

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herzzentrum

Klinik für allgemeine und interventionelle Kardiologie

Klinikdirektor Prof. Dr. Stefan Blankenberg

**Verlaufskontrolle der Myokarditis mittels multiparametrischer
kardialer Magnetresonanztomographie**

Dissertation

Zur Erlangung des Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg

Vorgelegt von:

Yana Knapp

aus Hamburg

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 03.07.2018

Veröffentlicht mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss der/die Vorsitzende: PD Dr. Kai Müllerleile

Prüfungsausschuss zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Jin Yamamura

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Überblick und Fragestellung	1
2 Einleitung und aktueller Stand der Forschung	3
2.1 Epidemiologie	3
2.2 Ätiologie	3
2.3 Pathophysiologie	5
2.4 Klinik	6
2.5 Allgemeine Diagnostik	7
2.5.1 Labordiagnostik	8
2.5.2 Röntgen Thorax	8
2.5.3 Elektrokardiogramm	8
2.5.4 Echokardiographie	9
2.5.5 Myokardbiopsie	9
2.6 Bildgebende Diagnostik: Kardiale Magnetresonanztomographie	12
2.6.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	12
2.6.2 Bedeutung der CMR bei Myokarditis	15
2.6.3 CMR Kriterien bei Myokarditis: Lake-Louise-Kriterien	16
2.6.4 Standardisiertes CMR Protokoll bei Myokarditis und Interpretation	17
2.6.5 Limitationen der konventionellen CMR	19
2.7 Neuere bildgebende Verfahren: parametrisches Mapping	21
2.7.1 T2-Mapping	22
2.7.2 T1-Mapping	22

2.7.3	Extrazellularvolumen	23
2.8	Therapie	24
2.8.1	Allgemeine Behandlungsstrategien	24
2.8.2	Spezifische Therapie	26
2.9	Prognose	29
2.10	Ziele dieser Arbeit	32
3	Material und Methoden	34
3.1	Studiendesign und Patientenpopulation	34
3.2	CMR	36
3.2.1	Protokoll	36
3.2.2	Datenanalyse	37
3.3	Statistik	39
4	Ergebnisse	40
4.1	Gesamte Studienpopulation	40
4.1.1	Klinische Aspekte	42
4.1.2	CMR Parameter	42
4.2	Subgruppen	44
4.2.1	Klinische Aspekte	47
4.2.2	CMR Parameter	47
4.3	Diagnostische Genauigkeit	50
5	Diskussion	52
5.1	Lake-Louise-Kriterien	52
5.2	Myokardiales T2-Mapping	54
5.3	Myokardiales T1-Mapping	56
5.3.1	nT1-Zeiten	56
5.3.2	pcT1-Zeiten	59
5.4	Extrazellularvolumen	61
5.5	Klinische Bedeutung	63

Inhaltsverzeichnis

5.6	Limitationen der Studie	64
6	Zusammenfassung	66
7	Abstract	68
8	Veröffentlichung	70
A	Literaturverzeichnis	I
B	Danksagung	XII
C	Lebenslauf	XIII
D	Eidesstattliche Erklärung	XV

Abbildungsverzeichnis

2.1	Pathophysiologie der akuten Myokarditis	5
2.2	Lake-Louise-Kriterien	16
2.3	Klinische Präsentation und potenzielle Prognosen der akuten viralen Myokarditis	31
3.1	Patientenpopulation im Verlauf der Studie	36
4.1	Übersicht globaler und regionaler Mapping-Parameter der gesamten Studienpopulation	43
4.2	CMR-Bilder eines Patienten mit akuter Myokarditis zum Zeitpunkt der BL und im 3-Monats-FU	44
4.3	Übersicht globaler und regionaler Mapping-Parameter der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“	49
4.4	Übersicht globaler und regionaler Mapping-Parameter der Subgruppe „DCM-ähnlich“	50

Tabellenverzeichnis

4.1	Klinische und CMR-Parameter der gesamten Studienpopulation	41
4.2	Klinische und CMR-Parameter in der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ . .	45
4.3	Klinische und CMR-Parameter in der Subgruppe „DCM-ähnlich“ . . .	46
4.4	Diagnostische Genauigkeiten zur Identifizierung erkrankter Patienten .	51

Abkürzungsverzeichnis

ACCF	American College of Cardiology
ACE	angiotensine converting enzyme
ACS	acute coronary syndrome, akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AP	Angina Pectoris
AUC	Area under the curve
AV	atrioventrikulär
BL	Baseline
BNP	brain natriuretic peptide, natriuretisches Peptid Typ B
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CK-MB	Kreatinkinaseform MB
CM	Kardiomyopathie
CMR	Cardiac magnetic resonance, kardiale Magnetresonanztomographie
CRP	C-reaktives Protein
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EGE	Early-Gadolinium-Enhancement
EGEr	EGE-Ratio
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomykaridale Biopsie
ER	edema ratio, Ödem-Ratio
ESC	European Society of Cardiology
etc.	et cetera
EZR	Extrazellularraum
EZV	Extrazellulärvolumen
FU	Follow-Up
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GraSE	Gradienten- und Spin-Echo Multi-Echo Sequenz
GRE	Gradientenecho
HCV	Hepatitis-C-Virus
HF	Herzfrequenz
HHV-6	Humanes Herpesvirus Typ 6
HI	Herzinsuffizienz
HIV	Humane Immunodeficiency Virus, Humanes Immunschwäche Virus
HKT	Hämatokrit
ICD	interne cardioverter defibrillator

Abkürzungsverzeichnis

IR	Inversion Recovery
IR-GRE	Inversion-Recovery Gradienten-Echo-Sequenz
IVIG	Immunglobuline
KHK	koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LGE	Late-Gadolinium-Enhancement
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVOT	left ventricular outflow tract, linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVSV	linksventrikuläre Schlagvolumen
min.	Minute(n)
MOLLI	modifizierte Look-Locker Sequenz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde(n)
nT1	natives T1-Mapping
NYHA	New York Heart Association
pANCA	anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper, perinukleäre Anfärbung
PCR	polymerase chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion
pcT1	postkontrast T1-Mapping
PSIR	phase sensitive inversion recovery
ROC	Receiver Operating Characteristic Analyse
ROI	Region of Interest
SE	Spin Echo
SENSE	sensitivity encoded
SI	Signalintensität
SSFP	Steady-State-Precession-Sequenz
STIR	Short-tau inversion recovery
T	Tesla
T1w	T1-Wichtung
T2w	T2-Wichtung
TE	time of echo, Echozeit
TR	time of repetition, Repetitionszeit
VAD	ventricular assistent device, ventrikuläres Unterstützungssystem
VHF	Vorhofflimmern
z.B.	zum Beispiel

Kapitel 1

Überblick und Fragestellung

Die Myokarditis ist eine sich akut oder chronisch präsentierende entzündliche Erkrankung der Herzmuskelzellen, die viele verschiedene Verläufe kennt (Maron, Towbin et al. 2006). Sie ist ein häufiger Grund für eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) mit nachfolgender Herzinsuffizienz (HI) (Kindermann, Kindermann et al. 2008). Etwa 12% der erkrankten jungen Erwachsenen präsentieren eine Myokarditis mit einem plötzlichen Herztod (Friedrich, Sechtem et al. 2009). Weitere klinische Erscheinungsbilder umfassen z.B. grippeähnliche Symptome oder Angina Pectoris (AP) Beschwerden; daneben sind subklinische Verläufe nicht unüblich (Lurz, Eitel et al. 2012). Verursacht wird sie durch direkte oder indirekte Pathogene: meistens Viren, aber auch Bakterien, Parasiten, Medikamente, Autoimmunerkrankungen und Hypersensitivitätsreaktionen (Kindermann, Barth et al. 2012).

Myokarditis gilt als einer der wichtigsten Vorläufer einer DCM, die wiederum den häufigsten Grund für eine Herztransplantation darstellt (Maron, Towbin et al. 2006). Sie wird selten diagnostiziert, da bisher standardmäßig verbreitete nicht-invasive Diagnostikinstrumente wie das Elektrokardiogramm (EKG), die Abnahme von Biomarkern und die Virusbestimmung unspezifisch sind. Die Endomyokardiale Biopsie (EMB) als weiteres diagnostisches Instrument wird kontrovers diskutiert (Esposito, Francone et al. 2016). Sie kann die Diagnose der Myokarditis nicht nur bestätigen, sondern gleichzeitig auch die Ätiologie aufklären und den Grad der Inflammation bestimmen (Caforio, Pankuweit et al. 2013). Es kann jedoch auch zu falsch negativen Ergebnissen kommen, wenn ein inflammationsfreies Präparat gewonnen wird. Zudem liegen wenig standardisierte Protokolle zu ihrer Anwendung vor (Esposito, Francone et al. 2016) und sie stellt eine invasive und damit keine komplikationsfreie Prozedur dar (Baccouche, Mahrholdt et al. 2009).

Seit 1991 untersuchen zahlreiche Studien den diagnostischen Nutzen der kardialen Magnetresonanztomographie (Cardiac magnetic resonance, CMR) mit und ohne Kontrastmittelgabe (Friedrich, Sechtem et al. 2009). Sie gilt als potenziell revolutionäre nicht-invasive Untersuchungstechnik (Esposito, Francone et al. 2016) mit hohem klinischen Stellenwert für das Patientenmanagement, die laut Bruder, Wagner et al. in 98% der Fälle qualitativ aussagekräftige Ergebnisse liefert (Bruder, Wagner et al. 2013). Die CMR ist damit heute für die spezifische Diagnosestellung der Myokarditis ein weit verbreitet eingesetztes Mittel (Caforio, Pankuweit et al. 2013).

Diese Arbeit untersucht Parameter zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs der akuten Myokarditis in der CMR. Dabei wird besonders auf die multiparametrischen Mapping-Techniken eingegangen: T2-, native T1- (nT1), postkontrast T1-Mapping (pcT1) und das berechnete Extrazellulärvolumen (EZV). Eine Dynamik dieser Parameter und deren Anwendung als mögliche Verlaufparameter bei Patienten mit Myokarditis stehen hierbei im Fokus.

Kapitel 2

Einleitung und aktueller Stand der Forschung

2.1 Epidemiologie

Aufgrund der verschiedenen Ausprägungen und vielen stummen Verläufen ist nicht sehr viel über die Epidemiologie der Myokarditis bekannt (Naegeli 2004). Prävalenz und Inzidenz werden meist unterschätzt (Leone, Veinot et al. 2012) und sind größer anzunehmen als die tatsächlich diagnostizierten Verläufe (Friedrich, Sechtem et al. 2009), was vor allem an der schwierigen Diagnosestellung im klinischen Alltag (Friedrich, Sechtem et al. 2009) und am mangelnden Einsatz der EMB (Caforio, Pankuweit et al. 2013) liegt. Generell ist die Myokarditis nicht auf eine Altersklasse oder ein Geschlecht beschränkt (Caforio, Pankuweit et al. 2013), viele Studien beschreiben jedoch, dass junge Männer sowohl häufiger als auch schwerer erkranken (Schultz, Hilliard et al. 2009, Fung, Luo et al. 2016).

2.2 Ätiologie

Heutzutage sind verschiedene pathogene Erreger und Noxen der Myokarditis bekannt. Neben Viren, Bakterien und Parasiten können auch Hypersensitivitätsreaktionen gegen Medikamente, Impfungen und systemische Autoimmunerkrankungen eine Myokarditis auslösen (Kindermann, Barth et al. 2012).

