, Wu et al. 2000)

### **1.3.7 Parametrische CMR-Methoden**

Ein neuerer Ansatz der nicht-invasiven Diagnostik bei Verdacht auf Myokarditis, der die Limitationen der konventionellen CMR-Kriterien vermutlich überwinden kann, ist der Einsatz des T1- und T2-Mappings. (Salerno and Kramer 2013) Anstatt der Messung von relativen Veränderungen wird eine Charakterisierung des Myokards durch die direkte Quantifizierung der Signalintensität möglich. (Jeuthe, Wassilew et al. 2016) Deshalb erlauben diese neueren Ansätze im Gegensatz zu den konventionellen, semiquantitativen Methoden die quantitative Erfassung von sowohl fokalen als auch diffusen Myokardschäden unabhängig von der kardialen Funktion und dem Erkrankungsstadium. (Moon, Messroghli et al. 2013) Eine erhöhte Reproduzierbarkeit wird gewährleistet, die Abhängigkeiten von „normalen“ Referenzgeweben fallen weg, (Messroghli 2011) und auch subtile Veränderungen des Myokards können nachgewiesen werden. (Ferreira, Piechnik et al. 2014)

#### **1.3.7.1 T2-Mapping**

Bei der T2-Mapping-Technik kommen T2 gewichtete SSFP-Sequenzen zum Einsatz. (Giri, Chung et al. 2009) Das T2-Mapping gewährleistet eine erhöhte Genauigkeit in der Erfassung und die Quantifizierung von myokardialem Ödem. (Salerno and Kramer 2013). Neben der Darstellung von lokaler kann auch eine diffuse Verbreitung myokardialer Entzündung dargestellt werden. (Thavendiranathan, Walls et al. 2012)

#### **1.3.7.2 T1-Mapping**

Das T1-Mapping erfolgt z.B. mithilfe der modifizierten Look-Locker- (MOLLI-) SSFP-Sequenz vor und nach der GBCA-Gabe. (Bohnen, Radunski et al. 2015) Bei der Look-Locker- (LL-) Technik wird eine Serie von Aufnahmen mit unterschiedlichen TIs gemessen. Aus dieser Serie von unterschiedlichen T1-gewichteten Bildern wird dann die T1-Relaxationskurve nachvollzogen und letztlich die T1-Zeit errechnet. (Messroghli, Radjenovic et al. 2004) Durch eine Modifikation der ursprünglichen Sequenz wird eine selektive Datenakquisition

zu bestimmen Zeiten des Herzzyklus über mehrere Herzschläge verteilt und die Daten von mehreren LL-Aufnahmen in einem Datensatz zusammengeführt. (Messroghli, Radjenovic et al. 2004) Hierdurch können die Aufnahmen während einer einzigen Atemhaltezeit durchgeführt werden. (Fontana, White et al. 2013) Erhöhte Werte des T1-Mappings im Rahmen der Myokarditis weisen unter anderem auf einen erhöhten Wassergehalt bei Ödembildung und Entzündung aber auch auf Fibrose und Myozytennekrose hin. (Luetkens, Doerner et al. 2014) T1-Mapping bietet eine gute interindividuelle Vergleichbarkeit, vor allem auch ohne Einsatz von Kontrastmittel (Piechnik, Ferreira et al. 2010), so dass auch Patienten mit entsprechender Kontraindikation nicht von der Untersuchung ausgeschlossen werden müssen. (Moon, Messroghli et al. 2013)

### **1.3.7.3 Myokardiales Extrazelluläresvolumen (EZV)**

Die Werte des T1-Mappings nach Kontrastmittelgabe werden nicht nur durch die lokale Kontrastmittelkonzentration, sondern auch durch Nierenfunktion, Gadoliniumdosis, Zeitverzögerung nach Kontrastmittelgabe und Hämatokrit (HKT) beeinflusst. (Ugander, Oki et al. 2012) Über das Verteilungsvolumen des extrazellulären Kontrastmittels lässt sich jedoch das myokardiale Extrazellulärvolumen (EZV) zur besseren Vergleichbarkeit berechnen. (Kellman, Wilson et al. 2012) Es kann mittels Messung des HKTs und der T1-Werte vor und nach Kontrastmittelgabe quantifiziert werden. (Schelbert, Testa et al. 2011) Dadurch können die Anteile der Volumenfraktion der zellulären und interstitiellen Komponenten bestimmt werden. (Moon, Messroghli et al. 2013)

## **1.4 Prognose der Myokarditis**

Es gibt bisher keine etablierten Kriterien im Rahmen der Myokarditis, die vorhersagen können, ob die ventrikuläre Funktion des Patienten sich erholen wird oder in welchen Fällen es zu einer Verschlechterung mit Entwicklung einer DCM kommt. (Sagar, Liu et al. 2012) Die kurzfristige Prognose der akuten Myokarditis ist im Allgemeinen gut, allerdings variiert sie sehr je nach Ursache und kann nach initial guter Rekonvaleszenz unter Umständen – zum Teil Jahre

später – zu einer Verschlechterung bis hin zur DCM und plötzlichem Herztod führen. (Sagar, Liu et al. 2012) Die meisten Fälle der Myokarditis verlaufen milde mit nur leichter kardialer Dysfunktion. (D'Ambrosio, Patti et al. 2001) Bei diesen Patienten heilt die Myokarditis in etwa 50% der Fälle spontan in den ersten zwei bis vier Wochen ohne spezifische Therapie aus, wohingegen es bei etwa 25% zu einer persistierenden kardialen Dysfunktion und bei 12 – 25% zu einer akuten Verschlechterung mit entweder Versterben oder einer Progression bis hin zur DCM mit der Notwendigkeit einer Herztransplantation kommt. (Caforio, Pankuweit et al. 2013) Laut Kindermann et al. 2012 haben Patienten mit fulminanter viraler Myokarditis und hämodynamischen Einschränkungen bei der Vorstellung eine gute Langzeitprognose und eine Chance, vollständig folgenlos zu genesen. (Kindermann, Barth et al. 2012) Bei Patienten mit kardialer Sarkoidose oder Riesenzellmyokarditis hängt die Prognose wahrscheinlich von einer frühzeitigen Behandlung (immunsuppressiv oder Herztransplantation) ab. (Kindermann, Barth et al. 2012) Die Myokarditis ist eine der weltweit wichtigsten Ursachen für die DCM, welche zur Zeit die häufigste Ursache für eine Herztransplantation ist. (Kindermann, Barth et al. 2012)

Bisher scheint eine Kombination aus klinischer Präsentation, verschiedenen klinischen Parametern und EMB-Befund die größte Aussagekraft über die Prognose der Myokarditis zu haben. (Kindermann, Barth et al. 2012) Bei Patienten mit akuter Myokarditis scheinen eine biventrikuläre Dysfunktion, eine lange Symptombdauer und eine NYHA-Klasse  $\geq$  II Hauptprädiktoren für einen schlechten Verlauf zu sein. (Caforio, Calabrese et al. 2007) Auch die Serumkonzentration von Troponin I und T zeigte sich häufiger prognostisch aussagekräftig. (Kindermann, Barth et al. 2012) Es wurde über die prognostische Rolle der EKG-Parameter berichtet. (Kindermann, Barth et al. 2012) Eine verlängerte QTc-Zeit sowie verbreitete und abnormale QRS-Komplexe und ektope ventrikuläre elektrische Aktivität konnten in diesem Rahmen mit einer schlechter Prognose assoziiert werden. (Kindermann, Barth et al. 2012) Zusätzlich scheinen auch echokardiographisch nachgewiesene neu

aufgetretene regionale oder globale Wandbewegungsstörungen, die nicht durch eine stenosierende koronare Herzerkrankung bedingt sind, für eine schlechte Prognose zu sprechen. (Skouri, Dec et al. 2006) Darüberhinaus scheint eine Viruspersistenz bei viraler Myokarditis trotz Ausheilung der myokardialen Entzündung prognostisch ausschlaggebend zu sein. (Baccouche, Mahrholdt et al. 2009) Zusätzlich berichteten Magnani et al., dass ein erhöhter pulmonalarterieller Druck sowie spezifische histopathologische Formen, darunter die lymphozytäre, granulomatöse und Riesenzellmyokarditis, eine erhöhte Mortalität vorhersagen können. (Magnani, Danik et al. 2006) Trotzdem werden alle Parameter weiterhin unter den Experten kontrovers diskutiert (Sanguineti, Garot et al. 2015) und scheinen keine zufriedenstellende, spezifische Aussagekraft hinsichtlich Prognose der Myokarditis zu zeigen. (Friedrich, Sechtem et al. 2009)

#### **1.4.1 CMR und Prognose**

Fortgeschrittene diagnostische Methoden wie die CMR oder die EMB inklusive Immunhistochemie scheinen prognostisch hilfreich zu sein. (Mahrholdt, Goedecke et al. 2004) Allerdings gab es bisher nur wenig Daten über den prognostischen Wert der CMR-Befunde im Rahmen der Myokarditis (Caforio, Pankuweit et al. 2013).

Von allen CMR-Parametern scheint die Präsenz von LGE der aussagekräftigste hinsichtlich der Prognose der Myokarditis zu sein. (Grün, Schumm et al. 2012) Zusätzlich wurde auch berichtet, dass ein erhöhtes myokardiales EGE zur Einschätzung der Erholung der LV Funktion bei Patienten mit akuten Kardiomyopathien helfen könne. (McLellan, McKenzie et al. 2012)

Da die derzeitigen standardmäßigen CMR-Parameter einer Vielzahl von Limitationen unterliegen, (Giri, Chung et al. 2009) wird durch den Einsatz von parametrischen CMR-Techniken versucht, diese zu umgehen und den diagnostischen Wert der CMR zu verbessern. (Radunski, Lund et al. 2014) Diese neueren quantitativen Techniken könnten helfen, auch die Prognose

besser einschätzen zu können. (Roller, Harth et al. 2015) In dieser Hinsicht berichteten Wong, Piehler et al., dass das EZV eine prognostisch ähnlich starke Aussagekraft habe, wie die linksventrikuläre Funktion. (Wong, Piehler et al. 2012)

Darüberhinaus empfiehlt auch die DGK in ihren Leitlinien, die CMR zur Verlaufskontrolle einzusetzen, um bei sowohl asymptomatischen als auch symptomatischen Patienten nach Behandlung der Myokarderkrankung morphologische und funktionelle Parameter einzuschätzen. (Wu, Weiss et al. 2008, Achenbach, Barkhausen et al. 2013) Dabei sollen vor allem Funktionsparameter und die Kontrastmittelaufnahme einen voraussagenden Wert haben. (Wu, Weiss et al. 2008, Achenbach, Barkhausen et al. 2013)

## **1.5 Fragestellung**

Die vorliegende Studie untersucht den prognostischen Wert der kardialen Magnetresonanztomographie bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis.

Das primäre Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob mittels CMR eine Aussage über den klinischen Verlauf im Hinblick auf eine Herzinsuffizienz möglich ist. Verglichen wurden daher klinische und CMR-Befunde bei Erstmanifestation der Erkrankung mit dem späteren kardialen Status, der mit einem standardisierten Fragebogen erfasst wurde.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Patientenauswahl

Für diese Studie wurden 117 konsekutive Patienten retrospektiv für eine schriftliche und/oder telefonische Verlaufskontrolle kontaktiert, die sich mit Verdacht auf Myokarditis im Universitären Herzzentrum Hamburg-Eppendorf vorgestellt haben und bei denen in diesem Zusammenhang aus klinischer Indikation bei Verdacht Myokarditis eine CMR durchgeführt wurde. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt und alle Patienten haben ihre Einwilligung für diese Datenanalyse schriftlich gegeben.

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

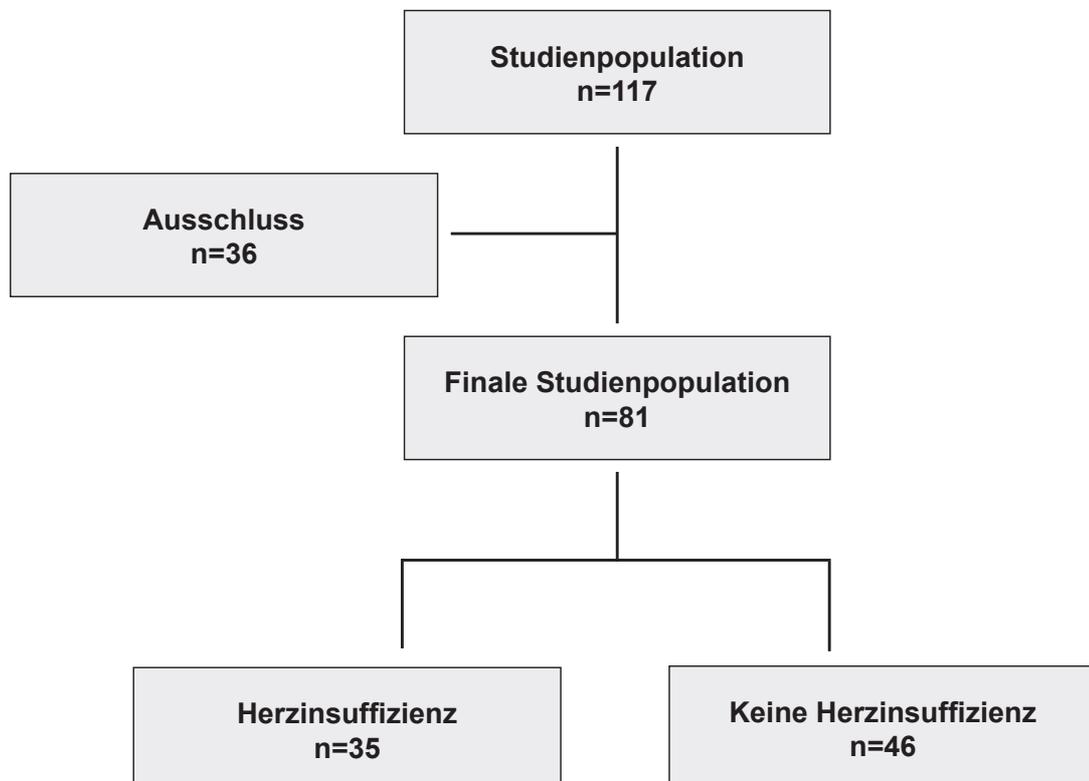


Abbildung 3: Studienpopulation inklusive Ein- und Ausschluss

Von einer Gesamtstudienpopulation mit 117 Patienten wurden 81(69%) Patienten in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren ein klinischer Verdacht auf Myokarditis, ein in diesem Rahmen durchgeführtes CMR und eine vollständige Verlaufskontrolle in telefonischer und schriftlicher Form. Bei 36(31%) Patienten erfolgte der Ausschluss aus der Studie aufgrund fehlender oder nicht-vollständiger Daten (siehe **Abbildung 3**).