Viren machen unter den infektiösen Erregern den größten Teil aus (Sagar, Liu et al. 2012). Während in den 80er und 90er Jahren hauptsächlich Adenoviren und das Enterovirus Coxsackie B mit der Myokarditis in Verbindung gebracht wurden, findet

Ätiologie

man heutzutage vor allem das Parvovirus B19 (Schultz, Hilliard et al. 2009, Breinholt, Moulik et al. 2010) und das Humane Herpesvirus 6 (HHV-6) als Auslöser (Sagar, Liu et al. 2012) vor. Ursache dafür sind unter anderem die neueren molekularbiologischen Techniken wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR, polymerase chain reaction) (Kuhl, Pauschinger et al. 2005). Auch andere Viren, wie z.B. das Hepatitis-C-Virus (HCV), das Humane Immunschwäche Virus (HIV), das Influenzavirus, das Eppstein-Barr-Virus oder das Cytomegalievirus, sind als Erreger der Myokarditis beschrieben worden (Schultz, Hilliard et al. 2009, Fung, Luo et al. 2016).

Zu den nicht-viralen Infektionserregern zählen bestimmte Bakterien wie Staphylo- und Streptokokkenarten, Legionellen, Meningokokken, Listerien und *Corynebacterium diphtheriae* (Blauwet und Cooper 2010, Kindermann, Barth et al. 2012) sowie Parasiten wie *Trypanosoma cruzi*, der Erreger der Chagas Krankheit (Hidron, Vogenthaler et al. 2010).

Als nicht-infektiöse Ursachen gelten unter anderem Autoimmunerkrankungen wie z.B. das Churg-Strauss-Syndrom, eine Vaskulitis, die mit pANCA (anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper mit perinukleärer Anfärbung) assoziiert wird und oft kardiale Symptome aufweist (Vinit, Bielefeld et al. 2010). Des Weiteren können auch Strahlentherapie (Walker, Saldaña et al. 2013) oder Medikamente eine Myokarditis oder Kardiomyopathie (CM) auslösen. Unter ihnen finden sich neben den dafür seit langem bekannten direkt kardiotoxisch wirkenden und in der Chemotherapie eingesetzten Anthrazyklinen (Kim und Bergmann 2015) auch Antipsychotika, Antibiotika und Antiphlogistika, die vor allem eine Myokarditis vom eosinophilen Typ verursachen können (Blauwet und Cooper 2010, Kindermann, Barth et al. 2012). Studien zeigen, dass auch Impfungen gegen Pocken oder Influenza als Auslöser einer Myokarditis in Frage kommen können (Engler, Nelson et al. 2015).

Die Riesenzellmyokarditis ist eine weitere Form, bei der sich histopathologisch multinukleäre Riesenzellen finden. Allergien und weitere Autoimmunerkrankungen werden mit ihr in Verbindung gebracht (J.C.S. 2011).

2.3 Pathophysiologie

Die Pathogenese der Myokarditis des Menschen ist noch nicht komplett verstanden (Kindermann, Barth et al. 2012). Auch wenn sich die Ätiologien unterscheiden, finden sich bei allen Formen zelluläre Infiltration, Ödem, Hyperämie, Nekrose und schließlich Fibrose (Friedrich, Sechtem et al. 2009). Die Entzündungsreaktion kann lokal vorliegen oder sich diffus über das Myokard verteilen (Leone, Veinot et al. 2012). Außerdem kann sich ein lokaler Prozess nach Symptomvorstellung in einen disseminierten Befall entwickeln (Friedrich, Strohm et al. 1998).

Der Verlauf der Myokarditis lässt sich in drei Phasen unterteilen (Abbildung 2.1): Die akute virale Phase, die subakute immune Phase sowie die chronische Phase (Kindermann, Barth et al. 2012).

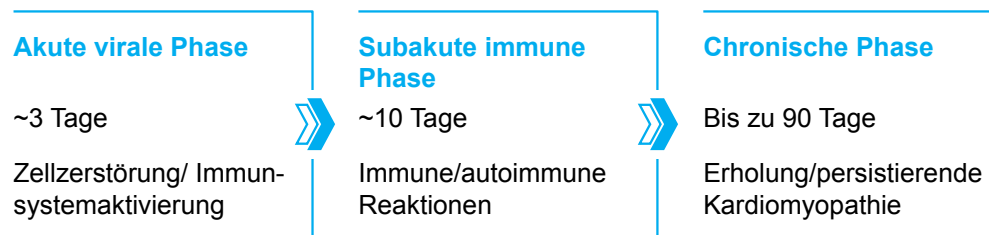


Abbildung 2.1: Pathophysiologie der akuten Myokarditis (modifiziert nach Liu und Mason 2001 und nach Leslie T. Cooper 2009).

In der akuten viralen Phase dringt das Virus über bestimmte Rezeptoren in die Myozyten ein, in denen es sich reproduziert. Teilweise verursacht die pathogene Substanz direkte Zellschäden, vor allem wird jedoch das körpereigene Immunsystem aktiviert (Kawai 1999, Liu und Mason 2001). Während Enteroviren direkt die Kardiomyozyten lysieren, infiziert das Parvovirus B19 das Endothel von kleinen intrakardialen Arteriolen und Venolen, was zu Mikrozirkulationsstörungen und zu Nekrosebildung führt (Klingel, Sauter et al. 2004). Die akute Phase dauert im Allgemeinen etwa drei Tage und wird von dem Patienten meist nicht bemerkt (Kawai 1999, Liu und Mason 2001).

An die akute schließt sich unmittelbar die subakute immune Phase an, bei der vor allem das Immunsystem eine zentrale Rolle in der Zellzerstörung der Myozyten spielt

(Afanasyeva, Georgakopoulos et al. 2005). Es werden immunmodulatorische Zytokine ausgeschüttet, markierte Zellen bekämpft und eliminiert. Dadurch kann es zu autoimmunen Reaktionen und Kreuzantikörpern zwischen körperfremden und körpereigenen Zellen kommen, die das Myokard, selbst nach erfolgreichem Bekämpfen des Erregers, weiter zerstören. Die subakute Phase dauert in etwa zehn Tage (Kawai 1999, Liu und Mason 2001).

Schließlich kommt es zur chronischen Phase, die in der Regel bis zu 90 Tage, in Einzelfällen auch deutlich länger andauert (Kawai 1999). Hierbei wird letztendlich das geschädigte, nekrotische Gewebe unter Narbenbildung, also durch fibrotischen Umbau, ersetzt. (Mewton, Liu et al. 2011).

Endet die inflammatorische Antwort nach Beseitigung des pathogenen Erregers, wie es bei der Mehrheit der Myokarditispatienten beschrieben ist, kann sich der Herzmuskel regenerieren; die Pathogenese wird hier unterbrochen und der Patient geheilt (Blauwet und Cooper 2010). Außerdem führt die Virusbeseitigung aus den Kardiomyozyten im Verlauf der Erkrankung zu einer Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) (Kuhl, Pauschinger et al. 2005).

Bei einigen Patienten kann sich durch Bildung von autoimmunen Zellen und Kreuzantikörpern gegen kardiale Proteine, wie z.B. Myosin, β 1- oder Muskarinrezeptoren, durch progressive Zellzerstörung mit Umbauprozessen eine DCM entwickeln, die wiederum zu einer systolischen und diastolischen Dysfunktion und schließlich zur HI führen kann (Schultz, Hilliard et al. 2009, Sagar, Liu et al. 2012). Studien und Fallvorstellungen haben gezeigt, dass die DCM inzwischen mit über 20 verschiedenen Virustypen assoziiert ist (Schultz, Hilliard et al. 2009).

2.4 Klinik

Die Myokarditis kann akut, subakut, chronisch und fulminant verlaufen (J.C.S. 2011). Die klinische Ausprägung reicht von stummen Verläufen bis zu akut lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen oder terminaler HI (Schultheiss, Kuhl et al. 2011). Die

Mehrheit der Patienten erlebt jedoch einen selbstlimitierenden Verlauf, der meist keine Bleibeschäden nach sich zieht (Schultz, Hilliard et al. 2009).

Einige Patienten klagen über unspezifische Begleiterscheinungen wie Unwohlsein, Leistungsminderung, allgemeine Schwäche und Müdigkeit, Fieber, Durchfall sowie Erbrechen (Magnani und Dec 2006, Maron, Towbin et al. 2006, Leslie T. Cooper 2009). Zudem kann es zu Synkopen, Palpitationen, ventrikulären Tachyarrhythmien und „Infarkt-ähnlichen“ Symptomen wie AP-Beschwerden kommen (Schultheiss, Kuhl et al. 2011). „Infarkt-ähnliche“ Patienten, die man sich durch die Mitbeteiligung des Perikards bei 32-57% der Patienten (Friedrich, Sechtem et al. 2009) erklärt (Schultheiss, Kuhl et al. 2011), präsentieren sich ähnlich wie Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS), mit Thoraxenge und -schmerz, EKG-Veränderungen und einem Anstieg der Herzenzyme (William, Waldman et al. 1992). Diese Konstellation an Symptomen erfordert einen invasiven Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts mittels Herzkatheteruntersuchung (Caforio, Pankuweit et al. 2013). Neu auftretende HI und die damit verbundene rapide Verschlechterung der Pumpleistung kann eine kurzzeitige Kreislaufunterstützung notwendig machen (Naegeli 2004). Sie kann allerdings auch fatal verlaufen (Magnani und Dec 2006), vor allem durch lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen bei jungen Erwachsenen, die zum plötzlichen Herztod führen (Friedrich, Sechtem et al. 2009). Einige Patienten bestätigen zudem anamnestisch eine durchgemachte virale Infektion, bspw. des Bronchial- oder des Gastrointestinaltraktes, in der Vorgeschichte (Magnani und Dec 2006).

2.5 Allgemeine Diagnostik

Aufgrund der vielfältigen klinischen Ausprägungen und dem Fehlen einheitlicher diagnostischer Kriterien ist das Stellen der Diagnose Myokarditis schwierig (Naegeli 2004). Andere kardiale Ursachen wie die koronare Herzkrankheit (KHK) oder Herzklappenvitien müssen zudem diagnostisch ausgeschlossen werden (Sagar, Liu et al. 2012).

2.5.1 Labordiagnostik

Der erste Schritt in der Diagnostik der Myokarditis ist, begleitend von Anamnese und körperlicher Untersuchung, die Bestimmung von Biomarkern. Als unspezifisch gelten Parameter, die generell bei Entzündungsvorgängen im Körper erhöht sind wie z.B. das C-reaktive Protein (CRP), die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder eine erhöhte Leukozytenanzahl (Sagar, Liu et al. 2012). Herz-spezifisch und bei der Myokarditis oft positiv sind Troponin I, Troponin T (Lauer, Niederau et al. 1997) und die Kreatinkinaseform MB (CK-MB), die alle hohe Spezifität und Sensitivität für myokardiale Verletzungen aufweisen (Sagar, Liu et al. 2012). Bei Normalität dieser Parameter darf eine Myokarditis jedoch nicht ausgeschlossen werden. Dieses gilt ebenso für kardiakle Hormone wie das natriuretische Peptid Typ B (brain natriuretic peptide, BNP), Zytokine und neue Biomarker wie das Galectin 3 (Caforio, Pankuweit et al. 2013).

Eine Virusserologie und Antikörperbestimmung ist generell nicht empfohlen, da Immunreaktionen mit nicht-kardiotropen Viren oder Infektionen mit kardiotropen Viren ohne Auslösung der Myokarditis falsch positive Ergebnisse hervorrufen könnten. Patienten mit besonderen Infektionen durch HCV, Rickettsien, Borrelien oder HIV profitieren allerdings dennoch von einer Virusserologie. Muskelspezifische oder kardiakle Autoantikörper sind insbesondere bei Virus-negativer EMB für die Diagnose der Myokarditis nützlich (Caforio, Pankuweit et al. 2013).

2.5.2 Röntgen Thorax

Mit einem Röntgenbild des Thorax in zwei Ebenen lässt sich eine Herzvergrößerung, Pleuraergüsse oder eine pulmonale Stauung als Hinweis auf eine HI bei akuter Myokarditis abbilden (Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008, J.C.S. 2011).