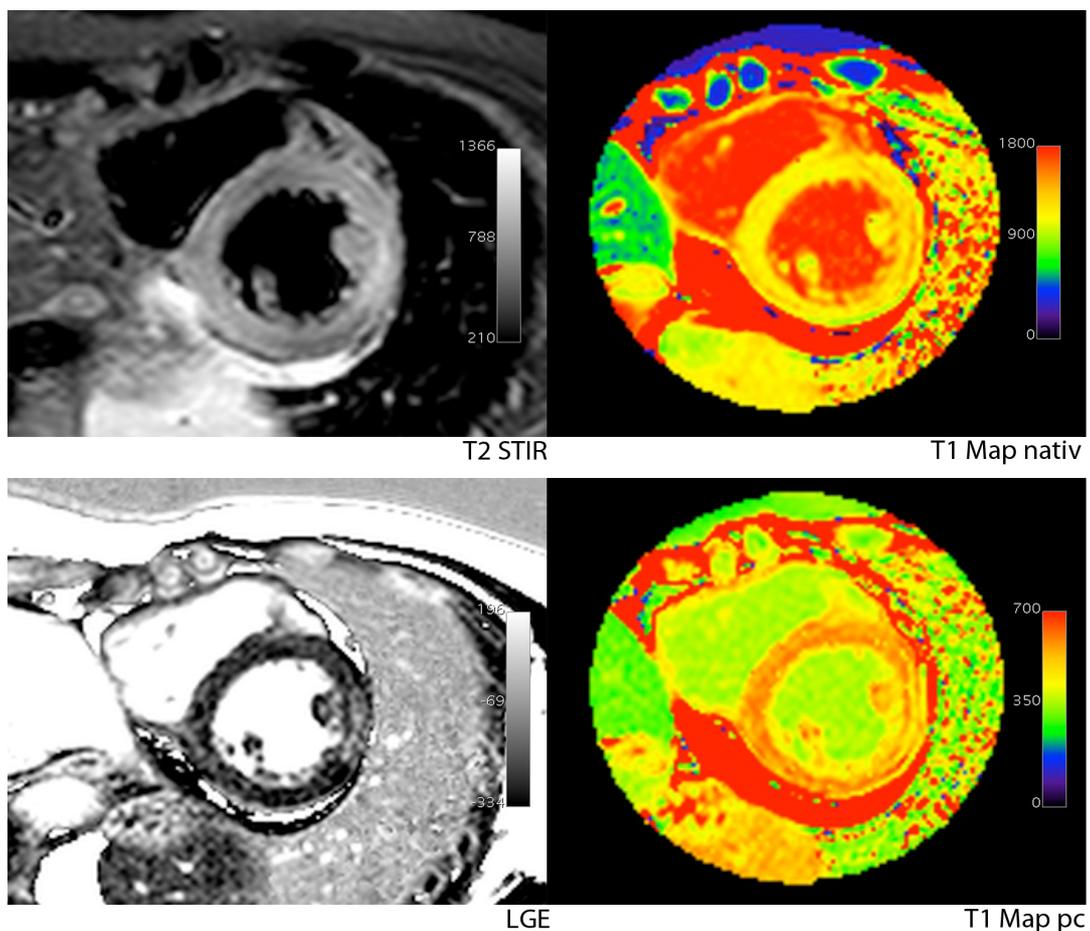
## 2.2 Untersuchungsprotokoll

### 2.2.1 CMR-Protokoll

Die Untersuchung erfolgte mittels eines 1,5-Tesla-Tomographen (Achieva, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) mit einer aus vier Elementen bestehenden Phased-Array-Oberflächenspule im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Sie erfolgte in Rückenlage und unter ständiger Monitoring der Vitalparameter inklusive EKG, Blutdruck, Atmung und O<sub>2</sub>-Sättigung, unter Patientenkommunikation sowie ständiger Reanimationsbereitschaft. Um Bewegungsartefakten vorzubeugen und somit eine suffiziente Beurteilung des Myokards zu beurteilen, wurden die Bildaufnahmen EKG-getriggert während des Anhaltens des Atems durchgeführt. Die Patienten erhielten während der Untersuchung intravenös einen Bolus von 0,075mmol/kg Gadobenat-Dimeglumin in einer Flussrate von 2,5ml/s.

Das CMR-Protokoll enthielt SSFP-Cine-CMR (Voxelgröße=1,36x1,36x6mm<sup>3</sup>, TE=1,67ms, TR=3,34ms, Flipwinkel=60° (parallele Aufnahmetechnik= Sensitivity-Encoded(SENSE)), BB-T2-STIR-Ödem-CMR (Voxelgröße= 1,36x1,36x10mm<sup>3</sup>, TE=90ms, 25 Echos, TR=1600ms, Flipwinkel=90°), T1-SE-EGE-CMR (Voxelgröße=1,33x1,33x10mm<sup>3</sup>, TE=20ms, TR=800ms) vor und unmittelbar nach Kontrastmittelgabe, T2-Mapping vor der Kontrastmittelgabe auf drei repräsentativen enddiastolischen LV-Kurzachsen mittels eines BB-GraSE-Sequenz (Voxelgröße=1,05x1,05x10mm<sup>3</sup>, neun Echos mit effektiven TEs zwischen 12,5 und 62,4ms, TR=1600ms, Navigator-Gating), T1-Mapping

erfolgte in SSFP-MOLLI-Sequenz mit einem 3(3)5-Schema auf drei repräsentativen LV-Kurzachsenpositionen vor und 15 Minuten nach der Kontrastmittelgabe (Voxelgröße=1,19x1,19x10mm<sup>3</sup>, TE=1,59ms, TR=3,17ms, Flipwinkel=35°, SENSE Faktor=2, lineare Phasenverschlüsselung, 10 Anlaufzyklen, effektive TI zwischen 188 und 3382ms) sowie phasensensitive IR-LGE-CMR (Voxelgröße=0,94x0,94x8mm<sup>3</sup>, TE=2,53ms, TR=5,21ms, Flipwinkel=15°). (Bohnen, Radunski et al. 2015)



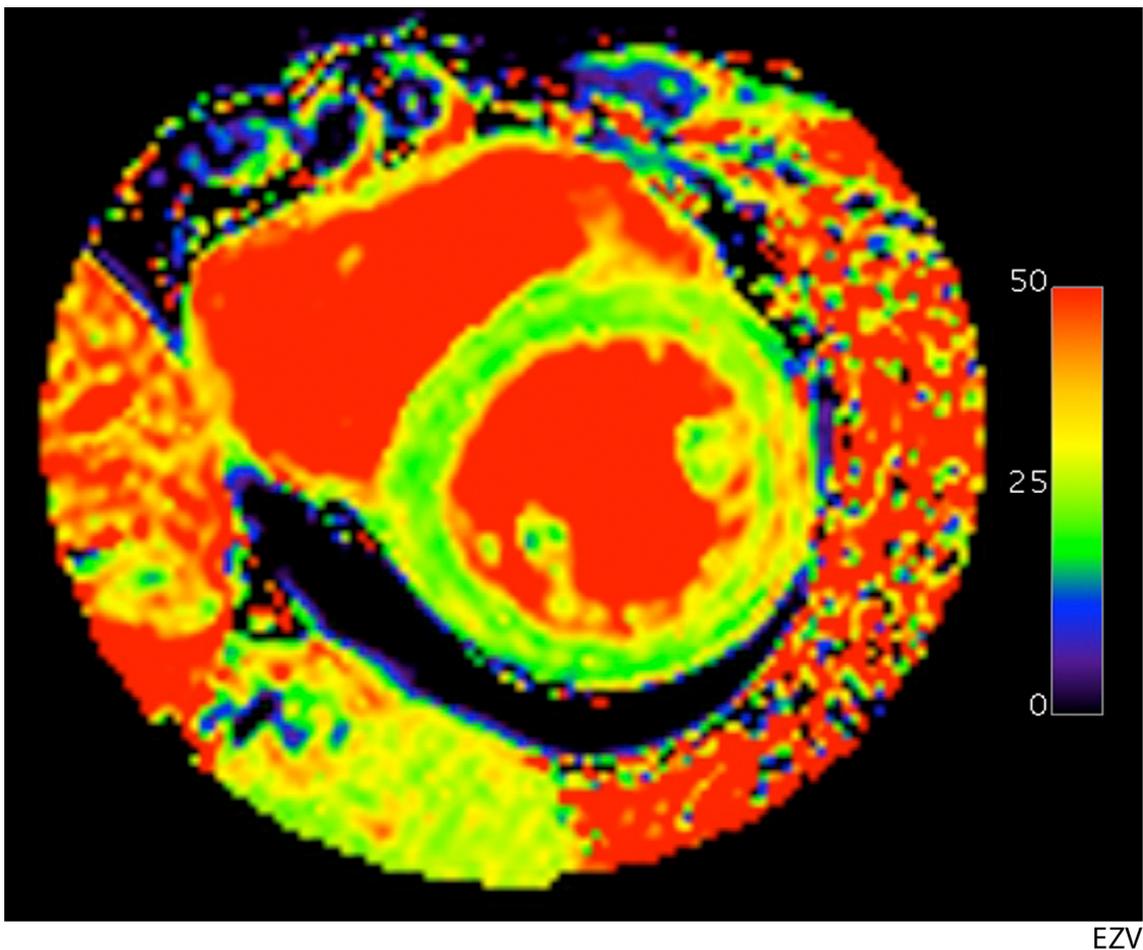
**Abbildung 4: Beispiel eines typischen CMR-Befunds bei einem Patienten mit aktiver Myokarditis** (BB-T2-STIR mit regionalem Ödem, LGE diffuser Kontrastmittelanreicherung im lateralen Wandbereich als Zeichen einer Nekrose, T1 Map nativ mit regionalem Signalanstieg und T1 Map pc (nach Kontrastmittelgabe) mit regionalem Signalabfall im lateralen, LV-Wandbereich).

### 2.2.2 CMR-Datenanalyse

Die enddiastolischen und -systolischen linksventrikuläre Volumina, das linksventrikuläre Schlagvolumen (LVSV) sowie die LVEF wurden in den Kurzachsenaufnahmen der Cine-CMR mittels einer kommerziellen Software (ViewForum workstation R5.1, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) ermittelt. Für die Beurteilung der myokardialen Entzündung wurde auf den T2 Aufnahmen das T2 SI-Ratio berechnet, indem die SI des Myokards durch die SI des Skelettmuskels geteilt wurde. Myokardiales Ödem wurde definiert als ein SI-Ratio zwischen Myokard und Skelettmuskel  $\geq 2,0$ . (Abdel-Aty, Boye et al. 2005) Auch für Bestimmung des „Early-Enhancements“ wurde die myokardiale SI auf den T1-SE-Aufnahmen vor und nach der Kontrastmittelgabe in Relation zu dem Skelettmuskel gesetzt. (Friedrich, Sechtem et al. 2009) Die qualitative Beurteilung der Anwesenheit und Verteilung von nicht-ischämischen LGE Läsionen erfolgte in Übereinstimmung zweier erfahrener Untersucher (PD Dr. med. Kai Müllerleile, Dr. med. Radunski). Mittels eines Plug-Ins für die OsiriX™ Software (Pixmeo, Bernex, Schweiz) wurden Abbildungen von T1-Maps vor und nach Kontrastmittelgabe sowie T2-Maps und des EZVs generiert und jeweils die Mittelwerte der myokardialen Globalwerte von drei Kurzachsenbildern (Basis, Zentrum, Apex) berechnet. Epi- und endokardiale Konturen wurden hierbei ebenfalls manuell definiert, auf die gesamte Bildfolge übertragen und schließlich in den einzelnen Bildern jeweils wiederum manuell zum Beispiel an Atmungsartefakte angepasst. Für die Messung der T1-Maps und des EZVs wurden zusätzlich auch Blood-Pool-Messungen vor und nach der Kontrastmittelgabe durchgeführt. Das globale myokardiale EZV wurde auf den EZV Maps gemessen, die mittels der etablierten Gleichung ermittelt wurden.

$$EZV = (1 - HKT) * (\Delta R1)_{Myokard} / (\Delta R1)_{Blut}$$

R1 ist in dieser Formel als  $1/T1$  und  $\Delta$  als die Differenz zwischen vor und nach Kontrastmittelwerten von R1. (Arheden, Saeed et al. 1999) Der HKT wurde am Tag der Untersuchung aus venösem Blut ermittelt.



**Abbildung 5: Extrazellulärvolumen** (Ausdehnung des EZV bei Patienten mit aktiver Myokarditis.)

### 2.2.3 Verlaufskontrolle

Die Verlaufskontrolle erfolgte sowohl telefonisch als auch schriftlich im Mittel  $373 \pm 220$  Tage nach Erstvorstellung. Die Verlaufskontrolle erfolgte mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens. Hierbei wurde speziell nach aktuellen Beschwerden und einer möglichen weiteren stationären Behandlung sowie nach einer Implantation eines Defibrillators gefragt. Außerdem beinhaltete der Fragebogen auch die Erfassung der primären Endpunkte Vorliegen einer Herzinsuffizienz, Herztransplantation und Tod.

Folgende Fragen enthielt die schriftliche Verlaufskontrolle:

1) Wurde bei Ihnen die Diagnose einer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) gestellt?

- Nein
- Ja

2) Besteht bei Ihnen Luftnot unter körperlicher Belastung oder in Ruhe?

- Nein
- Ja, es besteht eine leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Bei stärkeren Belastungen wie z.B. Treppenstegen über mehr als 2 Etagen kommt es zum Auftreten von Luftnot. In Ruhe habe ich jedoch keine Beschwerden.
- Ja, es besteht eine höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Bereits bei gewohnter Tätigkeit im Alltag, z.B. Gehen auf ebener Erde, kommt es zum Auftreten von Luftnot. In Ruhe habe ich jedoch keine Beschwerden.
- Ja, bereits in Ruhe verspüre ich das Gefühl von Luftnot.

3) Mussten Sie seit der magnetresonanztomographische (MRT-) Untersuchung des Herzens in einem Krankenhaus behandelt werden?

- Nein
- Ja. Wenn ja, wie oft und aus welchem Grund: \_\_\_\_\_

4) Wurde Ihnen nach der MRT-Untersuchung im Verlauf ein sogenannter Defibrillator implantiert?

- Nein
- Ja, am \_\_.\_\_.\_\_\_\_

Wenn ja, kam es nach der Implantation zu Schockabgaben des Defibrillators?

- Nein
- Ja, am \_\_.\_\_.\_\_\_\_

- 5) Wurde bei Ihnen nach der Durchführung der MRT-Untersuchung eine Herztransplantation durchgeführt?
- Nein
  - Ja, am \_\_.\_\_.\_\_\_\_
- 6) Sollte die zu befragende Person in der Zwischenzeit verstorben sein, möchten wir unser Bedauern ausdrücken. Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, ist in diesem Falle die Erhebung des Todestages von Bedeutung.
- Ja, am \_\_.\_\_.\_\_\_\_

## 2.3 Statistische Methoden

Die Auswertung der Daten erfolgte mit GraphPad Prism Version 5.00 für Windows (GraphPad Software, San Diego, Kalifornien) und MedCalc für Windows, Version 13.3.3.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgien). Für die deskriptive Darstellung der quantitativen, kontinuierlichen Merkmale wurden Medianwert und Interquartilsabstand, für die qualitativen, kategorialen Daten absolute Werte, bzw. Prozente angegeben. Im Hinblick auf das Eintreten des wichtigsten Endpunktes, des Vorhandenseins einer Herzinsuffizienz bei Verlaufskontrolle, wurden als erster Schritt zunächst alle Parameter zwischen Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz bei Verlaufskontrolle univariat verglichen. Potentiell prädiktive Parameter, definiert durch ein  $p < 0,10$ , wurden dann als zweiter Schritt in einem multivariaten Cox-Regressionsmodell untersucht.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

Die Studienpopulation von 81 Patienten bestand aus 59 Männern (73%) und 22 Frauen (27%) zwischen 33 und 59 Jahren (Median 44(33-59) Jahre). 36(44%) Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Präsentation eine Herzinsuffizienz auf. Die LVEF zeigte sich im Median leicht- bis mittelgradig eingeschränkt mit 45(29-59)% bei der Präsentation. Der mediane Body Mass Index (BMI) betrug 25(22-29). Labormedizinisch zeigten sich das Troponin T mit einem Median von 34(11-177)pg/ml und das NT-pro-BNP mit einem Median von 2453(834-4792)pg/ml sowie die CK teilweise mit einem Median von 138(85-266)U/l erhöht. 22(27%) Patienten erhielten eine endomyokardiale Biopsie. Davon konnte bei 13(16%) Patienten eine aktive Myokarditis und bei 9(11%) Patienten eine chronische Schädigung, bzw. beginnende DCM nachgewiesen werden. Weitere Patientencharakteristika zeigt **Tabelle 1**.

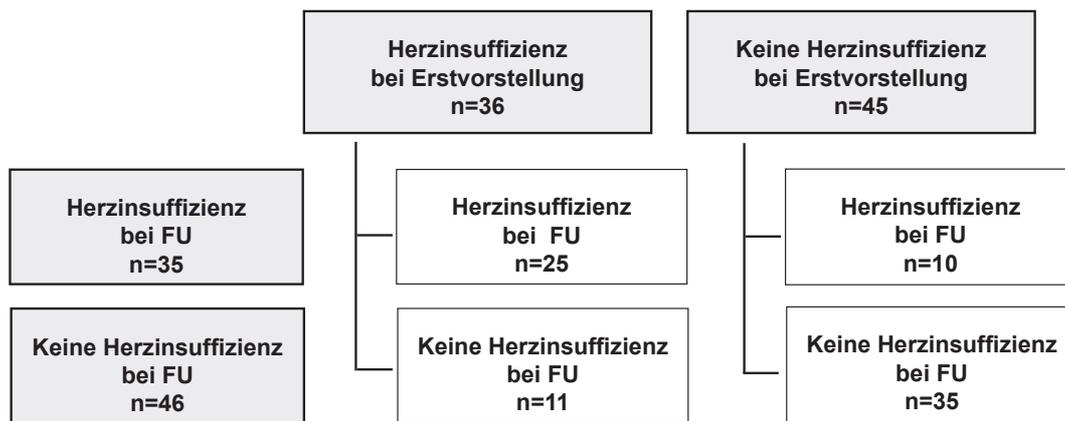
Alle 81 Patienten unserer Studie erhielten bei Erstvorstellung eine CMR. Dabei zeigte sich bei den Patienten eine mediane T2-Ratio von 2,4(2,0-2,8). Außerdem wiesen sie ein EGE von im Median 60(45-81)% sowie 34 Patienten (42%) ein LGE, und 43(53%) Patienten positive „Lake-Louise“-Kriterien auf. Darüber hinaus zeigte die CMR bei 38(48%) Patienten ein fokales Ödem. Hinsichtlich der quantitativen Gewebeparameter wiesen die Patienten eine mediane T2-Zeit von 61(56-66)ms, eine mediane T1-Zeit von 1076(1044-1134)ms und eine mediane T1-Zeit nach Kontrastmittelgabe von 536(496-601)ms auf. Das mediane EZV der Patienten war bei 30(27-33)%.

### 3.2 Verlaufskontrolle

Bei der Verlaufskontrolle zeigte sich, dass 35(43%) Patienten zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle an Beschwerden einer Herzinsuffizienz litten. Sieben (9%) Patienten gaben stationäre Aufnahmen nach Erstmanifestation an. Bei 16(20%) Patienten wurde ein ICD implantiert. Zwei (3%) Patienten gaben an, dass es bei ihnen im Verlauf zu einer Schockabgabe des Defibrillators gekommen sei. Darüber hinaus erhielten zwei (3%) Patienten aus der Studienpopulation eine Herztransplantation. Aufgrund dieser geringen Anzahl wurde hier jeweils auf eine weitere Analyse verzichtet. Über die Anzahl der Todesfälle konnten aufgrund der retrospektiven Datenerhebung keine genauen Angaben gemacht werden, da kein Auszug aus dem Sterberegister und Einwohnermeldeamt zur Verfügung stand. Darum konnten bei fehlender Antwort verstorbene Patienten nicht ausgeschlossen werden, wobei aber auch kein gesicherter Todesfall in der Kohorte festzustellen war.

### 3.3 Datenanalyse hinsichtlich einer Herzinsuffizienz

36(44%) Patienten litten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung an einer Herzinsuffizienz, von denen 25(69%) weiterhin bei der Verlaufskontrolle über entsprechende Beschwerden klagten, elf (31%) dahingegen nicht. Bei der Verlaufskontrolle gaben 35(43%) Patienten an, an einer Herzinsuffizienz zu leiden. 25(71%) Patienten hatten bereits bei der Erstvorstellung Beschwerden einer Herzinsuffizienz angegeben, bei zehn (29%) Patienten entwickelten sich diese stattdessen im Verlauf. Von den 45(56%) Patienten, die bei Erstvorstellung nicht herzinsuffizient waren, waren 35(78%) bei der Verlaufskontrolle in der Hinsicht weiterhin beschwerdefrei. Zur Übersicht siehe **Abbildung 6**.



**Abbildung 6: Verteilung der Herzinsuffizienz auf das Patientenkollektiv bei Erstvorstellung und FU (FU=Follow-Up)**

Im Median hatten die Patienten mit Herzinsuffizienz bei Verlaufskontrolle einen höheren BMI als die Patienten ohne Herzinsuffizienz bei Verlaufskontrolle (BMI bei HF bei FU=27(23-30), BMI bei keine HF bei FU=23(22-27),  $p=0,0101$ ).

Die Patienten mit Herzinsuffizienz bei Verlaufskontrolle wiesen außerdem ein im Median höheres NT-proBNP mit 3453(1132-4932)pg/ml als die Patienten ohne Herzinsuffizienz im Verlauf mit 1416(667-3830)pg/ml ( $p=0,1309$ ) aus, wohingegen sich das Troponin T in der Patientengruppe ohne Herzinsuffizienz bei Verlaufskontrolle mit 49(7-332)pg/ml höher zeigte als in der Patientengruppe mit Herzinsuffizienz mit 18(13-69) ( $p=0,4243$ ). Funktionell wiesen die Patienten eine LVEF von 34(17-48)% auf, Patienten ohne Herzinsuffizienz bei Verlaufskontrolle dagegen lediglich eine leichtgradig reduzierte Pumpfunktion mit 55(41-62)% ( $p=0,0001$ ) (Referenzwert LVEF=66-72%, abhängig von Alter, Geschlecht und Aufnahmemodus; (Nikitin, Loh et al. 2006)). Außerdem hatten die Patienten einen erhöhten LVEDV-Index mit 97(78-146)ml/m<sup>2</sup>, Patienten mit Herzinsuffizienz im Verlauf allerdings stärker erhöht mit 116(97-155)ml/m<sup>2</sup> als Patienten ohne diese Beschwerden mit 85(71-103)ml/m<sup>2</sup> ( $p=0,0005$ ) (Referenzwert LVEDV-Index= 54,0-73,0ml/m<sup>2</sup>, abhängig von Alter, Geschlecht und Aufnahmemodus; (Nikitin, Loh et al. 2006)).

**Tabelle 1: Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation (n=81)**

	<b>Alle Patienten (n=81)</b>	<b>HF bei FU (n=35)</b>	<b>Keine HF bei FU (n=46)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	44 (33-59)	45 (39-57)	42 (27-65)	0.3550
<b>Männliches Geschlecht</b>	59 (73)	25 (71)	34 (74)	0.8068
<b>Präsentation mit Herzinsuffizienz</b>	36 (44)	25 (71)	11 (24)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>BMI</b>	25 (22-29)	27 (23-30)	23 (22-27)	<b>0.0101</b>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	1.0 (0.8-1.1)	1.0 (0.8-1.1)	1.0 (0.8-1.1)	0.4226
<b>Troponin T (pg/mL)</b>	34 (11-177)	18 (13-69)	49 (7-332)	0.4243
<b>Creatinkinase (U/L)</b>	138 (85-266)	142 (74-201)	138 (90-289)	0.5964
<b>NT-proBNP (pg/mL)</b>	2453 (834-4792)	3453 (1132-4932)	1416 (667-3830)	0.1309
<b>Herzfrequenz (bpm)</b>	76 (65-90)	85 (63-95)	73 (65-84)	0.0650
<b>LVEDVi (mL/m<sup>2</sup>)</b>	97 (78-146)	116 (97-155)	85 (71-103)	<b>0.0005</b>
<b>LVESVi (mL/m<sup>2</sup>)</b>	53 (32-112)	82 (51-136)	39 (27-58)	<b>0.0002</b>
<b>LVSVi (mL/m<sup>2</sup>)</b>	37 (30-45)	36 (22-39)	40 (33-48)	<b>0.0175</b>
<b>LVEF (%)</b>	45 (29-59)	34 (17-48)	55 (41-62)	<b>0.0001</b>

*Alle Werte sind als Mediane angegeben. Abkürzungen - HF: Herzinsuffizienz, FU: Follow-Up, BMI: Body Mass Index, LVEDVi: linksventrikuläres enddiastolisches Volume Index, LVESVi: linksventrikuläres endsystolisches Volumen Index, LVSVi: linksventrikuläres Schlagvolumen Index, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion*

In der CMR konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit oder ohne Herzinsuffizienz bei der Verlaufskontrolle entdeckt werden. Auch bei den parametrischen CMR-Befunden zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe mit und ohne Herzinsuffizienz im Verlauf (siehe **Tabelle 2**).

**Tabelle 2: Gewebecharakterisierung mittels CMR**

	<i>Alle Patienten (n=81)</i>	<i>HF bei FU (n=35)</i>	<i>Keine HF bei FU (n=46)</i>	<i>p-Wert</i>
<b>T2-Ratio</b>	2.4 (2.0-2.8)	2.4 (2.2-3.0)	2.4 (2.0-2.6)	0.3776
<b>Fokales Ödem</b>	38 (48)	18 (53)	20 (44)	0.4982
<b>EGE (%)</b>	60 (45-81)	65 (51-87)	57 (44-77)	0.2581
<b>LGE</b>	34 (42)	13 (37)	21 (46)	0.5002
<b>“Lake-Louise”- Kriterien positiv</b>	43 (53)	17 (48)	26 (57)	0.5079
<b>T2-Map (ms)</b>	61 (56-66)	63 (58-69)	60 (55-63)	0.1651
<b>Natives T1-Map (ms)</b>	1076 (1044-1134)	1102 (1053-1143)	1071 (1038-1121)	0.1082
<b>PC T1-Map (ms)</b>	536 (496-601)	548 (484-602)	574 (500-599)	0.2987
<b>EZV (%)</b>	30 (27-33)	30 (29-32)	30 (27-33)	0.8335
<b>LGE/EZV positiv</b>	71 (88)	32 (91)	39 (85)	0.5020

*Alle Werte sind als Mediane angegeben. Abkürzungen - HF: Herzinsuffizienz, FU: Follow-Up, EGE: Early Gadolinium Enhancement, PC: nach Kontrastmittelgabe, EZV: Extrazellulärvolumen, LGE: Late Gadolinium Enhancement*

### 3.3.1 Univariate Analyse

In der univariaten Analyse zeigten sich eine Erstvorstellung mit Herzinsuffizienz sowie ein erhöhter BMI als Risikofaktoren für das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz bei Verlaufskontrolle. Demzufolge hat ein Patient mit Herzinsuffizienz bei Verdacht auf Myokarditis ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für einen schlechten Verlauf mit weiter bestehender Herzinsuffizienz als der Patient ohne Herzinsuffizienz bei Präsentation (HR(KI)=3,2050(1,5312-6,7086),  $p=0,0012$ ). Auch eine erhöhte T2-Ratio (HR(KI)=1,6421(0,9726-2,7727),  $p=0,0667$ ) und ein erhöhter BMI (HR(KI)=1,1420(1,0550-1,2362),  $p=0,0021$ ) wiesen univariat auf ein gesteigertes Risiko hin. Darüber hinaus ergaben sich für veränderte funktionelle CMR-Parameter wie ein erhöhter LVEDV-Index (HR(KI)=1,0085(1,0002-1,0168),  $p=0,0486$ ), ein erhöhter LVESV-Index (HR(KI)= 1,0081(1,0007-1,0155),  $p=0,0331$ ) und ein erhöhter LVSV-Index (0,9720(0,9411-1,0040),  $p=0,0825$ ) sowie eine erhöhte LVEF (HR(KI)=0,9774 (0,9596-0,9955),  $p=0,0134$ ) Hinweise auf ein verändertes Risiko der Patienten für das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz bei der Verlaufskontrolle. Die weiteren Parameter zeigten der hinsichtlich in der univariaten Analyse keine statistische Signifikanz (siehe **Tabelle 3**).

**Tabelle 3: Univariate Analyse**

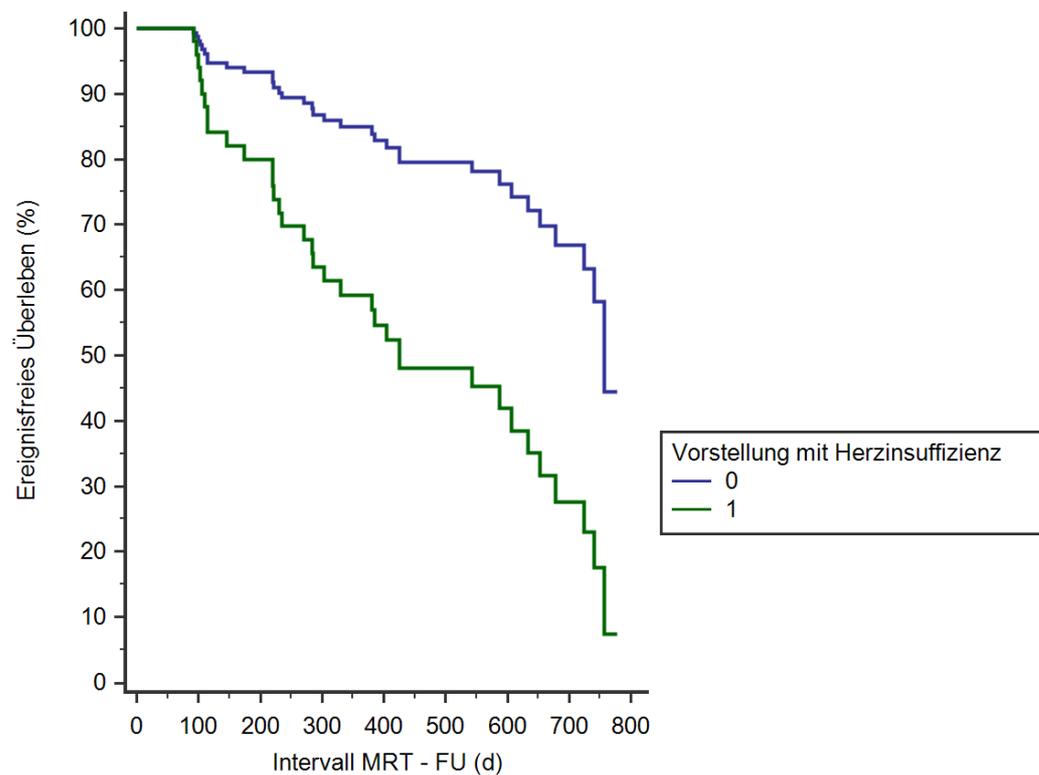
	<i>Hazard Ratio (95 % KI)</i>	<i>p-Wert</i>
<b>Alter (Jahre)</b>	1,0095 (0,9902-1,0291)	0,3450
<b>Männliches Geschlecht</b>	0,9487 (0,4561-1,97359)	0,8878
<b>Präsentation mit HF</b>	3,2050 (1,5312-6,7086)	<b>0,0012</b>
<b>BMI</b>	1,1420 (1,0550-1,2362)	<b>0,0021</b>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	1,9854 (0,4136-9,5302)	0,3949
<b>Troponin T (pg/mL)</b>	0,9997 (0,9989-1,0005)	0,3862

Creatinkinase (U/L)	0,9998 (0,9994-1,0003)	0,3020
NT-proBNP (pg/mL)	1,0000 (1,0000-1,0001)	0,2281
Herzfrequenz (bpm)	1,0108 (0,9905-1,0316)	0,3027
LVEDVi (mL/m <sup>2</sup> )	1,0085 (1,0002-1,0168)	<b>0,0486</b>
LVESVi (mL/m <sup>2</sup> )	1,0081 (1,0007-1,0155)	<b>0,0331</b>
LVSVi (mL/m <sup>2</sup> )	0,9720 (0,9411-1,0040)	<b>0,0825</b>
LVEF (%)	0,9774 (0,9596-0,9955)	<b>0,0134</b>
T2-Ratio	1,6421 (0,9726-2,7727)	<b>0,0667</b>
EGE (%)	1,0046 (0,9916-1,0178)	0,4980
LGE	0,9607 (0,4843-1,9057)	0,9086
“Lake-Louise“-Kriterien positiv	1,1139 (0,5567-2,2288)	0,7617
T2-Map (ms)	1,0175 (0,9732-1,0637)	0,4603
Natives T1-Map (ms)	1,0030 (0,9986-1,0074)	0,1854
PC T1-Map (ms)	0,9981 (0,9943-1,0020)	0,3433
EZV (%)	0,9535 (0,8782-1,0352)	0,2430
LGE/EZV positiv	0,6946 (0,2118-2,2776)	0,5299

*Alle Werte sind als Mediane angegeben. Abkürzungen - KI: Konfidenzintervall, HF: Herzinsuffizienz, BMI: Body Mass Index, LVEDVi: linksventrikuläres enddiastolisches Volume Index, LVESVi: linksventrikuläres endsystolisches Volumen Index, LVSVi: linksventrikuläres Schlagvolumen Index, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, EGE: Early Gadolinium Enhancement, PC: nach Kontrastmittelgabe, EZV: Extrazellulärvolumen, LGE: Late Gadolinium Enhancement*

Hinsichtlich des Vorhandenseins einer Herzinsuffizienz bei Erstvorstellung und Verlaufskontrolle wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Diese stellte dar, dass Patienten, die bei der Erstvorstellung herzinsuffizient waren, auch ein

signifikant erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz in der Verlaufskontrolle aufwiesen ( $p=0,0010$  im Logrank-Test, **Abbildung 7**).



**Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse des ereignisfreien Überlebens hinsichtlich einer Herzinsuffizienz bei der Verlaufskontrolle (0: Vorstellung ohne Herzinsuffizienz, 1: Vorstellung mit Herzinsuffizienz, FU: Follow-Up)**

### 3.3.2 Multivariate Analyse

Im Rahmen der multivariaten Analyse konnte ein unabhängiger prädiktiver Wert für das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz bei der Verlaufskontrolle lediglich für die Erstvorstellung mit Herzinsuffizienz ( $HR(KI)=2,6696(1,1561-6,1648)$ ,  $p=0,0221$ ) und einen erhöhten BMI ( $HR(KI)=1,2026(1,0938-1,3222)$ ,  $p=0,0001$ ) festgestellt werden (**Tabelle 4**). Eine Adjustierung für Alter und Geschlecht ergab keine relevante Veränderung der Aussage.

**Tabelle 4: Multivariate Untersuchung**

	<b>Hazard Ratio (95% KI)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Präsentation mit HF</b>	2,6696 (1,1561-6,1648)	<b>0,0221</b>
<b>BMI</b>	1,2026 (1,0938-1,3222)	<b>0,0001</b>

*Abkürzungen - KI: Konfidenzintervall, HF: Herzinsuffizienz, BMI: Body Mass Index*

## **4 Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung der Daten**

In dieser Studie wurden Daten von 81 Patienten ausgewertet, die bei Verdacht auf Myokarditis eine CMR erhielten und bei denen eine Verlaufskontrolle in sowohl mündlicher als auch schriftlicher Form mittels eines standardisierten Fragebogens durchgeführt wurde.

Folgende wesentlichen Ergebnisse konnten wir mit dieser Studie erzielen:

- 1) Wichtigste Risikofaktoren für das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz im Verlauf nach Vorstellung mit Verdacht auf Myokarditis waren eine Herzinsuffizienz bei Erstvorstellung und ein erhöhter BMI.
- 2) Funktionelle und quantitative Gewebeparameter in der CMR waren nicht geeignet, das Risiko für eine Herzinsuffizienz im Verlauf vorherzusagen.

### **4.2 Klinische Parameter**

Aufgrund der variablen Symptomatik der Myokarditis mit einem weiten Spektrum von vollständiger Heilung aber auch bis hin zu schwerer Herzinsuffizienz oder plötzlichem Herztod ist die erfolgreiche Diagnosestellung sehr entscheidend. (Greulich, Ferreira et al. 2015) Das gleiche gilt auch für die Einschätzung der Prognose. Sie kann für die weitere Behandlungsstrategie ausschlaggebend sein. Außerdem kann eine richtige Risikoeinschätzung möglicherweise psychologisch das Arzt-Patienten-Verhältnis stärken. Darüber hinaus können in ökonomischer Hinsicht mit einer vorausschauenden Strategie durch eine richtige Risikoeinschätzung sowohl diagnostische als auch therapeutische Ressourcen sinnvoll eingesetzt werden.

In dieser Studie zeigte sich, dass das klinische Bild eines Patienten eine hohe Aussagekraft hat, das Risiko eines Patienten mit klinischem Verdacht auf

Myokarditis für eine Herzinsuffizienz im Verlauf voraussagen. In der univariaten Analyse waren die initiale Präsenz einer Herzinsuffizienz, ein erhöhter BMI, eine funktionelle Einschränkung des Herzens mit erhöhten LVEDV- und LVESV-Indizes sowie einer Reduktion von LVSV und LVEF mit einem erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz bei Verlaufskontrolle behaftet. Ein erhöhter labormedizinischer Befund des NT-proBNP hatte in unserer Studie keine prädiktive Aussagekraft für die Risikobewertung der Patienten für eine Herzinsuffizienz im Verlauf. Patienten ohne Herzinsuffizienz im Erkrankungsverlauf wiesen interessanterweise einen erhöhten Troponin T-Wert im Vergleich zu den Patienten mit Herzinsuffizienz auf ( $p$ =nicht signifikant). Möglicherweise resultierte dieses Ergebnis daraus, dass vor allem bei der Subgruppe von an Myokarditis erkrankten Patienten mit dem klinischen Bild eines Myokardinfarktes das Troponin-T ansteigt und weniger bei Patienten der Subgruppe mit den Beschwerden einer Herzinsuffizienz und einem der Dilatativen Kardiomyopathie (DCM) ähnlichen Phänotyp. (Francone, Chimenti et al. 2014) Allerdings konnte in der multivariaten Analyse nur für die Herzinsuffizienz bei Erstvorstellung und einem erhöhten BMI ein unabhängiger prädiktiver Wert für das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz bei Verlaufskontrolle nachgewiesen werden.

#### **4.2.1 Vergleich mit derzeitigem Forschungsstand**

Die Prognose für den individuellen Patienten im Rahmen der Myokarditis voraussagen ist schwierig. (Magnani and Dec 2006) Aus diesem Grund gab es in den vergangenen Jahren unterschiedliche Ansätze für die Prognoseabschätzung.

1994 untersuchten Why et al. in einer Studie mit 123 Patienten die prognostische Signifikanz des Nachweises enteroviraler Ribonukleinsäure (RNS) im Myokard von Patienten mit Myokarditis. (Why, Meany et al. 1994) Dabei zeigte sich, dass neben der Anwesenheit viralen Genoms in der univariaten Analyse – wie unserer Studie entsprechend – auch ein NYHA Stadium  $\geq$ III ( $p=0,05$ ), die symptomatische Herzinsuffizienz (definiert als

periphere Ödeme, erhöhter Jugularvenendruck, Galopprrhythmus und bilaterale basale Rasselgeräusche in der Lunge;  $p=0,02$ ) und erhöhte linksventrikuläre Drücke eine hohe Signifikanz ( $p=0,05$ ) für einen schlechten Verlauf aufwiesen. Im Gegensatz zu unserer Studie allerdings nicht für eine Herzinsuffizienz, sondern neben der nachfolgenden Verschlechterung auch für das Versterben der Patienten oder eine Notwendigkeit einer Herztransplantation. (Why, Meany et al. 1994)

Fuse et al. analysierten 2000 den prognostischen Wert des löslichen Fas ( $p<0,001$ ) und des löslichen Fas-Ligands ( $p<0,05$ ) bei einer Studienpopulation von 21 Patienten, die sich in ihrer Studie als gute serologische Marker für die Vorrausage der Prognose einer akuten Myokarditis herausstellten. (Fuse, Kodama et al. 2000) Andere klinische Befunde, funktionelle Variablen oder laborchemische Parameter zeigten allerdings keine signifikante prognostische Aussagekraft in ihrer Studie. (Fuse, Kodama et al. 2000) Diese Befunde stimmen mit unseren Ergebnissen nicht überein. Dies könnte an der kleinen Patientenpopulation liegen. Außerdem wurden in dieser Studie – im Gegensatz zu unserer Studienpopulation mit nur leichtgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion – vor allem Patienten mit fulminanter Myokarditis in akuten Anfangsstadien eingeschlossen. Die fulminante Myokarditis unterscheidet sich von der akuten Myokarditis in der Dynamik des Ausbruchs, dem Grad der funktionellen Einschränkung und dem besseren Verlauf. (McCarthy, Boehmer et al. 2000) Paradoxerweise folgt bei der fulminanten Myokarditis einer lebensbedrohlichen Klinik meist ein verhältnismäßig guter Verlauf. (McCarthy, Boehmer et al. 2000) Allerdings gibt es nur wenige Daten darüber, sodass eine definite Beurteilung weitere Forschung benötigen würde.

2006 berichteten Magnani et al., dass in ihrer retrospektiven Studie mit 112 Patienten mit Myokarditis die Histopathologie den Langzeitverlauf der Myokarditis signifikant voraussagen konnte. (Magnani, Danik et al. 2006) Interessanterweise beschrieben auch sie konträr unserer Studie, dass die klinische Präsentation, einschließlich der Herzinsuffizienz, und sowohl

ventrikuläre als auch atriale Arrhythmien nicht im Stande seien, das Überleben vorauszusagen. (Magnani, Danik et al. 2006) Im Gegensatz zu unserer Studie wurden als Endpunkte jedoch das Versterben der Patienten oder eine Herztransplantation eingeschlossen. (Magnani, Danik et al. 2006) Darüber hinaus könne eine verminderte LVEF <40% auf eine schlechtere Fünfjahresüberlebensrate und Langzeitprognose schließen. (Magnani, Danik et al. 2006) Wie auch bei der Studie von Fuse et al. wurden nur Patienten mit ernsthaften Konditionen, bei denen eine EMB indiziert war, eingeschlossen. (Magnani, Danik et al. 2006) Zusätzlich erfolgte die Verlaufskontrolle nach einem Median von 95,5, bzw. 74,5 Monaten. (Weishaupt 2014) Im Vergleich dazu erfolgte in unserer Studie die Verlaufskontrolle nach einem Median von  $373 \pm 220$  Tagen. Möglicherweise könnte es einen Unterschied zwischen mittelfristigem und langfristigem Verlauf geben, auf den in folgenden Studien tiefer eingegangen werden könnte.

Caforio et al. führten 2007 eine prospektive Studie mit 174 an Myokarditis erkrankten Patienten durch, um neben ätiopathogenetischen auch prognostische Kennzeichen für die Myokarditis zu identifizieren. (Caforio, Calabrese et al. 2007) Ähnlich wie in unserer Studie beschrieben sie wiederum, dass der stärkste Prädiktor für einen plötzlichen Herztod oder eine Herztransplantation die biventrikuläre Dysfunktion zum Diagnosezeitpunkt (klinisches LV-Versagen(%) HR(KI)=4,3(1,7-10,8),  $p=0,002$ ) sei. (Caforio, Calabrese et al. 2007) Neben einem jungen Alter, längerer Dauer der Symptomatik und Nachweis von viralem Genom ( $p=0,02$ ) würden vor allem, wie in unserer Studie, eine Herzinsuffizienz (NYHA II-IV HR(KI)=1,6(1,1-2,3),  $p=0,01$ ) sowie auch funktionelle Parameter (verminderte LVEF HR(KI)=1,09(1,04-1,15),  $p=0,001$ ; erhöhter LVEDV-Index= 1,009(1-1,017),  $p=0,05$ ) einen Hinweis auf eine schlechte Prognose geben. (Caforio, Calabrese et al. 2007) Caforio et al. wählten einen vergleichbaren Zeitpunkt für die Verlaufskontrolle mit einem Median von 23,5 Monaten und eine vergleichbare Patientenpopulation. (Caforio, Calabrese et al. 2007) Dies könnte trotz der

unterschiedlich gewählten Endpunkte eine Ursache für die übereinstimmenden Studienergebnisse sein.

Auch Kindermann et al. berichteten 2008 von ihrer Studie über mögliche Prädiktoren für den klinischen Verlauf von Patienten mit Verdacht auf Myokarditis. (Kindermann, Kindermann et al. 2008) Bei der Studienpopulation von 181 Patienten mit Verdacht auf Myokarditis zeigte sich nach einer Verlaufskontrolle nach im Median  $59 \pm 42$  Monaten in der univariaten Analyse, dass, wie auch in unserer Studie, ein NYHA-Stadium von  $\geq III$  bei Erstaufnahme (HR(KI)=3,43(1,73-6,77),  $p < 0,001$ ), ein hoher LVEDV-Index (HR(KI)=1,05(1,01-1,10),  $p = 0,027$ ) und eine geringe LVEF (HR(KI)=0,98(0,96-1,00),  $p = 0,26$ ) neben einem immunhistologischen Nachweis einer myokardialen Entzündung (HR(KI)=4,54(2,01-10,28),  $p < 0,001$ ) signifikante Vorhersageparameter für einen schlechten Verlauf sind. (Kindermann, Kindermann et al. 2008) Eine Therapie mit  $\beta$ -Blockern wies auf eine bessere Prognose hin (HR(KI)=0,50(0,26-0,95),  $p = 0,034$ ). (Kindermann, Kindermann et al. 2008) Das erhöhte Risiko der Symptomatik der Herzinsuffizienz konnten wir mit unseren Befunden für eine Herzinsuffizienz bei Erstaufnahme bestätigen (HR(KI)=3,2050(1,5312-6,7086),  $p = 0,0012$ ). Darüber hinaus bestätigte auch unsere univariate Analyse das erhöhte Risiko bei Dilatation und eingeschränkter Funktion des Herzens, und zwar bei erhöhtem LVEDV-Index (HR(KI)=1,0085(1,0002-1,0168),  $p = 0,0486$ ) und ein vermindertes Risiko bei höherer LVEF (HR(KI)=0,9774(0,9596-0,9955),  $p = 0,0134$ ). Zu beachten ist, dass in dieser Studie die Verlaufskontrolle im Median später als in unserer Studie durchgeführt und wiederum das Versterben der Patienten und eine Herztransplantation miterfasste Endpunkte waren. Trotzdem konnten ähnliche Ergebnisse beobachtet werden.

Daneben gibt es noch weitere Ansätze, die Prognose der Myokarditis zu ermitteln. 2010 berichteten Ukena et al. beispielsweise, dass ein verbreiteter QRS-Komplex ein unabhängiger prognostischer Prädiktor für plötzlichen Herztod oder Herztransplantation bei Patienten mit Myokarditis sei. (Ukena,

Mahfoud et al. 2011) Des Weiteren veröffentlichten Ukena et al. 2014 eine Studie, in der sie den diagnostischen und prognostischen Wert verschiedener Biomarker bei 70 Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis untersuchten. (Ukena, Kindermann et al. 2014) Im Gegensatz zu unserer Studie wies ausschließlich ein NT-pro-BNP  $>4,225\text{ng/ml}$  auf ein erhöhtes Risiko eines Versterbens aufgrund kardialer Ursachen oder die Notwendigkeit einer Herztransplantation im Verlauf hin (HR(KI)=9,2(1,7-50),  $p=0,011$ ). (Ukena, Kindermann et al. 2014) Auch in dieser Studie wurden für die Auswertung andere Endpunkte als in unserer Studie eingesetzt und nur wenige Patienten mit geringer Anzahl an kardialen Ereignissen eingeschlossen. Möglicherweise deuten hohe NT-proBNP  $>4,225\text{ng/ml}$  bei Erkrankungsbeginn auf eine akute Schädigung hin, die vor allem bei schweren Verläufen mit kardialen Ereignissen stattfinden. Der in unserer Studie gewählte Endpunkt, und zwar die Herzinsuffizienz, resultiert möglicherweise eher aus subakut bis chronischen Prozessen mit weniger hohen NT-proBNP-Werten bei Erkrankungsbeginn und deshalb weniger großen Unterschieden zwischen Patienten mit oder ohne Entwicklung einer Herzinsuffizienz im Verlauf der Myokarditis. Allerdings müssten weitere Studien dazu durchgeführt werden.