2.5.3 Elektrokardiogramm

Ein 12-Kanal-EKG sollte bei allen Patienten mit Verdacht auf Myokarditis durchgeführt werden. Obgleich das EKG bei Myokarditis pathologische Veränderungen auf-

weist, scheint es weder sensitive noch spezifische Zeichen zu geben (Caforio, Pankuweit et al. 2013). Generell sind supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, AV-Blöcke (atrioventrikulär), tachykarde Herzrhythmusstörungen, Schenkelblöcke, Zeichen der Hypertrophie, QRS-Deformitäten und QRS-Verbreiterung von $>120\text{ms}$ zu finden (Ukena, Mahfoud et al. 2011). Als semi-spezifisch beschrieben sind diffuse ST-Streckenhebungen, die keinem Gefäß im EKG zugeordnet sind, jedoch im Gegensatz zu den ST-Streckenhebungen des Myokardinfarkts konkav verlaufen (Caforio, Pankuweit et al. 2013), sowie T-Abnormitäten und eine pathologische Q-Zacke (Leslie T. Cooper 2009).

2.5.4 Echokardiographie

Es gibt eine Reihe von echokardiographischen Zeichen bei Myokarditis, welche jedoch nicht spezifisch sind und bei leichten Krankheitsverläufen nicht regelhaft auftreten (Friedrich, Sechtem et al. 2009). Neben einer globalen systolischen Dysfunktion, die bei Patienten mit schweren Verläufen häufig vorkommt (Friedrich, Sechtem et al. 2009), und fokalen Wandbewegungsstörungen lassen sich auch diastolische Dysfunktionen, Texturveränderungen des Gewebes und Wandverdickungen nachweisen (Felker, Boehmer et al. 2000, J.C.S. 2011). Fokale oder globale Wandbewegungsstörungen können einen Myokardinfarkt vortäuschen (Angelini, Calzolari et al. 2000). Anhand der Echokardiographie können Patienten mit einem fulminanten Krankheitsverlauf von denjenigen mit einem akuten Verlauf unterschieden werden. Bei der fulminant verlaufenden Myokarditis finden sich im linken Ventrikel neben einem kleinen Durchmesser auch höhere muskuläre Wanddicken (Felker, Boehmer et al. 2000).

2.5.5 Myokardbiopsie

Myokarditis wird in der EMB definiert als das Vorhandensein von lymphozytenreichen Infiltrationen, verbunden mit myozytärer Nekrose (Dallas-Kriterien) (Fung, Luo et al. 2016). Die Rolle und auch der Einsatz der EMB werden in den kardiologischen Zentren

kontrovers diskutiert. Es stehen sich hierbei die vorhandenen Risiken der Methode und die Vorteile in Diagnostik, Behandlung und Prognose gegenüber (Cooper, Baughman et al. 2007).

Laut einer gemeinsamen Veröffentlichung der AHA (American Heart Association), der ACCF (American College of Cardiology) und der ESC (European Society of Cardiology) aus 2007 ist die EMB nicht allgemein zur Diagnosestellung von Herzerkrankungen indiziert. Es gibt jedoch einige klinische Umstände, in denen die EMB die Therapieplanung und die Prognose beeinflussen kann. Die Empfehlungen hierbei basieren auf Expertenmeinungen und Fall-Kontrollstudien (Cooper, Baughman et al. 2007). Bezogen auf Myokarditis ist die EMB indiziert für plötzlich einsetzende HI mit oder ohne Arrhythmien oder Kammerdilatation (Cooper, Baughman et al. 2007, Leslie T. Cooper 2009), bei hämodynamischer Instabilität (Biesbroek, Beek et al. 2015), beim Nichtansprechen einer konventionellen Therapie innerhalb von 1-2 Wochen (Leslie T. Cooper 2009), bei plötzlich auftretender DCM allergischer Genese (Cooper, Baughman et al. 2007) und bei DCM mit lebensbedrohlichen Arrhythmien (Magnani und Dec 2006).

2013 veröffentlicht die ESC allerdings die Empfehlung, die EMB als Goldstandard für die Diagnostik der Myokarditis einzusetzen, obwohl sie längst nicht zu den Routineuntersuchungen gehört. Sie beinhaltet Kriterien zur Diagnosestellung der suspekten Myokarditis, bei der eine EMB nach Ausschluss einer KHK empfohlen ist. Für eine suspekten Myokarditis müssen mindestens ein Symptom (z.B. AP-Beschwerden, HI, Palpitationen, etc.) auftreten und ein diagnostischer Test (z.B. EKG, Troponin, kardiale Bildgebung, etc.) positiv sein. Bei Symptombefreiheit sind zwei positive Tests erforderlich (Caforio, Pankuweit et al. 2013). Vorteilhaft ist laut der ESC Empfehlung vor allem, dass neben histologischen Untersuchungen auch immunhistochemische und Virusgenomanalysen durchgeführt werden können. So kann mittels EMB die Ätiologie der Erkrankung schneller und besser aufgeklärt, eine mögliche gezielte Therapie eingeleitet und eine Prognose schneller abgegeben werden (Dennert, Crijns et al. 2008, Caforio, Pankuweit et al. 2013).

In der EMB sind bei Myokarditis myokardiale Degeneration, Nekrose, inflammatorisches Infiltrat, Myokardödem (J.C.S. 2011), Lymphozyten (CD3, CD45R0), Makrophagen (CD68/Mac1, eosinophile Zellen oder Riesenzellen (Tschöpe und Kühl 2016)) zu erkennen. Durch die PCR können viele verschiedene Virustypen identifiziert werden (Kuhl, Pauschinger et al. 2005). Die EMB ist zudem die einzig anerkannte diagnostische Methode, die zwischen viraler und autoimmuner Myokarditis unterscheiden kann (Biesbroek, Beek et al. 2015).

Allerdings weist die EMB auch Nachteile auf. Die Invasivität des Eingriffs ist mit Komplikationen wie Perforationen von Herzwänden und Gefäßen, Infektionen, Blutungen, Embolien oder Arrhythmien verbunden (Cooper, Baughman et al. 2007, Leone, Veinot et al. 2012). Da die meisten Komplikationen in Falldarstellungen erwähnt werden, ist es schwierig, eine genaue Anzahl dieser Vorfälle zu nennen. In der Literatur sind viele verschiedene Zahlen zu finden (Cooper, Baughman et al. 2007): Die Komplikationsrate variiert zwischen 6% (Friedrich, Sechtem et al. 2009) und, bei erfahrenen Untersuchern, 0-0,8% (Caforio, Pankuweit et al. 2013). Zusammenfassend ist die Rate vor allem von der Erfahrung des Operateurs und des Patientenstatus abhängig (Cooper, Baughman et al. 2007).

Außerdem ist ein falsch-negativer Test nicht auszuschließen, da ein strukturell nicht verändertes Gewebestück entnommen werden kann (Maron, Towbin et al. 2006). Auch eine über den ganzen Ventrikel übergreifende Inflammation kann nicht dargestellt werden, da immer nur ein Teil des kardiomyozytären Zellverbandes erfasst wird (Kawai 1999).

Institutionen, die eine diagnostische Untersuchung mittels EMB nicht fachgerecht durchführen können, sollten Patienten mit dem Verdacht auf eine Myokarditis, insbesondere bei hämodynamischer Instabilität oder lebensbedrohlichen Arrhythmien, in ein dafür geeignetes Zentrum verlegen (Caforio, Pankuweit et al. 2013).

Zusammenfassend ist die diagnostische Genauigkeit von körperlicher Untersuchung, klinischem Erscheinungsbild, EKG und Laborparametern nicht ausreichend zufriedenstellend. Eine EMB, inklusive Immunhistochemie, stellt zwar den diagnostischen Refe-

renzstandard dar, ist aber nicht für alle Patientengruppen, insbesondere für diejenigen mit einem milden Krankheitsverlauf, verfügbar und/oder sinnvoll (Friedrich, Sechtem et al. 2009).

2.6 Bildgebende Diagnostik: Kardiale Magnetresonanztomographie

Die CMR als Schnittbildverfahren stellt einen weiteren Punkt in der Diagnostik der akuten Myokarditis dar, deren Technik sich in den letzten Jahren stark weiterentwickelt hat. Besonders die breite Verfügbarkeit, die Entwicklung neuer Magnetresonanztomographie-Sequenzen (Achenbach, Barkhausen et al. 2012) und die guten Werte für Sensitivität und Spezifität (Friedrich, Sechtem et al. 2009, Lurz, Eitel et al. 2012) tragen dazu bei, dass die MRT breitflächig eingesetzt werden kann (Achenbach, Barkhausen et al. 2012).

2.6.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Spins

Die MRT dient zur anatomisch genauen Schichtdarstellung von Gewebe und möglichen Läsionen (Dilcher, Venator et al. 2002). Zur Bildgebung werden die Kerne der Wasserstoffatome (Protonen) verwendet (Nitz 2000, Weishaupt, Köchli et al. 2001), welche in unterschiedlicher Häufigkeit und Zusammensetzung in den verschiedenen Geweben vorhanden sind (Dilcher, Venator et al. 2002). Neben der positiven Ladung weisen Protonen einen Spin auf, sie drehen sich also um sich selbst (Weishaupt, Köchli et al. 2001). In einem Magnetfeld richten sich die Spins durch Energieabgabe an die Umgebung parallel zum Feld aus. Über Geschwindigkeit der Ausrichtung entscheidet die Stärke des Magnetfeldes; je stärker es ist, desto höher ist die Frequenz der Präzessionsbewegung, also der Bewegung, sich entlang des Feldes auszurichten. Diese Frequenz bezeichnet man als Larmorfrequenz. Während der Ausrichtung der einzelnen

Protonen baut sich eine Längsmagnetisierung auf, da sich alle Vektoren der einzelnen Spins addieren (Weishaupt, Köchli et al. 2001). Zur Anregung des Spinsystems wird nun Energie auf das zu untersuchende Objekt eingestrahlt (Hochfrequenz-Anregung), wodurch die Spins aus ihrer vorherigen Ausrichtung um bis zu 90° gekippt werden und somit die Längsmagnetisierung in eine Transversalmagnetisierung umgewandelt wird (Cardoza und Herfkens 1999).

Relaxation

Das Magnetfeld bringt die Achse des angeregten Spinsystems wieder in den Ausgangszustand, die Längsmagnetisierung, zurück, wodurch in der Empfangsspule eine Spannung induziert wird, das MR-Signal (Weishaupt, Köchli et al. 2001). Für diesen als Relaxation bezeichneten Prozess gibt es zwei Formen: Die Longitudinalrelaxation (T1) und die Transversalrelaxation (T2) (Cardoza und Herfkens 1999), die völlig unabhängig voneinander und gleichzeitig ablaufen (Dilcher, Venator et al. 2002).

Bei der Longitudinalrelaxation baut sich die transversale Magnetisierung langsam ab, wobei sich die ursprüngliche Längsmagnetisierung wieder aufbaut. Das ist verbunden mit der Abgabe von Energie an die Umgebung (das Gitter), weswegen diese Form der Relaxation auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet wird. Die Zeitkonstante T1 beschreibt die Dauer der Longitudinalrelaxation und ist von der Stärke des Magnetfeldes abhängig (Weishaupt, Köchli et al. 2001), sie reicht von 100 Millisekunden bis 2 Sekunden (Dilcher, Venator et al. 2002).

Die Transversalrelaxation beschreibt den Verlust der Transversalmagnetisierung durch die Dephasierung der Spins. Nach der Anregung zeigen alle Vektoren der Spins in dieselbe Richtung, sie sind in Phase. Spins wirken selbst wie kleine Magnete und beeinflussen sich gegenseitig. Durch lokale Magnetfeldveränderungen tauschen sie untereinander Energie aus und verändern so ihre Richtung, was als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet wird. Dadurch verkleinert sich der Summenvektor, bis er schließlich verschwindet (Weishaupt, Köchli et al. 2001). Die Zeitkonstante T2 beschreibt die Dauer

der Transversalrelaxation und liegt im Bereich von 10 bis 100 Millisekunden (Dilcher, Venator et al. 2002).

Bildkontraste

Je nach Messmethodik gibt es 3 Faktoren, die Helligkeit und damit Bildkontrast bestimmen: Protonendichte, T1- und T2-Zeit. Alle drei Parameter können durch geeignete Wahl von Repetitionszeit (TR, time of repetition) und Echozeit (TE, time of echo) einzeln gewichtet werden.

Die TR, auch Pulswiederholungszeit genannt, beschreibt die Zeitspanne zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen derselben Schicht. Bei kurzer TR können somit lediglich Gewebe mit kurzer T1-Zeit erneut angeregt werden und erscheinen hell (Dilcher, Venator et al. 2002); Gewebe mit langer T1-Zeit wiederum werden nicht erneut angeregt und erscheinen dunkel. Die TE beschreibt die Zeitspanne zwischen Anregung und Messung des MR-Signals. Bei langer TE haben Gewebe mit kurzer T2-Zeit ihre Signalintensität bereits verloren und erscheinen somit dunkel (Weishaupt, Köchli et al. 2001); lediglich Gewebe mit langer T2-Zeit weisen noch Signalintensität auf und erscheinen hell (Dilcher, Venator et al. 2002). Zusammenfassend bestimmt demnach die Wahl von TR und TE, ob eine Sequenz T1 oder T2 gewichtet (T1w bzw. T2w) ist. Eine T1w Messung kann durch kurze TR und kurze TE erzeugt werden; eine T2w Messung wiederum durch lange TR und lange TE. Zur Veranschaulichung zeigt sich in der T1w Fett hell und Flüssigkeit dunkel, in der T2w wiederum Fett intermediär bis hell und Flüssigkeit hell (Cardoza und Herfkens 1999). Durch Wahl von kurzer TE und langer TR können protonengewichtete Bilder erzeugt werden, die vor allem für hochauflösende Bilder des Gehirns, der Wirbelsäule oder des muskuloskeletalen Systems verwendet werden (Weishaupt, Köchli et al. 2001).

Auch Kontrastmittel (KM) kann die Signalintensitäts-Differenz zur Verbesserung der diagnostischen Informationen erhöhen. (Weishaupt, Köchli et al. 2001). Gadolinium als wasserlösliches Molekül (Weinmann, Brasch et al. 1983) verkürzt bspw. die T1-

und T2-Relaxationszeiten und führt somit zu einer Signalverstärkung (Cardoza und Herfkens 1999).

2.6.2 Bedeutung der CMR bei Myokarditis

Die CMR wird immer häufiger zur Diagnosestellung bei Patienten mit Verdacht auf akute Myokarditis eingesetzt (Caforio, Pankuweit et al. 2013, Esposito, Francone et al. 2016). Seit den ersten 1991 beschriebenen Kontrast-CMR-Befunden bei Kindern (Gagliardi, Bevilacqua et al. 1991) untersuchten zahlreiche Studien den diagnostischen Nutzen von kontrastmittelgestützter und nicht-kontrastmittelgestützter CMR (Friedrich, Sechtem et al. 2009). Laut der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) ist die CMR die Methode der Wahl für die Diagnosestellung und Einstufung des Schweregrades sowie für die Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit symptomatischer oder asymptomatischer Myokarditis. Auch nach Ausschluss eines ACS dient die CMR als bildgebende Methode der Wahl zur Abklärung der Differentialdiagnose Myokarditis (Achenbach, Barkhausen et al. 2012). Sie bietet neben Sicherheit und Noninvasivität vor allem in der Auswertung durch unterschiedliche Untersucher eine hohe Reproduzierbarkeit und eine genaue anatomische Darstellung der befallenen Bezirke (Friedrich, Sechtem et al. 2009). Durch ihre breite Verfügbarkeit (Achenbach, Barkhausen et al. 2012) ist sie neben der Diagnosestellung für das Abschätzen von weiteren kardiovaskulären Ereignissen und für die Therapieplanung nützlich (Leslie T. Cooper 2009, Sagar, Liu et al. 2012, Caforio, Pankuweit et al. 2013). Zudem wird sie als Referenzverfahren zur Untersuchung der rechts- bzw. linksventrikulären Funktion angesehen (Achenbach, Barkhausen et al. 2012). Mit ihr können neben der Erhebung von morphologischen und funktionellen Parametern auch Gewebepathologien wie myokardiale Inflammation erkannt werden und sie kann für die Lokalisation geeigneter Stellen für eine EMB eingesetzt werden (Cooper, Baughman et al. 2007). Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass selbst minimale funktionelle Einschränkungen des rechten oder linken Ventrikels bei milden Krankheitsverläufen erfasst werden können (Friedrich, Sechtem et al. 2009). Im Allgemeinen kann die CMR den Verdacht einer Myokarditis

jedoch nur bestätigen, das Fehlen typischer myokardialer Veränderungen schließt die Diagnose nicht aus (Achenbach, Barkhausen et al. 2012). Die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung hängen sehr stark von den verwendeten Sequenzen ab (Sagar, Liu et al. 2012), wobei T2w Bilder in Kombination mit dem EGE (Early-Gadolinium-Enhancement) und LGE (Late-Gadolinium-Enhancement) in T1w Bildern mit 67% Sensitivität und 91% Spezifität die besten Werte bezüglich des konventionellen CMRs aufweisen (Friedrich, Sechtem et al. 2009).

2.6.3 CMR Kriterien bei Myokarditis: Lake-Louise-Kriterien

Gewebepathologien der Myokarditis stellen sich in verschiedenen Wichtungen durch intrazelluläres und interstitielles Ödem, Kapillarleck, Hyperämie, Nekrose oder Fibrose dar. Eine 2006 gegründete Konsensgruppe formulierte diagnostische Kriterien, die Empfehlungen für Indikation, CMR-Standardprotokolle und Terminologie für Befunde geben; die sogenannten Lake-Louise-Kriterien (Friedrich, Sechtem et al. 2009). In Abbildung 2.2 sind die Kriterien für die Auswertung der CMR bei Myokarditis dargestellt.

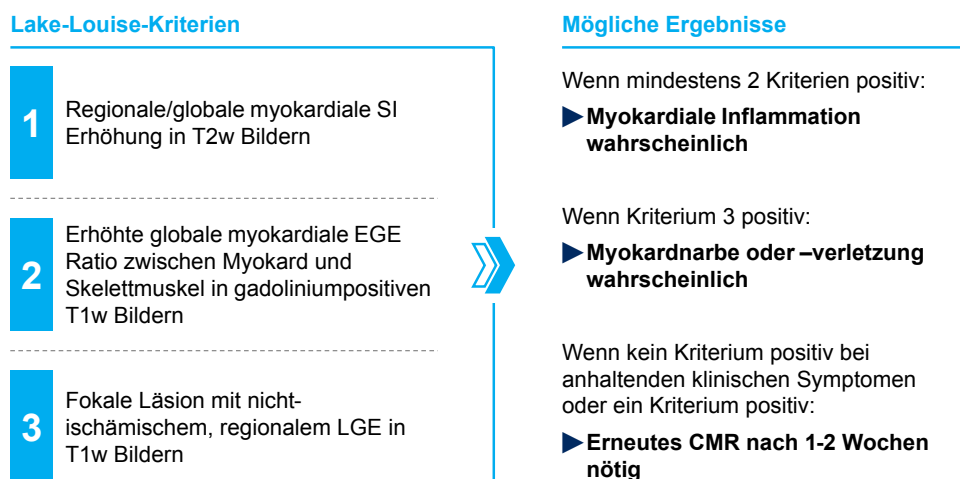


Abbildung 2.2: Lake-Louise-Kriterien (modifiziert nach Friedrich, Sechtem et al. 2009)

Sobald zwei der drei Kriterien positiv ausfallen, ist eine myokardiale Inflammation wahrscheinlich; liegt zusätzlich eine linksventrikuläre Dysfunktion oder ein Perikar-

derguss vor, erhärtet sich die Diagnose. Ist Kriterium 3 (LGE) positiv, ist eine Myokardnarbe oder -verletzung wahrscheinlich. Wenn weniger als zwei der Kriterien positiv ausfallen sollte bei anhaltenden klinischen Symptomen nach ein bis zwei Wochen eine erneute CMR-Untersuchung durchgeführt werden.

2.6.4 Standardisiertes CMR Protokoll bei Myokarditis und Interpretation

Laut der DGK werden zunächst die Sequenzen zur Darstellung der Anatomie und zur Detektierung der Herzachsen gefahren. Für die Analyse der Volumina und der ventrikulären Funktion werden mit einer Cine-SSFP-Sequenz (Steady-State-Free-Precession) mehrere Kurzachsenbilder, Bilder in 2- und 4-Kammerblick sowie ein LVOT-Blick (linksventrikulärer Ausflusstrakt) erzeugt (Eitel, Thiele et al. 2014). Mit dieser Sequenz kann auch ein Perikarderguss durch einen Signalintensitätsanstieg diagnostiziert werden (Friedrich, Sechtem et al. 2009).

Anschließend folgt in T2-gewichteten Bildern die Suche nach myokardialem Ödem. Derartige Wasseransammlungen in Zellen oder im interstitiellen Raum sind wichtiger Bestandteil der inflammatorischen Reizantwort der akuten Myokarditis (Abdel-Aty, Boye et al. 2005) und bilden die Grundlage für das erste Lake-Louise-Kriterium. Dafür wird eine T2w-STIR-Sequenz (short-tau inversion recovery) durchgeführt (Eitel, Thiele et al. 2014). Diese Sequenz ist sehr gut geeignet, um Ödem von gesundem Myokard zu unterscheiden, da Signale sowohl von Fett als auch von fließendem Blut unterdrückt werden (Friedrich, Sechtem et al. 2009). Durch die erhöhte Durchlässigkeit der zellulären Membran in verletzten Zellverbänden können neben größeren Molekülen wie Troponin auch Wassermoleküle in die und aus der Zelle diffundieren, wodurch ein kontrasterzeugender Mechanismus durch wassergebundene Protonen ermöglicht wird (Friedrich, Sechtem et al. 2009). Das freie Wasser verlängert in T2w Bildern die T2-Relaxationszeit und steigert damit die SI des Myokards (Biesbroek, Beek et al. 2015). Bei einem globalen Ödem kann die T2w keine regionalen Unterschiede in der SI anzeigen; es muss der Skelettmuskel als Referenzgewebe herangezogen werden. Aus SIs von

Myokard und Skelettmuskel wird die Ödem-Ratio (ER, edema ratio) errechnet. Eine Ratio von ≥ 2 gilt dabei als abnormal (Abdel-Aty, Boye et al. 2005).

Im Anschluss folgen T1w Aufnahmen für die Bestimmung von EGE und LGE unter Zugabe von Gadolinium als KM (Eitel, Thiele et al. 2014). Gadolinium ist ein kleines, wasserlösliches Molekül, welches nicht in aktive Zellverbände eindringen kann und hauptsächlich über die Niere ausgeschieden wird (Weinmann, Brasch et al. 1983). Die T1w kann daher genutzt werden, um mittels der Akkumulation und Verteilung von KM verschiedene Gewebepathologien zu differenzieren (Abdel-Aty, Boye et al. 2005).

Für das EGE wird eine T1-SE (Spin-Echo-Sequenz) verwendet und vor sowie unmittelbar nach Gadoliniumgabe das Aufnahmeverhalten des Gewebes analysiert. Eine schnelle Anreicherung des KMs in den ersten Minuten spricht bei Myokarditis für eine vorliegende Hyperämie durch Vasodilatation, die bei Inflammation zu finden ist (Friedrich, Sechtem et al. 2009, Esposito, Francone et al. 2016). Die EGE-Ratio (EGEr), also das SI Verhältnis von Myokard zu Skelettmuskel, kann bei diffuser Signalerhöhung des Myokards zur Erkennung einer globalen Hyperämie angewandt werden (Friedrich, Strohm et al. 1998). Ein Wert ≥ 5 gilt dabei im Rahmen des zweiten Lake-Louise-Kriteriums als abnormal (Eitel, Thiele et al. 2014).