Außerdem untersuchten Mirabel et al. 2011 den Langzeitverlauf, Lebensqualität und psychologischen Befund bei Patienten mit fulminanter Myokarditis, die einen lebensrettenden mechanischen Support durchlaufen haben. (Mirabel, Luyt et al. 2011) Ein schwereres Ausmaß der Erkrankung, erhöhte kardiale Troponin I-Level und der Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung konnten eine schlechtere Prognose hervorsagen. (Mirabel, Luyt et al. 2011)

Durch die unterschiedlichen Ansätze für die Einschätzung der Prognose von Patienten mit Myokarditis und die relativ geringe Zahl veröffentlichter Studien ist ein aussagekräftiger Vergleich nur eingeschränkt möglich. Kein einheitlicher Parameter für die Prognoseeinschätzung der Myokarditis ist erkennbar. Zu beachten ist jedoch, dass die Großzahl der verglichenen Studien anstatt einer Herzinsuffizienz im Verlauf andere Endpunkte, und zwar das Versterben der

Patienten oder eine Herztransplantation, evaluiert haben. Es zeigt sich, dass Studien, deren Patientenpopulation hinsichtlich ihrer Zahl und Symptomatik oder dem Zeitpunkt der Verlaufskontrolle unserer Studie ähnelten, auch vergleichbare Ergebnisse im Hinblick auf die Bedeutung der Herzinsuffizienz als prädiktiven Marker für ein erhöhtes Risiko beschrieben haben. Dahingegen sprechen sich Magnani et al. gegen die Herzinsuffizienz als prädiktiven Parameter aus. (Magnani, Danik et al. 2006) In ihrer Studie wurden neben anderen Endpunkten vor allem Patienten mit Klinik, schwer genug, eine EMB zu erhalten, eingeschlossen. (Magnani, Danik et al. 2006) Fraglich bleibt, welche der Variablen ausschlaggebend für die unterschiedlichen Studienergebnisse sind. Dabei könnten die paradoxen Verläufe von unterschiedlich schweren Myokarditiden eine Rolle spielen (McCarthy, Boehmer et al. 2000) und auch die unsichere klinische Diagnosestellung einer Myokarditis. (Friedrich, Sechtem et al. 2009)

Von den erwähnten Studien führten viele auch eine multivariate Analyse durch, um die Beziehungsstruktur mehrerer Variablen zu untersuchen und möglicherweise unabhängige prädiktive Parameter zu identifizieren. Why et al. stimmte mit unseren Ergebnissen überein, indem sie beschrieben, dass in der multivariaten Untersuchung – neben dem Nachweis einer viralen RNS – ausschließlich eine symptomatische Herzinsuffizienz einen unabhängigen prädiktiven Wert habe. (Why, Meany et al. 1994) Auch Kindermann et al. fanden drei unabhängige Prädiktoren, und zwar ein immunhistologischer Nachweis von entzündlichem Infiltrat im Myokard ( $HR(KI)=3,37(1,52-7,44)$ ,  $p=0,003$ ), eine Therapie mit  $\beta$ -Blockern für eine gute Prognose ( $HR(KI)=0,46(0,24-0,90)$ ,  $p=0,022$ ) und vor allem – übereinstimmend mit unseren Befunden – eine NYHA-Klassifikation  $\geq III$  ( $HR(KI)=3,83(1,78-8,25)$ ,  $p=0,001$ ). (Kindermann, Kindermann et al. 2008) In der multivariaten Untersuchung von Sanguineti et al zeigte nur eine Veränderung der LVEF bei Erstvorstellung einen unabhängigen prädiktiven Wert für einen schlechten Verlauf, was in unserer Studie nicht bestätigt werden konnte. (Sanguineti, Garot et al. 2015) Auf den unabhängig prädiktiven Wert von erhöhtem BMI wurde in den veröffentlichten Studien in

einer multivariaten Analyse nicht eingegangen. Der in unserer Studie ermittelte unabhängig prädiktive Wert eines erhöhten BMIs für eine Herzinsuffizienz im Verlauf nach klinischem Verdacht auf eine Myokarditis könnte Ausdruck einer allgemeinen Komorbidität sein oder auch auf eine Gewichtszunahme aufgrund von Ödemen hinweisen. Diese Gewichtszunahme würde wiederum übereinstimmend zu dem in unserer Studie ermittelten unabhängig prädiktiven Wert der Herzinsuffizienz sein.

### **4.3 Semi-quantitative Daten**

Die CMR hat eine hohe Stellung bei der Diagnostik der Myokarditis und für den Nachweis eines LGEs konnte eine prognostische Aussagekraft nachgewiesen werden. (Greulich, Ferreira et al. 2015) In unserer Studie konnten wir den Aussagewert des LGEs bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis für eine Herzinsuffizienz im Verlauf der Erkrankung nicht bestätigen.

#### **4.3.1 Vergleich mit derzeitigem Forschungsstand**

In den vergangenen Jahren hat die Entwicklung und Erforschung der CMR hinsichtlich der Myokarditis stark zugenommen. Zunächst wurden CMR-Standards in Anlehnung an die „Lake-Louise“-Kriterien (s.o.) festgelegt (Friedrich, Sechtem et al. 2009), mit denen eine semi-quantitative Gewebecharakterisierung möglich ist.

Speziell mit dem Zusammenhang zwischen CMR-Befunden und der Langzeitprognose befassten sich 2003 Wagner et al. Bei einer kleinen Studienpopulation von 16 Patienten mit akuter Myokarditis wurden die Kontrastmittelanreicherung in T1-gewichteten Spinecho-Aufnahmen, die LVEF in GRE-Aufnahmen sowie auch die klinische Symptomatik zum Aufnahmezeitpunkt und in einer Verlaufskontrolle mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. (Wagner, Schulz-Menger et al. 2003) Dabei zeigte sich, dass eine erhöhte myokardiale Gadoliniumanreicherung zu einem Zeitpunkt von vier Wochen nach dem Krankheitseintritt mit einer

eingeschränkten Ejektionsfraktion assoziiert ist ( $R^2=0,39$ ,  $p<0,01$ ). (Wagner, Schulz-Menger et al. 2003) Auch die NYHA-Klassifikation integriert in einen Symptomscore mit präkordialen Beschwerden, Erschöpfung und körperliches Unwohlsein korrelierte laut Wagner et al. mit der relativen Kontrastmittelanreicherung nach vier Wochen ( $R^2=0,32$ ,  $p<0,05$ ). (Wagner, Schulz-Menger et al. 2003) Sie beschrieben, dass die CMR mit Kontrastmittelanreicherung möglicherweise eine nützliche, nicht-invasive Technik sein könnte, um mit relativ frühen CMR-Befunden die Langzeitprognose der akuten Myokarditis hervorzusagen. (Wagner, Schulz-Menger et al. 2003) In unserer univariaten Untersuchung bestätigte sich die prognostisch signifikante Aussagekraft der jeweiligen Gadoliniumanreicherung nicht (EGE HR(KI)=1,0046(0,9916-1,0178),  $p=0,4980$ ; LGE HR(KI)=0,9607(0,4843-1,9057),  $p=0,9086$ ). Nur eine erhöhte T2-Ratio deutete schwach auf ein erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz im Erkrankungsverlauf der Patienten mit Verdacht auf Myokarditis hin (HR(KI)=1,6421(0,9726-2,7727),  $p=0,0667$ ). Die Studien unterscheiden sich wiederum stark hinsichtlich der Populationsgröße. Zusätzlich wurde in unserer Studie die CMR bei Erstvorstellung, nicht vier Wochen danach durchgeführt.

Abdel – Aty et al. beschäftigten sich 2005 mit der diagnostischen aber auch der prognostischen Aussagekraft der CMR. In ihrer Studie erhielten 25 Patienten mit akuter Myokarditis und eine gesunde Kontrollgruppe eine CMR mit T1-SE-Aufnahmen vor und nach Kontrastmittelanreicherung sowie T2-IR-Aufnahmen. (Abdel-Aty, Boye et al. 2005) Sie beschrieben, dass eine Kombination aus zwei der gemessenen semi-quantitativen Parametern den besten diagnostischen Aussagewert hat (Sensitivität=76%, Spezifität=95,5%, diagnostische Genauigkeit=85%) und ein nützliches Instrument für die Diagnosestellung bei Patienten mit Verdacht auf eine Myokarditis sei. (Abdel-Aty, Boye et al. 2005) Hinsichtlich der Prognose formulierten Abdel – Aty et al. die Hypothese, dass Patienten mit Myokarditis und mit positivem LGE stärker gefährdet seien, eine DCM zu entwickeln. (Abdel-Aty, Boye et al. 2005) Diese These und ob dies auch aufgrund der elektrischen Instabilität gehäuft zu lebensgefährdenden

ventrikulären Arrhythmien führen könne, müsse noch weiter untersucht werden. (Abdel-Aty, Boye et al. 2005)

Eine weitere Studie von Mahrholdt et al. aus 2006 legt nahe, dass die Präsenz und die Verteilung von LGE möglicherweise einen prognostischen Wert im Rahmen der Myokarditis haben. (Mahrholdt, Wagner et al. 2006) Sie berichteten in ihrer Studie mit 128 an viraler Myokarditis erkrankten Patienten (PVB 19 und HHV 6), dass ein septales LGE bei Erstvorstellung den stärksten prognostischen Wert für eine chronische ventrikuläre Dysfunktion und eine ventrikuläre Dilatation habe (Koeffizient(SD)=-1,46±0,23, p<0,0001). (Mahrholdt, Wagner et al. 2006) In unserer Studie zeigte sich dagegen kein erhöhtes Risiko für einen schlechten Verlauf mit einer späteren Herzinsuffizienz bei Präsenz von LGE (HR(KI)=0,9607(0,4843-1,9057), p=0,9086). Laut Mahrholdt et al. hätten auch das EDV im akuten Stadium (p>0,0001), LGE im Septum bei Erstvorstellung (p=0,012) und der totale Anteil von LGE am LV-Volumen (p<0,05) einen unabhängigen prädiktiven Wert für eine chronische ventrikuläre Dysfunktion und Dilatation. (Mahrholdt, Wagner et al. 2006). Die Ergebnisse der Studie von Mahrholdt et al. konnten wir mit unseren Ergebnissen nicht direkt bestätigen, da in unserer Studie keine Verlaufskontrolle mittels CMR oder Echokardiografie durchgeführt wurde. Abweichende Ergebnisse könnten möglicherweise damit zusammenhängen, dass die Studienpopulation von Mahrholdt et al. ausschließlich Patienten mit Infektion durch PVB 19 und/oder HHV 6 einschloss, wohingegen unsere Studie unabhängig von spezifischer Ätiologie Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis einschloss. Des Weiteren beschrieben Mahrholdt et al., dass Symptome, wie Zeichen der Herzinsuffizienz (Koeffizient(SD)=-16,3±3,9, p<0,0001) und Thoraxschmerzen (Koeffizient(SD)=20,53±3,1, p<0,0001) bei Erstvorstellung, ebenso prognostisch nützlich seien, um die linksventrikuläre Größe und Funktion vorauszusagen. (Mahrholdt, Wagner et al. 2006) Der Aussagewert der Herzinsuffizienz bei Erstmanifestation für ein erhöhtes Risiko, an einer Herzinsuffizienz im Verlauf zu leiden, stimmt mit unseren Ergebnissen überein. Darüberhinaus ergab sich aus ihrer Studie, dass auch, zusätzlich zu

einer Infektion mit PVB19 und einer kombinierten Infektion mit PVB19 und HHV 6, ähnlich wie in unserer Studie die LVEF (Koeffizient(SD)= $0,68\pm 0,07$ ,  $p<0,0001$ ) und EDV im akuten Stadium (Koeffizient(SD)= $-0,1\pm 0,002$ ,  $p<0,0001$ ) einen guten prädiktiven Wert haben. (Mahrholdt, Wagner et al. 2006) Unabhängig von Ätiologie scheint also eine funktionelle Einschränkung zu Beginn einer Erkrankung Aussage über den weiteren Verlauf geben zu können.

Grün et al. untersuchten 2012 den prognostischen Wert verschiedener klinischer und funktioneller CMR-Parameter hinsichtlich der Myokarditis. (Grün, Schumm et al. 2012) 222 Patienten mit histo-pathologisch nachgewiesener viraler Myokarditis erhielten eine CMR bei Präsentation, 203 eine klinische Verlaufskontrolle, 77 eine Verlaufskontrolle inklusive CMR. (Grün, Schumm et al. 2012) Die Verlaufskontrolle erfolgte im Median 4,7 Jahre nach Erstvorstellung. (Grün, Schumm et al. 2012) Dabei enthielt das CMR-Protokoll angelehnt an die „Lake-Louise“-Kriterien Cine-SSFP-, T2-SE- und T1-GRE-Aufnahmen mit Kontrastmittelgabe. (Grün, Schumm et al. 2012) Grün et al. beschrieben, dass ein vorhandenes LGE die Prognose der Myokarditis hinsichtlich der kardialen Mortalität (OR(KI)= $36,68(4,87-276,1)$ ,  $p<0,0001$ ), ebenso auch für die allgemeine Mortalität (OR(KI)= $24,23(5,65-103,9)$ ,  $p<0,0001$ ), statistisch signifikant voraussagen könne. Das LGE habe sogar die beste prädiktive Aussagekraft für die allgemeine Mortalität bei Patienten mit viraler Myokarditis (HR= $8,4$ ,  $p=0,004$ ). (Grün, Schumm et al. 2012) Sie beschrieben, dass weder funktionelle, noch klinische Parameter wie LVEF (HR pro Prozentanstieg= $0,98$ ,  $p=0,13$ ), LVEDV (HR pro Anstieg eines Millimeters= $1,003$ ,  $p=0,08$ ) oder die NYHA-Klassifikation (HR= $3,2$ ,  $p=0,11$ ) eine ähnliche Aussagekraft wie das LGE haben. (Grün, Schumm et al. 2012) Einen solchen signifikanten und hohen Aussagewert des LGEs über ein erhöhtes Risiko an einer Herzinsuffizienz im Verlauf zu leiden, konnten wir in unserer Studie nicht bestätigen. Mögliche Gründe für diese abweichenden Werte zwischen den Studien könnten die unterschiedlich gewählten Endpunkte gewesen sein. Bei der Patientengruppe mit klinischer Verlaufskontrolle analysierten Grün et al. das Risiko hinsichtlich einer allgemeinen und kardialen

Mortalität sowie hinsichtlich eines plötzlichen Herztodes (Grün, Schumm et al. 2012), wohingegen in unserer Studie das Risiko einer Herzinsuffizienz im Verlauf der Erkrankung ausgewertet wurde. Dabei könnten mögliche späte Gadoliniumanreicherungen ein Zeichen für fokale Narben im Myokard sein. Diese könnten anstatt zu einer Herzinsuffizienz zu Kammerarrhythmien und daraus resultierenden Todesfällen sowie zu einem im Vergleich zu unserer Studie erhöhten Risiko in der Studie von Grün et al. geführt haben. Zusätzlich wählten Grün et al. einen späteren Zeitpunkt für die Verlaufskontrolle. Die erste CMR-Untersuchung erfolgte bei Grün et al. maximal fünf Tage nach Eintritt der Symptomatik. In unserer Studie erfolgte die CMR im Median 2,5(1-6) Wochen nach dem erstmaligen Auftreten von Symptomen und somit deutlich später. Deshalb könnten sich möglicherweise Entzündungsprozesse global, diffus ausgebreitet haben und folglich weniger gut im LGE darstellbar gewesen sein. (Thavendiranathan, Walls et al. 2012) Gleiches gilt für mildere Prozesse, die nur eingeschränkt im LGE dargestellt werden können. (Thavendiranathan, Walls et al. 2012) 76,3%(155) der Patientenpopulation von Grün et al. wiesen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung eine Herzinsuffizienz in einem NYHA-Stadium  $\geq$ II auf. (Grün, Schumm et al. 2012) In unserer Studie hingegen wiesen nur 44%(36) der Patienten initial eine symptomatische Herzinsuffizienz auf, so dass unsere Patientengruppe möglicherweise eine mildere kardiale Beteiligung aufwies. Ein zusätzlicher Grund für die Abweichung könnte sein, dass in der Studie von Grün et al. ausschließlich bioptisch gesicherte Myokarditiden einbezogen wurden. (Grün, Schumm et al. 2012) Im Gegensatz dazu wurden in unserer Studie darüber hinaus auch Patienten, die lediglich einen Verdacht auf eine Myokarditis aufwiesen, eingeschlossen. Übereinstimmende Parameter mit statistischer Signifikanz in der Studie von Grün et al. hinsichtlich eines veränderten Risikos waren eine erhöhte LVEF und ein erhöhtes LVEDV. (Grün, Schumm et al. 2012). Grün et al. führten bei 77 Patienten auch eine Verlaufskontrolle mit CMR-Untersuchung durch und analysierten das Risiko für eine unvollständige Ausheilung der Myokarditis, definiert als EF <60%, EDV >180 ml oder klinische Zeichen für eine Herzinsuffizienz (NYHA>I). (Grün, Schumm et al. 2012) Dabei zeigten sie, dass eine NYHA-Klassifikation von >1

der beste Vorhersagewert für eine unvollständige Langzeitrekoneszenz (OR(KI) bei NYHA II=1,27(0,43-3,73),  $p=0,67$ , OR(KI) bei NYHA III=0,07(0,01-0,53),  $p<0,01$ , OR(KI) bei NYHA IV=0,53(0,06-5,04),  $p<0,01$ ) sei und die Herzinsuffizienz bei Erstvorstellung auch einen unabhängig prädiktiven Wert habe (HR(KI)=2,6696(1,1561-6,1648),  $p=0,0221$ ) . (Grün, Schumm et al. 2012) Dies unterstreicht unsere Befunde bezüglich eines erhöhten Risikos einer symptomatischen Herzinsuffizienz bei Erstvorstellung in unserer klinischen Verlaufskontrolle.

Darüber hinaus berichteten Grün et al, dass Patienten mit normaler CMR (LVEF  $\geq 60\%$  und LVEDV  $\leq 180$  ml, kein LGE) scheinbar eine bessere Prognose aufwiesen. (Grün, Schumm et al. 2012) Auch in ihrer veröffentlichten prospektiven Langzeitstudie mit einer Studienpopulation von 405 Patienten mit Myokarditis, die zwischen 2007 und 2008 eine CMR in ihrer Institution erhielten, konnten Schumm et al. dieses bestätigen. (Schumm, Greulich et al. 2014) Es zeigte sich, dass eine normale CMR mit einer positiven Langzeitprognose bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis ein gehe. (Schumm, Greulich et al. 2014) Keiner der Patienten mit normalem CMR erlitt in ihrer Studie ein Versterben mit kardialer Ursache. (Schumm, Greulich et al. 2014) Auch hier lagen wiederum unterschiedliche Endpunkte der Studien vor. Darüber hinaus handelte es sich um eine prospektive Langzeitstudie und eine größere Patientenkohorte.

2012 veröffentlichten McLellan et al. Ergebnisse ihrer Studie zum prognostischen Wert der CMR, in der sie bei 61 Patienten mit akuter nicht-ischämischer Kardiomyopathie und eingeschränkter LVEF ein CMR mit Protokoll ähnlich den „Lake-Louise“-Kriterien und Verlaufskontrolle nach einem Median von  $236 \pm 25$  Tagen durchführten. (McLellan, McKenzie et al. 2012) Zwar zeigte sich, dass die Patienten mit erhöhtem EGE eine Verbesserung der LVEF bei der Verlaufskontrolle aufwiesen (Medianer Anstieg  $19,2 \pm 2,5\%$  vs.  $6,7 \pm 1,7\%$ ,  $p<0,001$ ), allerdings konnte dies nicht für das EGE oder LGE allein bestätigt werden ( $p=$  nicht signifikant). (McLellan, McKenzie et al. 2012) Scheinbar ist das EGE eher ein grober Indikator für den Nachweis einer akuten Entzündung,

als ein prognostischer Parameter einsetzbar für ein breites Spektrum an Patienten, egal ob fulminante, akute oder chronische Entzündung. Allerdings wurde in der Studie nicht gesondert auf eine Myokarditis eingegangen, sondern Patienten mit verschiedenen nicht-ischämischen Kardiomyopathien eingeschlossen. Deshalb ist es weiterhin fraglich, ob das Ergebnis für Patienten mit Myokarditis gültig ist. In unserer Studie zeigte sich keine Aussagekraft des EGE im Hinblick auf das Risiko der Patienten, eine Herzinsuffizienz im Verlauf zu entwickeln.

Eine neuere Studie von Sanguineti et al. berichtete von Ergebnissen ihrer prospektiven Studie mit 203 an akuter Myokarditis erkrankten Patienten, die ein standardmäßiges CMR-Protokoll ohne neuere parametrische Parameter und eine Verlaufskontrolle nach  $18,9 \pm 8,2$  Monaten erhielten. (Sanguineti, Garot et al. 2015) Sie konnte keinen prognostischen Wert des CMRs bei einer Myokarditis nachweisen. (Sanguineti, Garot et al. 2015) Weder der Nachweis und das Ausmaß von Ödemen, noch das EGE oder LGE konnte die Prognose voraussagen. (Sanguineti, Garot et al. 2015) Einzig eine Veränderung der LVEF bei Erstvorstellung konnte einen schlechten klinischen Verlauf vorhersagen ( $57,6 \pm 8,9\%$  bei Patienten ohne versus  $51,9 \pm 9,0\%$  bei Patienten mit schweren Ereignissen wie mit plötzlichem Herztod, Herztransplantation und NYHA  $\geq$ III). (Sanguineti, Garot et al. 2015) Auch in unserer Studie ließen die semi-quantitativen CMR-Parameter keine signifikante Risikobewertung für eine Herzinsuffizienz im Krankheitsverlauf der Patienten mit Verdacht auf Myokarditis zu.

Vergleicht man die Studien von Wagner et al., Mahrholdt et al. und Grün et al., wird vor allem einem LGE ein prädiktiver Wert zugesprochen. Trotzdem scheinen auch diese Ergebnisse nicht gut reproduzierbar zu sein. Allein die Studie von McLellan et al. beschrieb vergleichbare Ergebnisse zu unseren, allerdings ohne statistische Signifikanz. Sanguineti et al. verneinte dahingegen jeglichen prognostischen Wert der CMR. Diese variablen Studienergebnisse könnten unterschiedliche Gründe haben. Zum Teil haben die Studien sehr

kleine Studienpopulation beobachtet oder sehr genaue Ausschlusskriterien für beispielsweise spezielle Ursachen eingesetzt. So könnte es sein, dass spezifisch verursachte Myokarditiden andere Verläufe und unterschiedliche Entzündungsmuster aufweisen. Zu beachten ist, dass mildere, aber auch chronische Verläufe schlecht in den Standardparametern dargestellt werden können. Außerdem wich der Zeitpunkt der CMR-Untersuchung teilweise von unserem ab. So könnte ein sehr früher Zeitpunkt möglicherweise akutere Krankheitsstadien als in unserer Studie dargestellt haben. Diese können mit den Standardparametern wesentlich besser dargestellt werden als spätere Stadien mit möglicher Chronifizierung. Ein weiterer möglicher Grund für die Abweichungen ist der unterschiedliche Zeitpunkt der Verlaufskontrollen und ebenfalls die Beobachtung verschiedener Endpunkte. Auch der Einsatz unterschiedlicher Kontrastmittel könnte einige Abweichungen trotz angepasster Dosierung erklären. (Friedrich, Sechtem et al. 2009)

#### **4.4 Quantitative CMR**

In der Untersuchung der quantitativen Gewebecharakterisierung konnte in den magnetresonanztomographischen Messungen für keinen Parameter ein signifikanter Vorteil für die Risikobewertung hinsichtlich einer Herzinsuffizienz im weiteren klinischen Verlauf der Patienten mit Verdacht auf Myokarditis nachgewiesen werden.

##### **4.4.1 Vergleich mit derzeitigem Forschungsstand**

Aufgrund der Limitationen der semi-quantitativen CMR-Messungen werden vermehrt quantitative CMR-Methoden eingesetzt. Diese wurden im Vergleich zur EMB und zu den „Lake-Louise“-Kriterien gesetzt und haben vor allem für diffuse und subakut bis chronische Myokarditiden sehr gute Ergebnisse gezeigt. (Roller, Harth et al. 2015)

2012 untersuchten Thavendiranathan et al. die diagnostische Aussagekraft des T2-Mappings im Vergleich zum konventionellen T2-gewichteten CMR.

(Thavendiranathan, Walls et al. 2012) Dafür erhielten 30 Patienten mit Verdacht auf Myokarditis oder Tako-Tsubo-Kardiomyopathie eine CMR mit T2-Mapping. (Thavendiranathan, Walls et al. 2012) Es zeigte sich, dass die T2-gewichteten Aufnahmen nicht zwischen erkranktem und gesundem Myokard unterscheiden können, das T2-Mapping hinsichtlich einer Myokarditis dahingegen schon (T2-Mapping:  $65,2 \pm 3,2$ ms in erkranktem Myokard,  $53,5 \pm 2,1$ ms in gesundem Myokard,  $p < 0,001$ ). (Thavendiranathan, Walls et al. 2012) Darüber hinaus war es auch weiteren Hinweisen, wie Wandbewegungsstörungen, T2-STIR/SSFP und das LGE, überlegen, erkranktes Myokard darzustellen. (Thavendiranathan, Walls et al. 2012) Da sehr kurze Zeiten mit angehaltenem Atem benötigt werden, kann das T2-Mapping auch bei schwer erkrankten Patienten gut eingesetzt werden. (Thavendiranathan, Walls et al. 2012)

Ferreira et al veröffentlichten 2013 eine Studie, in der 50 Patienten mit Verdacht auf eine akute Myokarditis und einer Kontrollgruppe mit 45 gesunden Individuen eine CMR erhielten, um das T1-Mappings hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit bei akuter Myokarditis zu analysieren. (Ferreira, Piechnik et al. 2013) Dabei enthielt das CMR-Protokoll neben T2-gewichteten dark-blood STIR- und bright-blood T2-gewichteten Aufnahmen, ein LGE und das native T1-Mapping. (Ferreira, Piechnik et al. 2013) Das native T1-Mapping zeigte dabei, als neueres Kriterium zum Nachweis einer akuten Myokarditis ohne Notwendigkeit von Kontrastmittelgabe oder Referenzgewebe, im Vergleich zu den T2-gewichteten Aufnahmen, hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft exzellente Ergebnisse. (Ferreira, Piechnik et al. 2013) Darüber hinaus ergab sich im Vergleich zu den T2-gewichteten Aufnahmen und dem LGE auch eine erhöhte Sensitivität für das T1-Mapping (~90%), die möglicherweise einen Vorteil für den Nachweis von diskreten fokalen Läsionen bringen könnte, wenn kontrastmittelunterstützte Aufnahmen mit Gadolinium nicht möglich sind. (Ferreira, Piechnik et al. 2013) Die Auswahl der Patienten erfolgte überwiegend aufgrund einer klinischen Diagnose der Myokarditis. (Ferreira, Piechnik et al. 2013)

Hinojar et al. untersuchten ebenfalls den diagnostischen Aussagewert des T1-Mappings in einer Studie mit 165 Patienten mit klinischer Diagnose einer viralen Myokarditis in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung und einer Kontrollgruppe bestehend aus 40 Patienten. (Hinojar, Foote et al. 2015) Die Patienten erhielten je nach Erkrankungsstadium ein CMR kurz, beziehungsweise zu einem Zeitpunkt von etwa sechs Monaten nach Erkrankungsbeginn. (Hinojar, Foote et al. 2015) Sie beschrieben entsprechend der Veröffentlichung von Ferreira et al. 2013, dass das native T1-Mapping den T2-gewichteten und LGE-Aufnahmen hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit und sowohl positiven als auch negativen prädiktiven Werten überlegen sei. (Hinojar, Foote et al. 2015) Darüber hinaus könne das native T1-Mapping zuverlässig eine akute Myokarditis von einem gesunden Herzen unterscheiden, und zwar mit  $>5SD$  über der medianen Norm. (Hinojar, Foote et al. 2015) Eine abheilende Myokarditis könne primär durch entweder ein abnormes natives T1-Mapping von  $>2SD$  oder der Präsenz eines LGEs dargestellt werden. (Hinojar, Foote et al. 2015) Zu beachten ist, dass die eingeschlossenen Patienten auch in dieser Studie nur eine klinische Diagnose der Myokarditis hatten. (Hinojar, Foote et al. 2015)

Eine Veröffentlichung von Radunski et al. 2014 beschrieb, neben der Analyse der diagnostischen Aussagekraft des T2- und T1-Mappings, auch die des EZV im Vergleich zu den „Lake-Louise“-Kriterien bei Patienten mit Verdacht auf eine Myokarditis. (Radunski, Lund et al. 2014) Dabei handelte sich um die Untersuchung von 104 Patienten und 21 Kontrollindividuen. (Radunski, Lund et al. 2014) In einem Abstand von zwei Wochen nach Symptombeginn erhielten die Patienten eine CMR mit neben den semi-quantitativen Standardparametern T2, T1-Mapping und EZV. (Radunski, Lund et al. 2014) Dabei kamen sie zu einem Ergebnis, dass die EZV-Quantifizierung den besten diagnostischen Wert aller einzelnen, ausgewerteten CMR-Parameter zur Unterscheidung der Patienten mit Myokarditis und der gesunden Kontrollen habe. (Radunski, Lund et al. 2014) Insbesondere eine Kombination aus EZV und LGE scheine vor allem bei Patienten mit klinisch definierter subakuter, schwerer Myokarditis die

diagnostische Leistung im Vergleich zu den „Lake-Louise“-Kriterien verbessern. (Radunski, Lund et al. 2014) Auch hier fehlte wiederum die konsequente Diagnosestellung mittels EMB und die Erkrankung der eingeschlossenen Patienten war wahrscheinlich subakuter und schwerer im Vergleich zu bisherigen Studien. (Radunski, Lund et al. 2014)

In der Studie von Bohnen et al. 2015, in der ebenfalls die Aussagekraft des T1- und T2-Mappings für den Nachweis einer aktiven Myokarditis bei Patienten mit kürzlich eingesetztem Herzversagen und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion geprüft wurde, erfolgte bei allen 31 Patienten dahingegen eine CMR-Untersuchung und auch eine EMB. (Bohnen, Radunski et al. 2015) In dieser wurde bei 52% der Patienten eine aktive Myokarditis, definiert als aktive Entzündung, nachgewiesen. (Bohnen, Radunski et al. 2015) Weder das klinische Bild, die „Lake-Louise“-Kriterien, das globale myokardiale T1-Mapping, noch das EZV zeigten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne aktiver Myokarditis. (Bohnen, Radunski et al. 2015) Nur die globale T2-Zeit scheint im Median bei Patienten mit aktiver Myokarditis erhöht zu sein und somit ein überlegender Parameter im Nachweis Entzündungsaktivität bei Patienten mit kürzlich eingesetztem Herzversagen und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zu sein. (Bohnen, Radunski et al. 2015)

Darüber hinaus veröffentlichten Luetkens et al. 2016 die Ergebnisse einer Studie, in der sie den direkten Vergleich der unterschiedlichen CMR-Parameter untersuchten. (Luetkens, Homsí et al. 2016) Ein Studienpopulation von 34 Patienten mit Verdacht auf eine akute Myokarditis und eine Kontrollgruppe von 50 Patienten erhielten eine CMR mit einem Protokoll aus quantitativen (T1-Map, T2-Map, EZV) und semi-quantitativen („Lake-Louise“-Kriterien) Parametern. (Luetkens, Homsí et al. 2016) Dabei zeigte sich, dass eine Kombination aus den nativen quantitativen Parametern (T1- und T2- Mapping) mit dem LGE die diagnostische Aussagekraft der CMR hinsichtlich eines Verdachts der akuten Myokarditis signifikant im Vergleich zu den „Lake-Louise“-Kriterien steigern konnte. (Luetkens, Homsí et al. 2016) Darüber hinaus haben das native T1-

Mapping und T2-Mapping die besten diagnostischen Aussagewerte aller einzeln ausgewerteten Parameter. (Luetkens, Homsí et al. 2016) Ähnlich wie in unserer Studie wurden wiederum nur Patienten eingeschlossen, bei denen klinisch die Diagnose einer akuten Myokarditis gestellt wurde. (Luetkens, Homsí et al. 2016)

Mit dem Ziel, die tatsächliche diagnostische Aussagekraft des gesamten CMR-Mappings im Vergleich zu der EMB zu erfassen, führten Lurz et al. 2016 eine Studie durch, in der sie bei 129 Patienten eine biventrikuläre EMB, eine Koronarangiographie zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung und ein CMR mit einem aus „Lake-Louise“-Kriterien, T2- und T1-Mapping sowie EZV bestehenden Protokoll durchführten. (Lurz, Luecke et al. 2016) Dabei wurde zwischen Patienten mit einer akuten (<14 Tage) und chronischen (>14 Tage) Symptomatik unterschieden. (Lurz, Luecke et al. 2016) Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit akuter Symptomatik das native T1-Mapping, das EZV und das T2-Mapping einen den „Lake-Louise“-Kriterien überlegenden diagnostischen Aussagewert hinsichtlich eines Nachweises oder Ausschlusses einer Myokarditis haben. (Lurz, Luecke et al. 2016) Dahingegen könne nur das T2-Mapping helfen, eine adäquate Diagnose bei Patienten mit chronischen Symptomen zu stellen. (Lurz, Luecke et al. 2016)

Da die quantitativen CMR-Parameter scheinbar Potential haben könnten, den diagnostischen Wert der CMR bei suspekter Myokarditis zu verbessern, liegt es nahe, dass auch möglicherweise die prognostische Aussagekraft der CMR durch diese Parameter gesteigert werden könnte. Jedoch wurde in Studien bisher weniger auf ihre Prognose eingegangen.