Das LGE wird in einer speziellen T1-IR-GRE (Inversion-Recovery-Gradienten-Echo-Sequenz) untersucht, bei dem das normale myokardiale Gewebe durch den Inversionspuls unterdrückt und kontrastmittelangereichertes Gewebe hervorgehoben wird (Friedrich, Sechtem et al. 2009). Es werden dazu Aufnahmen vor und ca. 10 min. nach KM Applikation erstellt (Eitel, Thiele et al. 2014). Das LGE zeigt irreversibel zerstörtes myokardiales Gewebe bei Patienten nach einem Myokardinfarkt an (Kim, Fieno et al. 1999, Kim, Wu et al. 2000). Auch bei Myokarditis hat das LGE eine sehr hohe Spezifität, zerstörtes Gewebe nachzuweisen und zählt wie der Ödemnachweis und die EGER zu den Lake-Louise-Kriterien (Friedrich, Sechtem et al. 2009). Nach 5 bis 15 min. akkumuliert das KM in nekrotischen Bereichen, da es in gesunden Bezirken bereits ausgewaschen wurde (Korkusuz, Esters et al. 2009) und die Zellmembranen in den verletzten myokardialen Arealen ebenfalls gestört sind (Friedrich, Sechtem et al. 2009).

In fibrotisch umgebauten Bezirken akkumuliert das KM im erweiterten, umgebauten Extrazellularraum (Friedrich, Sechtem et al. 2009). Das LGE ist ein entscheidender Parameter in der Diagnostik der Myokarditis, da es selbst bei vollständiger Remission der myokardialen Funktion eine regionale Kontrastmittelanreicherung im Bereich einer Narbe zeigen kann (Biesbroek, Beek et al. 2015). Typisch für die Myokarditis ist eine subepikardiale oder mittig myokardiale KM Anreicherung. Ein positives LGE ist jedoch nicht spezifisch für die Myokarditis, sondern kann auch bei anderen kardialen Erkrankungen, die Narben oder Fibrose zeigen, wie CM oder nach Myokardinfarkten, auftreten (Kim, Fieno et al. 1999, Biesbroek, Beek et al. 2015). Ebenfalls kann eine diffuse Anreicherungen des KMs beobachtet werden (Friedrich, Sechtem et al. 2009).

2.6.5 Limitationen der konventionellen CMR

Diverse Studien belegen den diagnostischen Nutzen der CMR bei der akuten Myokarditis (Friedrich, Strohm et al. 1998, Laissy, Messin et al. 2002, Rieker, Mohrs et al. 2002, Mahrholdt, Goedecke et al. 2004, Abdel-Aty, Boye et al. 2005). So zeigen Mahrholdt, Goedecke et al., dass von 21 Patienten, die ein LGE in der CMR präsentieren, sich bei 19 eine Myokarditis durch EMB bestätigt (Mahrholdt, Goedecke et al. 2004). Eine weitere Studie zeigt eine ebenfalls gute Korrelation zwischen CMR und EMB bei Patienten mit erhöhtem Troponin und fehlender KHK (Baccouche, Mahrholdt et al. 2009). Laut Lurz, Eitel et al. liegt bei der CMR-Untersuchung der akuten Myokarditis die diagnostische Sensitivität bei 81%, die Spezifität bei 71% und die diagnostische Genauigkeit bei 79% (Lurz, Eitel et al. 2012).

Die konventionelle CMR weist jedoch auch Limitationen auf. Ein Großteil der Probleme bezieht sich auf die Auswertung der Bilder. Diese entstehen durch Bewegungsartefakte, subjektive Interpretation der Ergebnisse oder durch Missinterpretation von subendokardialer T2-Signalintensivierung durch langsam fließendes Blut in z.B. der Herzkammer (Giri, Chung et al. 2009). Des Weiteren ist die T2w bei Arrhythmien (Roller, Harth et al. 2015) oder Problemen seitens des Patienten, Atemmanöver korrekt durchführen zu können (Thavendiranathan, Walls et al. 2012), anfällig für Artefakte.

Zudem lässt sich im Gegensatz zur EMB anhand der Bilder eine Virusmyokarditis z.B. nicht von einer autoimmunen Genese differenzieren (Tschöpe und Kühl 2016); auch die Borderline-Myokarditis ist in der konventionellen CMR nicht gut zu diagnostizieren (Baccouche, Mahrholdt et al. 2009, Lurz, Eitel et al. 2012). Eine weitere Studie zeigt, dass ein sehr kleines, regionales Gewebeödem nur bei 36% der Patienten mit einer durch EMB bestätigten aktiven Myokarditis gefunden wird (De Cobelli, Pieroni et al. 2006). In sehr frühen Krankheitsstadien, in denen meist ein fokaler inflammatorischer Prozess vorliegt, findet sich oft kein EGE (Abdel-Aty, Boye et al. 2005), daher hat die CMR wahrscheinlich bei weniger schweren Krankheitsverläufen eine geringere Sensitivität (De Cobelli, Pieroni et al. 2006). Generell sind strukturelle Veränderungen wie Ödem, Hyperämie und Nekrose/Fibrose in T2w und T1w Bildern keinesfalls spezifisch für die Myokarditis und sind auch bei anderen Pathologien zu finden (Lurz, Luecke et al. 2016).

Der wichtigste Kritikpunkt an der konventionellen CMR in der Diagnostik der Myokarditis ist jedoch die lediglich qualitative oder semi-quantitative Darstellung der diffus-globalen myokardialen Veränderungen (Roller, Harth et al. 2015). Bei Patienten, die sich bspw. mit einer neu auftretenden HI vorstellen, kann die CMR die Lake-Louise-Kriterien nur unzureichend bestätigen. Dies liegt vor allem daran, dass bei solchen Patienten ein chronifizierter Verlauf oder ein diffuser myokardialer Schaden vorliegen kann, der nicht korrekt angezeigt wird (Bohnen, Radunski et al. 2015). Unter Bildung der jeweiligen Ratio kann dieses Problem zwar umgangen werden, allerdings darf zum Vergleich der SI mit dem Skelettmuskel dieser nicht von der Erkrankung mitbetroffen sein (Biesbroek, Beek et al. 2015). Durch einen begleitenden inflammatorischen Prozess der Skelettmuskulatur, welcher bei Patienten zeitgleich mit einer viralen Myokarditis auftreten kann, werden die Daten des EGE und LGE verfälscht, da kein korrektes Referenzgewebe gefunden wird (Abdel-Aty, Boye et al. 2005). Zudem ist es schwierig, das „perfekte“ Gewebe zur Kalibrierung von gesundem Muskelgewebe zu finden (Esposito, Francone et al. 2016).

Zur besseren Darstellung und Auswertung eines globalen Ödems, einer diffusen Inflammation oder einer globalen Narbe sind neuere Techniken der CMR verfügbar. Zu diesen Techniken gehören das T2-Mapping, das T1-Mapping und die Bestimmung des EZVs (Roller, Harth et al. 2015). Mit ihnen ist es möglich, den Gewebeschaden zu quantifizieren (Esposito, Francone et al. 2016).

2.7 Neuere bildgebende Verfahren: parametrisches Mapping

T2-Mapping, T1-Mapping und Bestimmung des EZV erlauben die Quantifizierung der Gewebepathologien und sind der konventionellen qualitativen oder semiquantitativen CMR bezüglich der Darstellung des diffusen myokardialen Schadens aus mehreren Gründen überlegen (Friedrich, Sechtem et al. 2009, Salerno und Kramer 2013): Sie ermöglichen eine detailliertere Gewebeauflösung, haben im Hinblick auf minimale, regionale Ödeme- oder Nekrosebezirke eine größere Sensitivität (Moon, Messroghli et al. 2013, Ferreira, Piechnik et al. 2014) und benötigen kein Referenzgewebe zur Kalibrierung von erkranktem Gewebe (Esposito, Francone et al. 2016). Außerdem erlauben sie in Zukunft womöglich Erkennung in frühen Krankheitsstadien, Aussagen über Therapieplanung und Monitoring der Erkrankung in Verlaufsuntersuchungen (Roller, Harth et al. 2015).

Sowohl T2- als auch T1-Karten werden in Sequenzen in Atemanhaltetechnik durchgeführt und erzeugen farbige Karten, in denen jeder Pixel für die dazugehörige T1- bzw. T2-Relaxationszeit steht (Roller, Harth et al. 2015). Die SI der Pixel variiert mit der Dauer der Relaxationszeiten der angeregten Protonen im magnetischen Feld, die durch Anwesenheit von Ödem oder Fibrose unterschiedlich beeinflusst werden (Kellman, Wilson et al. 2012, Luetkens, Doerner et al. 2014). So kann das Myokard durch Quantifizierung der SI direkt charakterisiert werden (Jeuthe, Wassilew et al. 2016).

2.7.1 T2-Mapping

Das T2-Mapping dient vor allem der Quantifizierung von lokalem und globalem myokardialem Ödem, ist jedoch auch für die Darstellung von kardialer Inflammation geeignet (Salerno und Kramer 2013). Häufig wird dafür eine Multi-Echo-Sequenz verwendet (Lurz, Luecke et al. 2016), die T2-Karten mittels Software erstellt (Giri, Chung et al. 2009). Sobald das myokardiale Gewebe verletzt oder in seiner Zusammensetzung verändert ist, zeigt die T2-Zeit einen Anstieg (Esposito, Francone et al. 2016). Das T2-Mapping liefert laut Giri, Chung et al. potenziell erhöhte diagnostische Genauigkeit in der Erkennung von myokardialem Ödem (Giri, Chung et al. 2009). Laut Lurz, Lucke et al. kann das T2-Mapping vor allem bei chronischen Formen der Myokarditis sehr nützlich für die Identifikation der Patienten mit aktiver Inflammation sein (Lurz, Luecke et al. 2016).

2.7.2 T1-Mapping

Das T1-Mapping dient der Darstellung von diffuser myokardialer Inflammation ohne Notwendigkeit eines Referenzgewebes. Es basiert auf der Erstellung parametrischer Karten, die die T1-Relaxationszeiten eines jeden Pixels des gesamten Myokards berücksichtigen (Esposito, Francone et al. 2016). Dazu wird häufig eine Inversion-Recovery-Sequenz (IR) wie die MOLLI-Sequenz (modifizierte Look-Locker) in einer einzigen Atemanhalte verwendet (Messroghli, Radjenovic et al. 2004, Piechnik, Ferreira et al. 2010). Dabei gibt es die Möglichkeit, native Aufnahmen sowie Aufnahmen nach KM Applikation anzufertigen (Esposito, Francone et al. 2016).

Beim nT1-Mapping können die typischen nichtischämischen myokardialen Veränderungen wie das LGE auch ohne KM abgebildet werden. Die nT1-Zeiten bei Patienten mit Myokarditis sind länger als die bei gesunden Kontrollen (Luetkens, Doerner et al. 2014, Lurz, Luecke et al. 2016). Die verlängerte nT1-Zeit spricht für einen Anstieg des Wassergehalts im intra- und extrazellulären Raum sowie für Elektrolytumverteilung und damit Bewegung von Protonen (Esposito, Francone et al. 2016). Ferreira,

Piechnik et al. zeigen, dass Areale myokardialer Beteiligung im nT1-Mapping mit guter Sensitivität (90%) und Spezifität (88%) identifiziert werden können, die weder in konventionellen T2w Bildern noch durch das LGE in T1w Bildern sichtbar werden (Ferreira, Piechnik et al. 2014). Hinojar, Foote et al. zeigen außerdem, dass mittels nT1-Mapping nicht nur gesunde von erkrankten Patienten unterschieden, sondern auch unterschiedliche Schweregrade der Myokarditis differenziert werden können (Hinojar, Foote et al. 2015). Bei Patienten mit Kontraindikationen für KM-Injektion könnte das nT1-Mapping somit ein Ausweichverfahren zur konventionellen CMR Diagnostik der Myokarditis werden (Moon, Messroghli et al. 2013, Ferreira, Piechnik et al. 2014).