Wong et al. veröffentlichten 2012 dazu eine Studie über den Zusammenhang zwischen dem EZV und der Mortalität. (Wong, Piehler et al. 2012) 793 erkrankte Patienten sowie neun gesunde Individuen erhielten ein CMR mit Cine-, LGE-, T1-Mapping inklusive EZV und Verlaufskontrolle nach einem Median von 0,8 Jahren. (Wong, Piehler et al. 2012) In der univariaten Auswertung zeigte sich, dass ein erhöhtes EZV mit einer erhöhten Mortalität

und Risiko für plötzlichen Herztod, Herztransplantation oder Einsatz eines VADs als primäre Endpunkte assoziiert ist (HR(KI)=1,81(1,53-2,13) und HR(KI)=1,77(1,51-2,07); für jeweils 3% Erhöhung des EZVs; nach Korrektur von Alter, LVEF und myokardialer Infarktgröße). (Wong, Piehler et al. 2012) Die multivariate Analyse bestätigte ebenfalls einen negativen, unabhängigen prädiktiven Wert für das EZV (HR(KI)=1,55(1,27-1,88) und HR(KI)=1,48(1,23-1,78); für jeweils 3% Erhöhung des EZVs; nach Korrektur von Alter, LVEF und myokardialer Infarktgröße). (Wong, Piehler et al. 2012) Zu beachten ist allerdings, dass die Studienpopulation nicht speziell nur Patienten mit Verdacht auf Myokarditis beinhaltete, sondern auch andere Herzerkrankungen, wie Myokardinfarkte, enthielt. (Wong, Piehler et al. 2012) Diese unterschiedlichen Erkrankungen könnten möglicherweise mit unterschiedlichen hohen medianen Entzündungsreaktionen sowie ebenfalls einer unterschiedlich starken Expansion der extrazellulären Matrix einhergehen, sodass diese Ergebnisse nur eingeschränkt für den Verdacht auf eine Myokarditis übertragen werden können. Darüber hinaus wurden wiederum im Vergleich zu dem in unserer Studie gewählten Referenzpunkt, der Herzinsuffizienz im Verlauf der Myokarditis, andere Endpunkte gewählt. Auch dies kann in Abweichungen aufgrund unterschiedlicher Schädigungsmuster sowie Zeitpunkt und Schwere der Erkrankung resultieren.

Eine vergleichbare veröffentlichte Studie, die sich mit dem prognostischen Wert der Kardio-MRT mit einem T2-, T1-Mapping und EZV enthaltenden Protokoll beschäftigt hat, gibt es bisher nicht. Mögliche Ursachen dafür, dass die quantitativen CMR-Parameter zwar einen diagnostischen Aussagewert haben, es allerdings in unserer Studie keinen Hinweis auf einen Aussagewert hinsichtlich einer Herzinsuffizienz im weiteren Verlauf der Myokarditis gab, können auch Schwankungen hinsichtlich der Compliance der beobachteten Patienten sein. Darüber hinaus könnten auch genetische Faktoren eine Rolle für den Verlauf einer Myokarditis spielen.

## 4.5 Studienlimitationen

Einige Limitationen sind für die durchgeführte Studie anzubringen. Zunächst handelt es sich um eine retrospektive Studie, so dass es durch Unvollständigkeiten in der Datenerhebung zu einer Verzerrung der Ergebnisse gekommen sein könnte. Eine Studie mit einer größeren Studienpopulation sowie einer prospektiven Datenerfassung hätte gegebenenfalls andere Ergebnisse hervorbringen können. Vielen Studien, die sich der Myokarditis widmeten, wählten andere Endpunkte als unsere Studie, die Herzinsuffizienz. Die Herzinsuffizienz ist zumeist ein schwierig zu determinierendes Ereignis, da Definitionen variieren. (Zannad, Stough et al. 2008) Trotzdem ist die Wahl des Referenzpunktes bei dem Auftreten einer Herzinsuffizienz wichtig, da eine Herzinsuffizienz meist mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert ist und auch eine gesellschaftliche Belastung damit einhergeht. (Zannad, Stough et al. 2008) Zudem wurde auch keine systematische Diagnostik der Myokarditis mittels EMB durchgeführt, um eine definitive Diagnose und Verlaufskontrolle zu stellen. Zusätzlich wurde auch die subjektive Verlaufskontrolle mittels eines standardisierten Fragebogens durchgeführt. Eine Verlaufskontrolle mittels CMR, EMB oder weiterer klinischer Parameter hätte möglicherweise andere Ergebnisse erbracht.

## 4.6 Ausblick

Die Langzeitmortalität der Myokarditis, genauso wie auch die potentiellen Risikofaktoren für einen schlechten klinischen Verlauf, sind weitestgehend unbekannt. (Grün, Schumm et al. 2012) Die diesbezügliche Studienlage ist unzureichend und kontrovers. Es herrschen Uneinigkeiten der früheren Studien über den prognostischen Wert unterschiedlicher Parameter. So bestätigen Why et al., Caforio et al. und Kindermann et al. unsere Aussage, dass das klinische Bild der Patienten mit Myokarditis einen prognostischen Aussagewert hat. (Why, Meany et al. 1994, Caforio, Calabrese et al. 2007, Kindermann, Kindermann et al. 2008) Doch gibt es auch Veröffentlichungen, die

gegensätzliche Ergebnisse berichten. (Fuse, Kodama et al. 2000, Magnani, Danik et al. 2006)

Hinsichtlich des prognostischen Nutzens der semi-quantitativen CMR-Parameter scheint mehr Einigkeit in den unterschiedlichen Forschungsergebnissen zu herrschen. Ein alleiniges LGE scheint übereinstimmend mit einem schlechten Verlauf zu korrelieren. (Kramer 2015). Den Zusammenhang der quantitativen CMR-Sequenzen mit der Prognose wurde noch nicht ausführlich untersucht. Wong et al. berichteten über einen prognostischen Wert des EZVs hinsichtlich der Mortalität und plötzlichem Herztod, allerdings nicht speziell hinsichtlich einer Myokarditis. (Wong, Piehler et al. 2012) Unsere Studie konnte dies aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen und anderer Endpunkte nicht bestätigen.

Infolge dieser widersprüchlichen und eingeschränkten Studienlage konnte bisher kein allgemein reproduzierbarer Parameter für die Prognoseeinschätzung einer Myokarditis definiert werden. Deshalb müssen in Zukunft weitere Studien folgen. Dabei muss auf eine stärkere Reproduzierbarkeit geachtet werden. Hierbei sollte einheitlich das Erkrankungsstadium der Patienten mit Myokarditis definiert und in den Studien getrennt beobachtet werden. Es sollten ähnliche Endpunkte gewählt werden. Darüber hinaus sollte eine sichere Diagnosestellung mittels Histopathologie aus einer EMB bei allen Patienten erfolgen, um gezielt ausschließlich den Verlauf der Myokarditis auswerten zu können. Weiterhin kann die Verlaufskontrolle mithilfe klinischer Diagnostik und CMR-Untersuchung objektiviert werden. Möglicherweise müssen auch andere diagnostische Untersuchungen mit potentiell stärkerer prognostischer Aussagekraft, wie beispielsweise Biomarker, untersucht werden. Neuere Studien weisen darüber hinaus nicht nur auf den diagnostischen, sondern auch den prognostischen Wert der EMB bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis hin. (Kindermann, Barth et al. 2012)

## 5 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, den Aussagewert der Kardio-MRT bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis hinsichtlich einer Herzinsuffizienz im Erkrankungsverlauf zu beurteilen.

Trotz unterschiedlichster Ansätze war es bisher schwierig, aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes und des stark variablen Verlaufs die Prognose bei Patienten mit Myokarditis zuverlässig einzuschätzen. (Grün, Schumm et al. 2012) T1-, T2- Mapping und das EZV scheinen für die Diagnostik der Myokarditis hilfreich zu sein (Radunski, Lund et al. 2014), so dass sie möglicherweise auch einen prognostischen Wert für Patienten mit Myokarditis haben könnten. Bisher konnte kein reproduzierbarer Parameter für die Risikobewertung einer Myokarditis im Verlauf gefunden werden.

Bei 81 Patienten mit Myokarditis erfolgte eine 1,5 T-CMR-Untersuchung. Diese enthielt neben einem Standardprotokoll bestehend aus T2-gewichteten sowie mit Kontrastmittel angereicherten T1-gewichteten Aufnahmen (Early Gadolinium Enhancement (EGE), Late Gadolinium Enhancement (LGE)) auch eine Erweiterung bestehend aus T2-, T1-Mapping und EZV. Das T2-Mapping erfolgte in einer Gradienten/Spin-Echo Hybridsequenz (GraSe), das T1-Mapping mittels modifizierter Look-Locker-Inversion-Recovery- (MOLLI-) Sequenz vor und nach der Verabreichung eines Kontrastmittelbolus mit 0,075mmol/kg Gadobenat-Dimeglumin. Die Auswertung erfolgte mittels eines Plug-Ins für die OsiriX Software (Pixmeo, Bernex, Schweiz). Nach im Mittel  $373 \pm 220$  Tagen erfolgte eine Verlaufskontrolle in mündlicher und/oder schriftlicher Form mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens.

In der univariaten Auswertung ergab sich sowohl für eine Herzinsuffizienz bei Erstvorstellung ( $HR(KI)=3,2050(1,5312-6,7086)$ ,  $p=0,0012$ ) und einen erhöhten BMI ( $HR(KI)=1,1420(1,0550-1,2362)$ ,  $p=0,0021$ ) ein signifikantes erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz bei der Verlaufskontrolle. Auch funktionelle

Parameter, wie die LVEF (HR(KI)=0,9774(0,9596-0,9955), p=0,0134) sowie der LVEDV-Index, LVESV-Index und LVSV-Index gaben univariat einen Hinweis auf ein verändertes Risiko für eine Herzinsuffizienz bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis. Hinsichtlich der CMR-Befunde ergab sich für eine erhöhte T2-Ratio (HR(KI)=1,6421(0,9726-2,7727), p=0,0667) ein verändertes Risiko hinsichtlich einer Herzinsuffizienz. Weder EGE (HR(KI)=1,0046(0,9916-1,0178), p=0,4980), LGE(HR(KI)=0,9607(0,4843-1,9057), p=0,9086), noch die neueren Parameter, wie T1-Map (HR(KI)=1,0030(0,9986-1,0074), p=0,1854), T2-Map (HR(KI)=1,0175(0,9732-1,0637), p=0,4603) und das EZV (HR(KI)=0,9535(0,8782-1,0352), p=0,2430) zeigten univariat eine Veränderung hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz im Verlauf. Ausschließlich die Erstvorstellung mit Herzinsuffizienz und ein erhöhter BMI zeigten einen unabhängig prädiktiven Wert für einen schlechten Verlauf mit folgender Herzinsuffizienz.

Eine Aussagekraft der Kardio-MRT einschließlich quantitativer Parameter für das Risiko einer Herzinsuffizienz im Verlauf der Patienten mit Verdacht auf Myokarditis konnte nicht nachgewiesen werden. Wichtigste Parameter, um dieses Risiko einzuschätzen, waren eine Herzinsuffizienz bei der Erstvorstellung und ein erhöhter BMI.

## 6 Abstract

This study evaluated the performance of CMR on patients with suspected myocarditis regarding a heart failure in the course of the disease.

The assessment of prognosis in patients with myocarditis has been difficult due to variable clinical pictures and outcomes. (Grün, Schumm et al. 2012) T1-, T2-Maps and extracellular volume (ECV) might be sufficient to diagnose myocarditis. (Radunski, Lund et al. 2014) and maybe also to assess the risk of myocarditis.

CMR with 1,5 T was performed at 81 patients with a standard CMR protocol with T2-weighted images, as well as T1-weighted images with contrast agent (Early Gadolinium Enhancement (EGE), Late Gadolinium Enhancement (LGE)). The extended protocol also included T2-, T1-maps und extracellular volume. T2-Maps was performed with a multiecho sequence and in breath holding. T1-Maps was performed in a Look-Locker-Inversion-Recovery- (MOLLI-) sequence before and after a bolus of 0,075mmol/kg Gadobenat-Dimeglumin. A Plug-In for OsiriX Software (Pixmeo, Bernex, Schweiz) was used to evaluate data. An oral and/or written follow-up was performed after a mean of  $373 \pm 220$  days with a standard survey.

An increased risk for heart failure in the course was found with statistical significance in the univariate analysis for congestive heart failure at initial presentation (HR(KI)=3,2050(1,5312-6,7086),  $p=0,0012$ ), as well as for an increased BMI (HR(KI)=1,1420(1,0550-1,2362),  $p=0,0021$ ). In addition functional parameters, such as LVEF (HR(KI)=0,9774(0,9596-0,9955),  $p=0,0134$ ), the LVEDV-index, LVESV-index und LVSV-index indicate a modified risk for heart failure in the course of myocarditis. Regarding our CMR-findings an increased T2-ratio (HR(KI)=1,6421(0,9726-2,7727),  $p=0,0667$ ) showed an increased risk for latter heart failure. Neither EGE (HR(KI)=1,0046(0,9916-1,0178),  $p=0,4980$ ), LGE (HR(KI)=0,9607(0,4843-1,9057),  $p=0,9086$ ), nor new

parameters such as T1-map (HR(KI)=1,0030(0,9986-1,0074), p=0,1854), T2-map (HR(KI)=1,0175(0,9732-1,0637), p=0,4603) and ECV (HR(KI)=0,9535(0,8782-1,0352), p=0,2430) showed a change in risk for heart failure in the course of the disease. In the multivariate analyses, exclusively congestive heart failure at initial presentation and an increased BMI showed an independent predictive value for latter heart failure in patients with suspected myocarditis.

In this study the value of CMR including quantitative markers to assess the risk for latter heart failure in patients with suspected myocarditis could not be approved. Congestive heart failure at initial presentation and an increased BMI were the most important parameters to assess risk in patients with suspected myocarditis.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotension-konvertierendes Enzym
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Angiotensin-Rezeptor
AV	Atrioventrikulär
BB	Black Blood
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CK	Kreatinkinase
CMR	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
CRP	C-reaktives Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ECMO	Extrapulmonale Membranoxygenatoren
EDV	Enddiastolisches Volumen
EGE	Early Gadolinium Enhancement
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardiale Biopsie
ER	Ödem-Ratio
EZV	Extrazellulärvolumen
FID	Free induction decay
FU	Follow-Up
GBCA	Gadolinium enthaltendes Kontrastmittel
GFR	Glomeruläre Infiltrationsrate
GRASE	Gradienten- und Spinechosequenz
GRE	Gradientenecho
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HF	Herzinsuffizienz
HHV 6	Humanes Herpesvirus 6

HIV	Humans Immundefizienzvirus
HKT	Hämatokrit
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IR	Inversion Recovery
KI	95% - Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LL	Look-Locker
LV	Linksventrikulär
LVED	Linksventrikulär-enddiastolisch
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVSV	Linksventrikuläres Schlagvolumen
MOLLI	Modified Look Locker Inversion Recovery
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PC	nach Kontrastmittelgabe
PCR	Polymerase Chain Reaction
PVB19	Parvovirus B 19
RNS	Ribonukleinsäure
SENSE	Sensitivity-Encoded
SD	Standardabweichung
SE	Spinecho
SI	Signalintensität
SSFP	Steady-State-Free-Precession-Sequenz
STIR	Short Time Inversion Recovery
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Pulswiederholzeit
VAD	Ventricular Assist Device
WHO	World Health Organization

## 8 Literaturverzeichnis

Abdel-Aty, H., et al. (2005). "Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches." J Am Coll Cardiol **45**(11): 1815-1822.

Achenbach, S., et al. (2013). Konsensus-Empfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomographie und Magnetresonanztomographie. Düsseldorf, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. : 32.

Afanasyeva, M., et al. (2004). "Autoimmune myocarditis: cellular mediators of cardiac dysfunction." Autoimmun Rev **3**(7-8): 476-486.

Ammirati, E., et al. (2015). "Eosinophilic myocarditis: a paraneoplastic event." Lancet **385**(9986): 2546.

Anderson, D. W., et al. (1988). "Prevalent Myocarditis at Necropsy in the Acquired Immunodeficiency Syndrome " J Am Coll Cardiol **11**(4): 792-799.

Aretz, H. T. (1987). "Myocarditis: The Dallas Criteria." Hum Path **18**(6): 619-624.

Arheden, H., et al. (1999). "Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echo-planar MR imaging to quantify myocardial infarction: comparison with 99mTc-DTPA autoradiography in rats." Radiology **211**(3): 698-708.

Baccouche, H., et al. (2009). "Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease." Eur Heart J **30**(23): 2869-2879.

Barton, M., et al. (2008). "Eosinophilic myocarditis temporally associated with conjugate meningococcal C and hepatitis B vaccines in children." Pediatr Infect Dis J **27**(9): 831-835.

Baughman, K. L. (2006). "Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria." Circulation **113**(4): 593-595.

Biesbroek, P. S., et al. (2015). "Diagnosis of myocarditis: Current state and future perspectives." Int J Cardiol **191**: 211-219.

Blauwet, L. A. and L. T. Cooper (2010). "Myocarditis." Prog Cardiovasc Dis **52**(4): 274-288.

Bock, C. T., et al. (2010). "Human Parvovirus B19 - Associated Myocarditis." N Engl J Med **362**(13): 1248-1249.

Bohnen, S., et al. (2015). "Performance of t1 and t2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure." Circ Cardiovasc Imaging **8**(6): 1-7.

Breinholt, J. P., et al. (2010). "Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients." J Heart Lung Transplant **29**(7): 739-746.

Caforio, A. L., et al. (2007). "A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis." Eur Heart J **28**(11): 1326-1333.

Caforio, A. L., et al. (2015). "Clinical presentation and diagnosis of myocarditis." Heart **101**(16): 1332-1344.

Caforio, A. L., et al. (2013). "Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases." Eur Heart J **34**(33): 2636-2648, 2648a-2648d.

Cooper, L. T., et al. (2007). "The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology." Circulation **116**(19): 2216-2233.

Cooper, L. T., Jr (2009). "Myocarditis." N Engl J Med **360**(15): 1526-1538.

Cooper, L. T., Jr, et al. (2008). "Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis." Am J Cardiol **102**(11): 1535-1539.

D'Ambrosio, A., et al. (2001). "The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review." Heart **85**(5): 499-504.

De Leeuw, N., et al. (1999). "Study on Microbial Persistence in End-Stage Idiopathic Dilated Cardiomyopathy." Clin Infect Dis **29**(3): 522-525.

Dickstein, K., et al. (2008). "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)." Eur Heart J **29**(19): 2388-2442.

Dymarkowski, S., et al. (2005). Ischemic Heart Disease. Clinical Cardiac MRI. J. Bogaert, S. Dymarkowski and A. M. Taylor. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag. **1**: 173-216.

Dymarkowski, S. and H. Bosmans (2005). Cardiac MRI Physics. Clinical Cardiac MRI. J. Bogaert, S. Dymarkowski and A. J. Taylor. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag. **1**: 1-31.

Eitel, I., et al. (2014). Pocket Guide der AG 21: Kardiale Magnetresonanztomographie D. G. f. K. (DGK). Düsseldorf, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: 83.

Fabre, A. and M. N. Sheppard (2006). "Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death." Heart **92**(3): 316-320.

Felker, G. M., et al. (2000). "Echocardiographic Findings in Fulminant and Acute Myocarditis." J Am Coll Cardiol **36**(1): 227-232.

Ferreira, V. M., et al. (2013). "T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging." JACC Cardiovasc Imaging **6**(10): 1048-1058.

Ferreira, V. M., et al. (2014). "Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents." J Cardiovasc Magn Reson **16**: 36.

Fontana, M., et al. (2013). "Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification. Histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR." J Cardiovasc Magn Reson **14**: 88.

Francone, M., et al. (2014). "CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis." JACC Cardiovasc Imaging **7**(3): 254-263.

Friedrich, M. G., et al. (2009). "Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper." J Am Coll Cardiol **53**(17): 1475-1487.

Friedrich, M. G., et al. (1998). "Contrast Media Enhanced Magnetic Resonance Imaging Visualizes Myocardial Changes in the Course of Viral Myocarditis." Circulation **97**(18): 1802-1809.

Friman, G., et al. (1995). "Infectious and lymphocytic myocarditis: epidemiology and factors relevant to sports medicine. ." Scand J Med Sci Sports **5**(5): 269-278.

Fuse, K., et al. (2000). "Predictors of disease course in patients with acute myocarditis." Circulation **102**(23): 2829-2835.

Gagliardi, M. G., et al. (1991). "Usefulness of Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Acute Myokarditis in Infants and Children, and Comparison with Encomyocardial Biopsy." Am J Cardiol **68**(10): 1089-1091.

Gai, N., et al. (2011). "T1 mapping of the gadolinium-enhanced myocardium: adjustment for factors affecting interpatient comparison." Magn Reson Med **65**(5): 1407-1415.

Giri, S., et al. (2009). "T2 quantification for improved detection of myocardial edema." J Cardiovasc Magn Reson **11**: 56.

Greulich, S., et al. (2015). "Myocardial Inflammation-Are We There Yet?" Curr Cardiovasc Imaging Rep **8**(3): 6.

Grün, S., et al. (2012). "Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery." J Am Coll Cardiol **59**(18): 1604-1615.

Hinojar, R., et al. (2015). "Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR." JACC Cardiovasc Imaging **8**(1): 37-46.

Hombach, V. (2006). Bildkontrast - Vorpulse Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Kursbuch und Repetitorium V. Hombach. Stuttgart, Schattauer. **1**: 21-38.

Hombach, V. (2006). Grundlagen der Magnetresonanztomographie. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Kursbuch und Repetitorium V. Hombach. Stuttgart, Schattauer. **1**: 1-10.

Hombach, V., et al. (2015). "Durchführung und Befundung der kardialen Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT)." Der Kardiologe.

J. C. S., J. W. G. (2011). "Guidelines for Diagnosis and Treatment of Myocarditis (JCS 2009)." Circ J **75**(3): 734-743.

Jeuthe, S., et al. (2016). "Myocardial T1 maps reflect histological findings in acute and chronic stages of myocarditis in a rat model." J Cardiovasc Magn Reson **18**: 19.

Kellman, P., et al. (2012). "Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: initial clinical experience." J Cardiovasc Magn Reson **14**: 64.

Kim, R. J., et al. (2000). "The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction." N Engl J Med **343**(20): 1445-1453.

Kindermann, I., et al. (2012). "Update on myocarditis." J Am Coll Cardiol **59**(9): 779-792.

Kindermann, I., et al. (2008). "Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis." Circulation **118**(6): 639-648.

Kishimoto, C. and Y. Hiraoka (1994). "Clinical and experimental studies in myocarditis." Curr Opin Cardiol **9**(3): 349-356.

Klingel, K., et al. (2004). "Molecular pathology of inflammatory cardiomyopathy." Med Microbiol Immunol **193**(2-3): 101-107.

Korkusuz, H., et al. (2010). "Accuracy of cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: comparison of MR and histological findings in an animal model." J Cardiovasc Magn Reson **12**: 49.

Kramer, C. M. (2015). "Role of Cardiac MR Imaging in Cardiomyopathies." J Nucl Med **56 Suppl 4**: 39S-45S.

Krishnamurthy, R., et al. (2014). "Tools for cardiovascular magnetic resonance imaging." Cardiovasc Diagn Ther **4**(2): 104-125.

Kühl, U., et al. (2012). "Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy." J Am Coll Cardiol **60**(14): 1295-1296.

Kühl, U., et al. (2005). "High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction." Circulation **111**(7): 887-893.

Kühl, U. and H. P. Schultheiss (2014). "Viral myocarditis." Swiss Med Wkly **144**: w14010.

Leone, O., et al. (2012). "2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology." Cardiovasc Pathol **21**(4): 245-274.

Liu, P. P. and J. W. Mason (2001). "Advances in the Understanding of Myocarditis." Circulation **104**(9): 1076-1082.

Luetkens, J. A., et al. (2014). "Acute myocarditis: multiparametric cardiac MR imaging." Radiology **273**(2): 383 - 392.

Luetkens, J. A., et al. (2016). "Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis." Eur Heart J Cardiovasc Imaging **17**(2): 154-161.

Lurz, P., et al. (2012). "Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis." JACC Cardiovasc Imaging **5**(5): 513-524.

Lurz, P., et al. (2016). "Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial." J Am Coll Cardiol **67**(15): 1800-1811.

Luyt, C. E., et al. (2015). "What's new in myocarditis?" Intensive Care Med.

Magnani, J. W., et al. (2006). "Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors." Am Heart J **151**(2): 463-470.

Magnani, J. W. and G. W. Dec (2006). "Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment." Circulation **113**(6): 876-890.

Mahrholdt, H., et al. (2004). "Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology." Circulation **109**(10): 1250-1258.

Mahrholdt, H., et al. (2006). "Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis." Circulation **114**(15): 1581-1590.

Maron, B. J., et al. (2005). "Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome." J Am Coll Cardiol **45**(8): 1340-1345.

Martino, T. A., et al. (1994). "Viral Infection and the Pathogenesis of Dilated Cardiomyopathy." Circ Res **74**(2): 182-188.

Matsumori, A., et al. (1994). "Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy." Brit H J **72**(6): 561-566.

Mavrouli, M. D., et al. (2007). "Serologic prevalence of coxsackievirus group B in Greece." Viral Immunol **20**(1): 11-18.

McCarthy, R. E., et al. (2000). "Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis." N Engl J Med **342**(10): 690-695.

McLellan, A. J., et al. (2012). "Cardiac magnetic resonance imaging predicts recovery of left ventricular function in acute onset cardiomyopathy." Heart Lung Circ **21**(1): 30-35.

McMurray, J. J., et al. (2012). "ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC." Eur J Heart Fail **14**(8): 803-869.

Messroghli, D. (2011). Nicht - invasive Beurteilung des Myokards durch kardiales T1 - Mapping. Medizinische Fakultät. Berlin, Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Messroghli, D. R., et al. (2004). "Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart." Magn Reson Med **52**(1): 141-146.

Mirabel, M., et al. (2011). "Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support." Crit Care Med **39**(5): 1029-1035.

Moon, J. C., et al. (2013). "Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement." J Cardiovasc Magn Reson **15**: 92.

Murphy, J. G., et al. (2003). "Eosinophilic-lymphocytic myocarditis after smallpox vaccination." Lancet **362**(9393): 1378-1380.

Nanz, D. (2014). Kardiovaskuläre Bildgebung Wie funktioniert MRI? D. Weishaupt, V. D. Köchli and B. Marincek. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag. **7**: 75-98.

Nikitin, N. P., et al. (2006). "Left ventricular morphology, global and longitudinal function in normal older individuals: a cardiac magnetic resonance study." Int J Cardiol **108**(1): 76-83.

Pelliccia, A., et al. (2005). "Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology." Eur Heart J **26**(14): 1422-1445.

Piechnik, S. K., et al. (2010). "Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold." J Cardiovasc Magn Reson **12**: 69.

Priori, S. G., et al. (2015). "2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)." Eur Heart J.

Radunski, U. K., et al. (2014). "CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging." JACC Cardiovasc Imaging **7**(7): 667-675.

Rasche, V., et al. (2009). Technische Grundlagen Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Atlas und DVD. V. Hombach. Stuttgart, Schattaur. **1**: 1-31.

Richardson, P., et al. (1996). "Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies." Circulation **93**(5): 841-842.

Roller, F. C., et al. (2015). "T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies." Rofo **187**(9): 760-770.

Sagar, S., et al. (2012). "Myocarditis." Lancet **379**(9817): 738-747.

Salerno, M. and C. M. Kramer (2013). "Advances in parametric mapping with CMR imaging." JACC Cardiovasc Imaging **6**(7): 806-822.

Sanguineti, F., et al. (2015). "Cardiovascular magnetic resonance predictors of clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis." J Cardiovasc Magn Reson **17**(1): 78.

Schäfers, M., et al. (2008). Magnetresonanztomographie. Nichtinvasive kardiale Bildgebung. M. Schäfers, F. A. Flachskampf, U. Sechtem et al. Landsberg, ecomed. **1**: 34-45.

Schelbert, E. B., et al. (2011). "Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: slow infusion versus bolus." J Cardiovasc Magn Reson **13**: 16.

Schultz, J. C., et al. (2009). "Diagnosis and treatment of viral myocarditis." Mayo Clin Proc **84**(11): 1001-1009.

Schumm, J., et al. (2014). "Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis." J Cardiovasc Magn Reson **16**: 14.

Skouri, H. N., et al. (2006). "Noninvasive imaging in myocarditis." J Am Coll Cardiol **48**(10): 2085-2093.

Thavendiranathan, P., et al. (2012). "Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping." Circ Cardiovasc Imaging **5**(1): 102-110.

Trimpert, C., et al. (2010). "Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy: long-term reduction of cardiodepressant antibodies." Eur J Clin Invest **40**(8): 685-691.

Ugander, M., et al. (2012). "Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology." Eur Heart J **33**(10): 1268-1278.

Ukena, C., et al. (2014). "Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis." Clin Res Cardiol **103**(9): 743-751.

Ukena, C., et al. (2011). "Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis." Eur J Heart Fail **13**(4): 398-405.

Wagner, A., et al. (2003). "Long-term follow-up of patients paragraph sign with acute myocarditis by magnetic paragraph sign resonance imaging." MAGMA **16**(1): 17-20.

Weishaupt, D. (2014). Basis-Pulssequenzen. Wie funktioniert MRI? . D. Weishaupt, V. D. Köchli and B. Marincek. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag. **7**: 47-54.

Weishaupt, D. (2014). Bildkontrast. Wie funktioniert MRI? . D. Weishaupt, V. D. Köchli and B. Marincek. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag. **1**: 11-20.

Weishaupt, D. (2014). Relaxation. Wie funktioniert MRI? D. Weishaupt, V. D. Köchli and B. Marincek. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag. **7**: 7-10.

White, S. K., et al. (2012). "Characterising the myocardial interstitial space: the clinical relevance of non-invasive imaging." Heart **98**(10): 773-779.

Why, H. J. F., et al. (1994). "Clinical and Prognostic Significance of Detection of Enteroviral RNA in the Myocardium of Patients With Myocarditis or Dilated Cardiomyopathy." Circulation **89**(6): 2582-2589.

Wong, T. C., et al. (2012). "Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality." Circulation **126**(10): 1206-1216.

Wu, K. C., et al. (2008). "Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy." J Am Coll Cardiol **51**(25): 2414-2421.

Yazaki, Y., et al. (1998). "Comparison of clinical features and prognosis of cardiac sarcoidosis and idiopathic dilated cardiomyopathy." Am J Cardiol **82**(4): 537-540.

Yilmaz, A., et al. (2010). "Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance." Circulation **122**(9): 900-909.

Zannad, F., et al. (2008). "Heart failure as an endpoint in heart failure and non-heart failure cardiovascular clinical trials: the need for a consensus definition." Eur Heart J **29**(3): 413-421.

## 9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Blankenberg für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Mitarbeit in der Abteilung für Kardiologie im Universitären Herzzentrum Hamburg-Eppendorf und für das spannende Thema dieser Arbeit.

Insbesondere bedanke ich mich bei PD Dr. Kai Müllerleile für die langfristige, konstruktive Zusammenarbeit und die exzellente Betreuung. Auch möchte ich mich bei Dr. Ulf Radunski sowie allen Mitarbeitern und Beteiligten bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein herzlicher Dank geht an meine Eltern Dr. Christa Rauwald und Dr. Thomas Herwig sowie auch an meine Familie für ihren jahrelangen Beistand und ihr grenzenloses Zutrauen in mich.

Für die nötige Motivation und Ratschläge möchte ich mich besonders bei meinem Freund und Lebenspartner Claas Redlefsen bedanken. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Vielen Dank ebenfalls an meine lieben Freunde für ihr Verständnis und ihre Hilfe.

## **10 Lebenslauf**

( entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen )

## 11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Ort/Datum: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_