Im pcT1-Mapping werden Aufnahmen ca. 15 min. nach KM-Applikation durchgeführt (Moon, Messroghli et al. 2013). In diesen Aufnahmen spricht eine verkürzte pcT1-Zeit für eine diffuse myokardiale Fibrose (Roller, Harth et al. 2015). Benötigt wird das pcT1-Zeit vor allem im Zusammenspiel mit der nT1-Zeit für die Berechnung des EZVs (Moon, Messroghli et al. 2013).

2.7.3 Extrazellularvolumen

Da die T1-Zeiten von verschiedenen Faktoren des Patienten wie z.B. Alter, Geschlecht, Herzfrequenz (HF), der glomerulären Filtrationsrate (GFR), Hämatokrit (HKT), der Gadoliniumdosis, der Aufnahmezeit nach Injektion, der Körperzusammensetzung, der Feldstärke sowie den MRT Einstellungen beeinflusst werden, können diese auch in gesunden Kontrollen variieren. Daher ist es manchmal schwierig, anhand von absoluten T1-Zeiten betroffenes von normalem Gewebe zu unterscheiden (Kellman, Wilson et al. 2012, Esposito, Francone et al. 2016).

Die Berechnung des EZVs gibt hingegen unabhängig von Patienteneigenschaften direkt Auskunft über dessen Größe (Moon, Messroghli et al. 2013) sowie Detektion und Ausprägung von z.B. diffuser myokardialer Fibrose, Nekrose, Inflammation und Ödem (Kellman, Wilson et al. 2012). Das EZV wird durch T1-Mapping vor und nach KM-Injektion mithilfe des HKT des Patienten berechnet (Moon, Messroghli et al. 2013) und in % des Gewebes angegeben (Kellman, Wilson et al. 2012). Es ist damit un-

abhängig von einem Referenzgewebe (Radunski, Lund et al. 2014) und steigert die Vergleichbarkeit zwischen Patienten (Kellman, Wilson et al. 2012). Folgende Formel berechnet nach Kellman, Wilson et al. das EZV, wobei $\Delta 1/T1$ jeweils die Differenz vor und nach der KM-Gabe darstellt:

$$\text{EZV} = [1 - \text{Hämatokrit}] \times \frac{[\Delta 1/T1]_{\text{Myokard}}}{[\Delta 1/T1]_{\text{Blut}}} \quad (2.1)$$

Bei Patienten mit diffuser Myokarditis ist das EZV ein Fibrosemarker, da im Extrazellularraum (EZR), der außerhalb der Kardiomyozyten liegt, der fibrotische Umbau stattfindet (Miller, Naish et al. 2013). Das EZV ist bei Myokarditis zudem bei Inflammation, Ödem und Nekrose erhöht (Kellman, Wilson et al. 2012, Luetkens, Doerner et al. 2014). Laut einiger Studien liegt die diagnostische Genauigkeit des EZV allein bei ca. 75% (Luetkens, Doerner et al. 2014, Radunski, Lund et al. 2014), welche durch Kombination mit dem LGE auf über 90% steigt (Radunski, Lund et al. 2014).

2.8 Therapie

2.8.1 Allgemeine Behandlungsstrategien

Die allgemeine Behandlungsstrategie in der Therapie der Myokarditis ist neben Überwachung und körperlicher Schonung (Caforio, Pankuweit et al. 2013) die optimale Behandlung von Arrhythmien und HI (Hunt, Abraham et al. 2009). Diese kann in einigen Fällen mit einer spezifischen Therapie kombiniert werden, sofern diese nachgewiesenen Nutzen bringt und sich bspw. gegen die jeweilige Ätiologie richtet (Caforio, Pankuweit et al. 2013). Die meisten Myokarditiden werden jedoch rein symptomatisch nach der klinischen Ausprägung behandelt (J.C.S. 2011, Kindermann, Barth et al. 2012) und die Behandlung durch pharmakologische Herzinsuffizienztherapie leitliniengerecht ergänzt (Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008).

Patienten mit milden oder ohne klinische Symptome sollten körperliche Betätigung vermeiden (Kindermann, Barth et al. 2012). Nach der stationären Aufnahme folgt eine Überwachung am Monitor, da Zwischenfälle wie eine akute Verschlechterung der Pumpfunktion oder lebensbedrohliche Arrhythmien auftreten können (Caforio, Pankuweit et al. 2013, Tschöpe und Kühl 2016). Zudem sollte ein Notfallplan zur Behandlung akuter Verschlechterungen erstellt werden (J.C.S. 2011).

Die hämodynamisch stabile HI bei Patienten mit Myokarditis wird nach den Stadien der New York Heart Association (NYHA) mit ACE-Hemmern (angiotensine converting enzyme) oder Angiotensininhibitoren der Klasse 1, mit β -Blockern und ggf. Aldosteronantagonisten und Diuretika behandelt (Caforio, Pankuweit et al. 2013). β -Blocker erhöhen die Überlebenschancen bei Patienten mit inflammatorischer CM (Kindermann, Barth et al. 2012); Aldosteronantagonisten wirken sich positiv auf die Überlebenschancen bei Patienten mit akuter oder chronischer HI aus (Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008). Diuretika werden unterstützend bei Flüssigkeitsüberschuss eingesetzt (Kindermann, Barth et al. 2012). Die meisten Patienten mit akuter Myokarditis sprechen sehr gut auf die Herzinsuffizienztherapie an (Sagar, Liu et al. 2012). Traditionell als ergänzendes Therapeutikum eingesetzte Herzglykoside reduzieren die Morbidität bei Patienten, die unter systolischer symptomatischer HI NYHA Stadium II-IV leiden. Digoxin sollte jedoch bei Patienten mit akuter HI durch Virusmyokarditis nicht verwendet werden, da es die Toleranzgrenze für die gleichzeitige Gabe von β -Blockern durch Verstärkung der Nebenwirkungen herabsetzt (Kindermann, Barth et al. 2012).

Bei fulminanten Erkrankungsverläufen ist eine intensivmedizinische Aufnahme in spezialisierten kardiologischen Zentren mit kardiopulmonaler Überwachung und Zugang zu EMB und Herzkatheterlabor indiziert (McCarthy, Boehmer et al. 2000, Caforio, Pankuweit et al. 2013). Bei kardiogenem Schock durch schwere ventrikuläre Dysfunktion in fulminant oder akut verlaufenden Myokarditiden könnten neben intravenös applizierten Katecholaminen mechanische Kreislaufunterstützungsverfahren wie ein ventrikuläres Unterstützungssystem (ventricular assistent device, VAD) oder eine extrakorporale

le Membranoxygenierung (ECMO) für die Zeit bis zur Erholung oder Transplantation zum Einsatz kommen (J.C.S. 2011, Fung, Luo et al. 2016). Eine Herztransplantation ist ultima ratio und sollte bei schwerster HI und konservativem Therapieversagen in Betracht gezogen werden (Leslie T. Cooper 2009). Diese sollte jedoch, mit Ausnahme der Riesenzellmyokarditis und sehr großen hämodynamischen Instabilitäten, nicht im akuten Stadium erfolgen, da sich viele Patienten mit fulminanter Myokarditis nach einiger Zeit erholen (Caforio, Pankuweit et al. 2013).

Arrhythmien können sich bei Myokarditis vielfältig äußern. Sie treten als einfache supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystolen (European Heart Rhythm Association 2006), als Sinusbradykardien oder als QRS-Verlängerung auf (Caforio, Pankuweit et al. 2013) und sollten gemäß der Leitlinien therapiert werden (European Heart Rhythm Association 2006). Ein höherwertiger AV-Block erfordert bspw. eine umgehende externe Schrittmacherstimulation (J.C.S. 2011). Da die Langzeitprognose der fulminanten Myokarditis, wenn es zur kompletten Ausheilung kommt, meist sehr gut ist, sollte eine ICD-Implantation (interne cardioverter defibrillator) zurückhaltend eingesetzt werden und eine tragbare Defibrillatorweste die erste Wahl zur Prophylaxe und Therapie von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen sein (McCarthy, Boehmer et al. 2000, Caforio, Pankuweit et al. 2013).

Generell ist körperliche Belastung während des akuten Krankheitsgeschehens kontraindiziert. Auch nach Ausheilung ist eine körperliche Schonung bis zu 6 Monaten empfehlenswert. Im Anschluss an die akute Erkrankung sollten alle Patienten regelmäßig mittels körperlicher Untersuchung, EKG und Echokardiographie nachuntersucht werden (Caforio, Pankuweit et al. 2013).

2.8.2 Spezifische Therapie

Durch immunhistochemische und molekularbiologische Untersuchungen sowie Autoantikörperbestimmung können die verschiedenen Ätiologien der Myokarditis abgegrenzt werden, die einer spezifischen Therapie bedürfen (Caforio, Pankuweit et al. 2013). Bei den Formen der Myokarditis, die durch autoimmune Prozesse verursacht werden, wie

der Riesenzellmyokarditis oder der kardialen Sarkoidose, kann eine immunsuppressive Therapie von Nutzen sein (Kindermann, Barth et al. 2012). Aber auch Patienten, deren Hämodynamik sich nicht unter der allgemeinen Therapie verbessert, könnten von einer immunmodulatorischen Therapie durch hochdosierte Kortikosteroide oder intravenöse Immunglobuline (IVIg) profitieren (J.C.S. 2011). Im Folgenden werden die spezifischen Therapien in immunmodulatorische und immunsuppressive Therapien unterteilt.

Immunmodulatorische Therapie

Zu den immunmodulatorischen Therapien zählen die antivirale Therapie, IVIg und die Immunadsorption (Caforio, Pankuweit et al. 2013).

Der frühe Einsatz von antiviralen Medikamenten stellt einen möglichen Ansatzpunkt bezüglich des Voranschreitens der Myokarditis dar (Fung, Luo et al. 2016). Vor allem Interferon- β zeigte in einer Studie gute Wirksamkeit bei persistierender LV-Dysfunktion und Nachweis von Entero- oder Adenoviren (Kuhl, Pauschinger et al. 2003). Die antiviralen Medikamente verbessern laut Schultheiss, Piper et al. den NYHA-Status bei LV-Dysfunktion bei Patienten mit persistierendem Adeno- oder Enterovirusgenomnachweis bei viraler CM. Die Auswirkungen auf die akute Myokarditis wurden in dieser Studie jedoch nicht untersucht (Schultheiss, Piper et al. 2016).

Bei Herpesinfektionen könnte eine Therapie mit Gancyclovir, Acyclovir oder Valacyclovir trotz fehlender nachgewiesener Effektivität bei Myokarditis eingesetzt werden (Krueger und Ablashi 2003). Generell ist der Einsatz von antiviralen Medikamenten bei akuter Myokarditis jedoch nicht etabliert; es sollte ein Experte für Infektionskrankheiten vor deren Gebrauch hinzugezogen werden (Caforio, Pankuweit et al. 2013), da bezüglich humaner Therapien sehr wenig Daten existieren (Sagar, Liu et al. 2012, Fung, Luo et al. 2016).

Die hochdosierte IVIg wird bei einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen eingesetzt, da sie das Immunsystem und damit die inflammatorische Antwort an mehreren

Punkten modulieren kann (Caforio, Pankuweit et al. 2013). Nach Gullestad, Aass et al. induziert IVIG eine Verschiebung der inflammatorischen und antiinflammatorischen Zytokine in Richtung der antiinflammatorischen Botenstoffe und begleitend einen Anstieg der LVEF bei Patienten mit chronischer HI (Gullestad, Aass et al. 2001). Laut Drucker, Colan et al. verbessert sich bei Kindern mit akuter Myokarditis die LVEF durch die Therapie mit IVIG (Drucker, Colan et al. 1994). Eine andere Studie zeigt jedoch, dass der Einsatz von IVIG bei Kindern mit akuter Myokarditis trotzdem keinen Überlebensvorteil verschafft und die kombinierte Gabe von IVIG und Steroiden keine additive Wirkung gegenüber der alleinigen Steroidgabe hat (Klugman, Berger et al. 2010). IVIG hat ein vorteilhaftes Nebenwirkungsprofil und könnte also zusätzlich zur kausalen Herzinsuffizienztherapie eingesetzt werden (Kindermann, Barth et al. 2012); eine generelle Empfehlung besteht aufgrund von Mangel an geeigneten Studien jedoch nicht (Caforio, Pankuweit et al. 2013).

Die Immunadsorption befreit das Blut des Patienten von kardiotoxischen Antikörpern (Schultheiss, Kuhl et al. 2011). Das Reinigen des Plasmas soll damit den Reiz der Erkrankung entfernen und kommt bei anderen Autoantikörpererkrankungen schon regelmäßig zum Einsatz. Auch bei der autoimmunen Myokarditis oder der chronischen DCM könnte diese Therapiestrategie Anwendung finden. Dazu gibt es jedoch ebenfalls keine großen Studien, weswegen eine generelle Empfehlung bei Myokarditis nicht ausgesprochen werden kann (Caforio, Pankuweit et al. 2013).

Immunsuppressive Therapie

Die subakute Phase der Myokarditis ist durch eine fehlerhafte und gesteigerte autoimmune Antwort gekennzeichnet (Kindermann, Barth et al. 2012), die immunsuppressiv therapierbar ist (Fung, Luo et al. 2016). Generell sollte eine immunsuppressive Therapie jedoch erst nach bioptischem Ausschluss einer akuten Infektion erfolgen, da viruspositive Patienten nicht von einer immunsuppressiven Therapie profitieren (Schultheiss, Kuhl et al. 2011). Die meisten Daten bezüglich Sicherheit und Effektivität der Immunsuppressiva, die bei Myokarditis Anwendung finden, berufen sich auf Steroide

oder ihre Kombination mit Azathioprin oder Cyclosporin A. Ein Großteil der positiven therapeutischen Ergebnisse, z.B. die Verbesserung der LVEF, bezieht sich jedoch auf Riesenzell-, eosinophile, autoimmune und chronisch virusnegative Myokarditis (J.C.S. 2011, Caforio, Pankuweit et al. 2013) oder wurden bei Patienten mit chronischer inflammatorischer DCM erzielt (Wojnicz, Nowalany-Kozielska et al. 2001). Bezüglich der akuten viralen Myokarditisformen gibt es keine positiven Ergebnisse. Laut Mason, O'Connell et al. findet sich bei Patienten mit idiopathischer Myokarditis kein signifikanter Unterschied in der Verbesserung der LVEF zwischen Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt wurden, und denen der Placebogruppe (Mason, O'Connell et al. 1995).

Eine immunsuppressive Therapie könnte also ergänzend zur basalen Therapie bei Patienten mit einer autoimmunen Form der Myokarditis, bei kardialer Sarkoidose, bei anderen chronischen Formen oder im subakuten Stadium der viralen Myokarditis und fehlenden Kontraindikationen in Erwägung gezogen werden. Bei der akuten infektiösen Myokarditis bringt die Immunsuppression keine Vorteile, manchmal sogar eher Nachteile. Wenn jedoch eine Immunsuppression durchgeführt wird, sollten Kontrollbiopsien zur Therapieüberwachung erfolgen (Caforio, Pankuweit et al. 2013, Fung, Luo et al. 2016).

2.9 Prognose

Myokarditis kann für den Patienten asymptomatisch verlaufen, sich durch milde subklinische Symptome äußern, bei fulminantem Verlauf direkt durch z.B. Herzversagen tödlich enden oder sich durch Arrhythmien präsentieren (D'Ambrosio, Patti et al. 2001). Die Kurzzeitprognose der akuten Myokarditis ist gut; die Langzeitprognose lässt sich nicht verallgemeinern (Sagar, Liu et al. 2012), da die Erkrankung im Langzeitverlauf komplett ausheilen oder z.B. in eine DCM übergehen kann (D'Ambrosio, Patti et al. 2001). In seltenen Fällen kommt es nach langer Zeit zu einem Rückfall der Myokarditis (Caforio, Pankuweit et al. 2013).

Prognose

Die Prognose ist stark von der Ätiologie, Qualität und Quantität der Entzündung in der Immunhistologie (Caforio, Calabrese et al. 2007, Caforio, Pankuweit et al. 2013) und von der klinischen Erstmanifestation abhängig (Naegeli 2004). Patienten, die sich mit einer HI als Erstmanifestation vorstellen, haben in der Langzeitprognose ein höheres Risiko für einen kardiovaskulären Tod oder für eine Herztransplantation. Patienten hingegen, die sich mit AP-Beschwerden oder hochgradigen AV-Blöcken präsentieren, haben eine sehr gute Langzeitprognose und entwickeln meist keine DCM (D'Ambrosio, Patti et al. 2001).

Ungefähr 50% bis 70% der Myokarditiden heilen ohne Residuen aus (D'Ambrosio, Patti et al. 2001). Die Zeit bis zur vollständigen Genesung kann dabei von einigen Tagen bis hin zu mehreren Monaten variieren (Sagar, Liu et al. 2012). Andere Fälle von Myokarditis gehen jedoch in eine chronische DCM über. Hierzu finden sich verschiedene Angaben von 14% bis 52% (D'Ambrosio, Patti et al. 2001); nach Caforio et al. gehen bspw. 30% der durch Biopsie bestätigten Myokarditiden in eine DCM über. Wiederum andere Patienten verschlechtern sich sehr, sodass sie im Verlauf versterben (Caforio, Pankuweit et al. 2013).

Generell hat eine akut verlaufende lymphozytäre Myokarditis mit milden klinischen Symptomen bei Erwachsenen eine sehr gute Prognose, da sie in den meisten Fällen spontan abheilt (Blauwet und Cooper 2010). Eine Myokarditis, die sich wie ein ACS präsentiert, hat eine exzellente Langzeitprognose. Auch wenn eine kurzzeitige hämodynamische Unterstützung erforderlich wird, zeigen diese Fälle eine rasche Verbesserung der LVEF (William, Waldman et al. 1992). Bei Patienten mit einer fulminant verlaufenden Myokarditis, die die erste Phase überleben, erholt sich die LVEF gegenüber der von Patienten mit einer akut verlaufenden Myokarditis sogar noch besser (Felker, Boehmer et al. 2000). Bei Patienten, die sich mit einer akuten DCM präsentieren, kann ebenfalls eine Erholung der LVEF nach einigen Tagen eintreten (Fung, Luo et al. 2016); auch ein schnelles Ansprechen der Herzinsuffizienztherapie stellt einen guten Prädiktor bezüglich des Verlaufes dar (Naegeli 2004).

Prognose

Synkope als Erstmanifestation (Naegeli 2004), eine begleitende RV systolische Dysfunktion, erhöhter pulmonalarterieller Druck und fortgeschrittenes NYHA-Stadium zeigen allesamt erhöhte Raten für Mortalität und Transplantationen (Blauwet und Cooper 2010). Myokarditisformen wie die Riesenzellmyokarditis, die kardiale Sarkoidose oder die eosinophile Myokarditis haben prinzipiell eine schlechtere Prognose (Cooper, Berry et al. 1997, Fung, Luo et al. 2016, Tschöpe und Kühl 2016). Hier ist vor allem der schnelle spezifische Therapiebeginn für die Prognose entscheidend (Kindermann, Barth et al. 2012). Zudem sind EKG Veränderungen wie ein breiter QRS Komplex von $\geq 120\text{ms}$, eine abnormale Konfiguration, eine verlängerte QTc-Zeit von $\geq 440\text{ms}$ oder Vorhofflimmern (VHF) kennzeichnend für eine schlechte Prognose (Ukena, Mahfoud et al. 2011). Ebenso zeigen Zeichen einer chronisch manifesten HI eine schlechte Prognose an (Mason, O'Connell et al. 1995). Laut Grün, Schumm et al. liegt die Mortalität in der untersuchten Population von Patienten mit gesicherter akuter viraler Myokarditis, die sich mit unterschiedlichen Symptomen vorstellen, in der Follow-Up Untersuchung (4,7 Jahre) bei 19,2%. Zudem ist das LGE ein guter Prädiktor für die allgemeine Sterblichkeit (Grun, Schumm et al. 2012). Abbildung 2.3 zeigt mögliche Verläufe der akuten viralen Myokarditis.

Klinische Präsentation	Potenzielle Prognosen			
	Komplette/inkomplette Erholung	Plötzlicher Herztod	DCM	Tod
Asymptomatisch	✓		✓	
AP	✓		✓	
Arrhythmien	✓	✓		
HI	✓	✓	✓	
Fulminant	✓			✓

Abbildung 2.3: Klinische Präsentation und potenzielle Prognosen der akuten viralen Myokarditis (modifiziert nach D'Ambrosio, Patti et al. 2001).

Ziele dieser Arbeit

Um die Prognose gut abschätzen und die Therapie schnell einleiten zu können, ist es bei der Vielfältigkeit der Myokarditis sehr wichtig, eine schnelle Diagnostik durchzuführen und das genaue Aktivitätsstadium zu erfassen (Kindermann, Barth et al. 2012). Die klassische Diagnostik mittels körperlicher Untersuchung, EKG, Labor und Echokardiographie ist im Hinblick auf Myokarditis nicht zufriedenstellend (Friedrich, Sechtem et al. 2009) und das konventionelle CMR weist, wie bereits angesprochen, einige Limitationen auf (Giri, Chung et al. 2009, Thavendiranathan, Walls et al. 2012, Roller, Harth et al. 2015).

Die neueren Mapping-Techniken können sowohl milde Formen der akuten Myokarditis mit lediglich kleinen regionalen Myokardschäden (Moon, Messroghli et al. 2013, Ferreira, Piechnik et al. 2014) als auch über das ganze Myokard diffus verteilte Inflammation (Esposito, Francone et al. 2016) und chronische Verläufe (Lurz, Luecke et al. 2016) besser darstellen als die konventionelle CMR und sind damit als quantitative Methoden den qualitativen oder semiquantitativen Darstellungen überlegen (Friedrich, Sechtem et al. 2009, Salerno und Kramer 2013). Gerade im Hinblick auf die frühere Diagnostik, der Möglichkeit einer schnellen Therapieeinleitung, der Beschreibung des Verlaufes der Erkrankung und der Vorhersage einer möglichen Prognose (Roller, Harth et al. 2015) können diese Techniken neue Sichtweisen in der nichtinvasiven Diagnostik akuter myokardialer inflammatorischer Erkrankungen hervorbringen (Esposito, Francone et al. 2016).

2.10 Ziele dieser Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Patienten mit Verdacht auf eine akute Myokarditis zweimal mittels CMR auf strukturelle Veränderungen des Myokards untersucht: zum Zeitpunkt des akuten Krankheitsstadiums, hier Baseline (BL) genannt, und im chronischen Krankheitsstadium im 3-Monats-Follow-Up (3-Monats-FU). Die Verlaufsbeurteilung der myokardialen Inflammationsparametern standen hierbei im Mittelpunkt. Zur möglichst genauen Beurteilung dieser Parameter wurden neben konventioneller

Ziele dieser Arbeit

CMR-Techniken auch T2- und T1-Mapping sowie die Bestimmung des EZVs durchgeführt. Dabei stellte sich die Frage, ob T2- und T1-Zeiten sowie EZV geeignet sind, den Rückgang der Erkrankung anzuzeigen bzw. den Verlauf darzustellen.

Die in dieser Studie erhobenen Parameter der erkrankten Patientengruppen (BL und 3-Monats-FU) wurden untereinander und jeweils mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Kapitel 3

Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenpopulation

In die Studie wurden über einen Zeitraum von 2 Jahren insgesamt 73 Patienten mit dem Verdacht auf eine akute Myokarditis eingeschlossen, die sich am Universitären Herzzentrum bzw. in der Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vorstellten. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt und alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Eine umfassende kardiale Untersuchung erfolgte bei allen Patienten bei Einschluss in die Studie (BL) und nach 3 Monaten (FU). Diese umfasste jeweils detaillierte, standardisierte Fragebögen, Blutentnahmen, in denen neben Routineparametern wie dem kleinen Blutbild, CRP, Kreatinin, Kalium, Natrium und Calcium auch spezifische Herzparameter wie NT-pro BNP, Troponin T und CK-MB abgenommen wurden, ein EKG, eine Echokardiographie mit Bestimmung von Herzfunktionsparametern wie dem Füllungsindex und eine CMR. Bei zusätzlichem Verdacht auf eine KHK wurde außerdem eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Bei einer Teilgruppe wurde im Rahmen der klinischen Routine ergänzend eine EMB durchgeführt.

Einschlusskriterien waren Symptome sowie Untersuchungsergebnisse, die zu einem hochgradigen Verdacht auf eine akute Myokarditis führten. Danach wurden zunächst 73 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen in der BL Untersuchung insgesamt 25 Patienten ausgeschlossen wurden: 12 Patienten zeigten in der angeordneten EMB keine akute myokardiale Inflammation, 11 Patienten lehnten eine EMB ab oder diese war nicht indiziert, bei einem Patienten lag eine Amyloidose und bei einem weiteren eine begleitende KHK vor. Somit setzte sich die finale Studienpopulation aus insgesamt 48 Patienten (=100%) zusammen.

Studiendesign und Patientenpopulation

Die Studienpopulation wurde durch unterschiedliche Symptomvorstellungen in Anlehnung an Francone, Chimenti et al. in zwei Subgruppen unterteilt: die „Infarkt-ähnliche“ und die „DCM-ähnliche“ Subgruppe (Francone, Chimenti et al. 2014).

Die „Infarkt-ähnliche“ Subgruppe bestand aus 27 Patienten (56%), die sich mit AP-Beschwerden und erhöhten Troponinwerten präsentierten und die innerhalb von 14 Tagen nach Erstpräsentation der Beschwerden in der CMR dazu positive Lake-Louise-Kriterien (Friedrich, Sechtem et al. 2009) aufwiesen. Diese Subgruppe wird auch als „Perimyokarditis“ bezeichnet.

Die „DCM-ähnliche“ Subgruppe bestand aus 21 Patienten (44%), die sich mit neu aufgetretener HI und Reduzierung der LV Funktion vorstellten und bei denen in der EMB eine aktive myokardiale Inflammation nachgewiesen wurde. Diese Subgruppe wird auch als „inflammatorische Kardiomyopathie“ bezeichnet.

Die Einteilung in die verschiedenen Subgruppen erlaubte es teilweise auch ohne die invasive Prozedur der EMB eine Myokarditis eindeutig zu diagnostizieren. Zudem ist laut Francone, Chimenti et al. die Sensitivität für das CMR bei der „DCM-ähnlichen“-Form mit 57% eher gering, was bei diesen Fällen eine definitive Diagnostik mittels EMB nötig macht (Francone, Chimenti et al. 2014).

Von den 48 Patienten der finalen Studienpopulation wurden im 3-Monats-FU Daten von insgesamt 39 Patienten (81%) erfasst. 9 Patienten wurden vor dem 3-Monats-FU aus der Studie ausgeschlossen: 6 aufgrund von Ablehnung der CMR, 2 wegen neuer Implantation eines ICD und einer wegen eines nicht kardiovaskulären Todes. Die Population im Studienverlauf ist in Abbildung 3.1 dargestellt.

Die Daten der Studie wurden mit 27 gesunden Probanden mit ähnlicher Alters- und Geschlechtsverteilung verglichen (Kontrollgruppe).

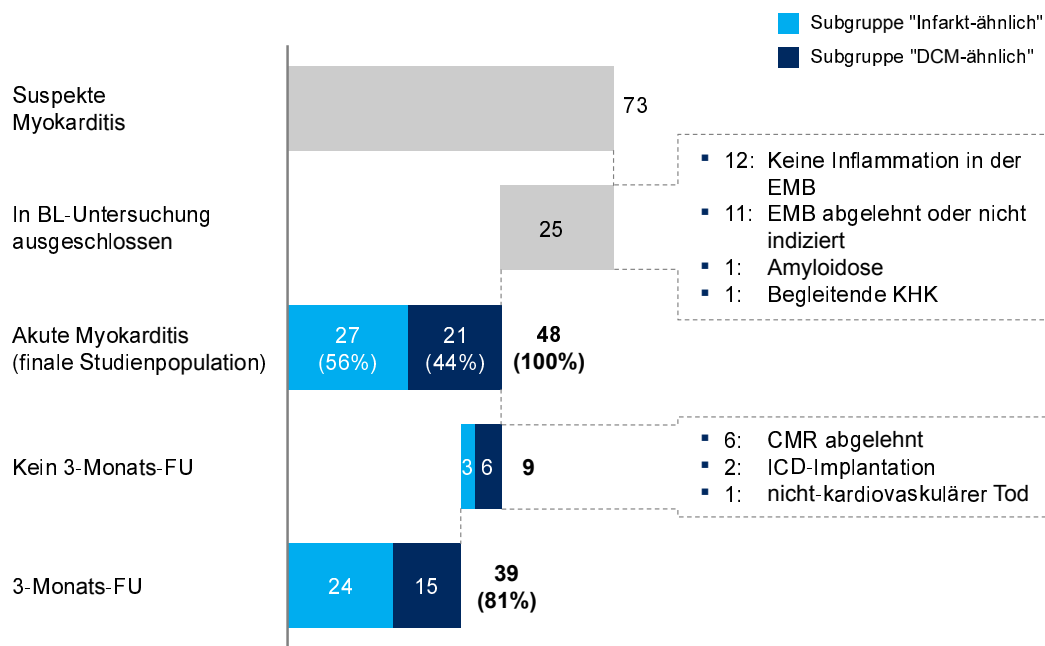


Abbildung 3.1: Patientenpopulation im Verlauf der Studie.

3.2 CMR

3.2.1 Protokoll

Die CMR wurde bei allen Patienten mit einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen (Achieva, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) EKG-getriggert unter Monitorkontrolle und mit Atemmanövern seitens des Patienten im Herzzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Das CMR Protokoll schloss neben einer ödemsensitiven T2-Sequenz, EGE- und LGE-Sequenzen auch T2- und T1-Mapping mit ein.

Für die Anatomie- und Funktionsdiagnostik notwendige und zum CMR Standard dazugehörige Cine-CMR wurde eine SSFP-Sequenz verwendet (Voxelgröße: $1.36 \times 1.36 \times 6 \text{ mm}^3$, Echozeit = 1.67 ms, Pulswiederholungszeit = 3.34 ms, Pulswinkel = 60° , parallele Aufnahmetechnik = Sensitivity-Encoded (SENSE)). Zum Nachweis eines Ödems (Friedrich, Sechtem et al. 2009) wurden in einer fettsupprimierten T2-gewichteten

STIR-SE Sequenz enddiastolisch linksventrikuläre Bilder in der kurzen Achse angefertigt (Voxelgröße: $1.36 \times 1.36 \times 10 \text{ mm}^3$, Echozeit = 90 ms, 25 Wiederholungen, Pulswiederholungszeit = 1600 ms, Pulswinkel = 90°). Durch eine T1-SE-Sequenz, in der enddiastolisch vor und unmittelbar nach Gabe von 0,075 mmol/kg Gadolinium mit einer Flussgeschwindigkeit von 2,5 ml/s Bilder erzeugt wurden, stellte sich eine eventuell vorliegende Hyperämie (EGE) (Friedrich, Sechtem et al. 2009) dar (Voxelgröße $1.33 \times 1.33 \times 10 \text{ mm}^3$, Echozeit = 20 ms, Pulswiederholungszeit = 800 ms). Das nicht-ischämische LGE, also ein Zeichen der Fibrose oder Nekrose (Friedrich, Sechtem et al. 2009), wurde in der kurzen Achse durch eine Phasensensitive-Inversion-Recovery (PSIR) Gradienten-Echo-Sequenz durchgeführt (Voxelgröße $0.94 \times 0.94 \times 8 \text{ mm}^3$, Echozeit = 2.53 ms, Pulswiederholungszeit = 5.21 ms, Pulswinkel = 15°).

Das T2-Mapping erfolgte bei freier Atmung in der kurzen Achse mit einer Gradienten- und Spin-Echo Multi-Echo Sequenz (GraSE) (Voxelgröße: $1.05 \times 1.05 \times 10 \text{ mm}^3$, 9 Wiederholungen, Echozeiten zwischen 12,5 und 62,4 ms, Pulswiederholungszeit = 1600 ms, Navigator-Gating) und das T1-Mapping mit einer SSFP-MOLLI Inversion Recovery Sequenz mit einem 3(3)5-Schema auf drei linksventrikulären Kurzachsenpositionen vor und 15 min. nach Gabe von 0,075 mmol/kg Gadolinium (Voxelgröße $1.19 \times 1.19 \times 10 \text{ mm}^3$, Echozeit = 1,59 ms, Pulswiederholungszeit = 3,17 ms, Pulswinkel = 35° , SENSE Faktor = 2, lineare Phasenentschlüsselung, 10 Anlaufzyklen, effektive Inversionszeit zwischen 188 und 3382 ms).

3.2.2 Datenanalyse

Die Auswertung der konventionellen CMR Daten erfolgte mit der Software cmr42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Kanada) durch zwei langjährig erfahrene Untersucher, verblindet für die klinischen Informationen.

In den Kurzachsenaufnahmen des Cine-CMRs wurden durch enddiastolische und endsystolische Volumina das linksventrikuläre Schlagvolumen (LVSV), die linksventrikulären enddiastolischen (LVEDV) und endsystolischen Volumina (LVESV) sowie die LVEF berechnet.

Die globale myokardiale Inflammation wurde in T2-gewichteten STIR Bildern durch die SI-Ratio, also die SI des Myokards im Verhältnis zur SI von Skelettmuskel, bestimmt (Abdel-Aty, Boye et al. 2005). Das EGE wurde in T1-gewichteten SE Bildern durch Messung der SI des Myokards vor und unmittelbar nach KM-Gabe, verglichen mit der SI des Skelettmuskels, erfasst (Friedrich, Strohm et al. 1998, Friedrich, Sechtem et al. 2009). Über Anwesenheit und Ausbreitung des nichtischämischen LGEs wurden auf Basis der qualitativen Auswertungen dabei von den zwei erfahrenen Untersuchern entschieden. Bei Vorhandensein wurde darüber hinaus eine quantitative Auswertung der LGE-Masse nach dem Prinzip der dreifachen Standardabweichung im Vergleich zu gesundem Myokard durchgeführt (Schulz-Menger, Bluemke et al. 2013).

T2-, T1- und EZV-Karten wurden mithilfe eines Plug-ins für die Osirix Software (Pixmeo, Bernex, Schweiz) erstellt, um Werte für mittleres globales myokardiales T2, prä- und postkontrast T1 und EZV zu erhalten. Für die mittleren globalen Werte wurden jeweils drei Kurzachsenaufnahmeschichten verwendet.

Endo- und epikardiale Umrisse wurden manuell eingezeichnet und hinsichtlich Bewegungsartefakten korrigiert. Für die Berechnung des globalen myokardialen EZVs wurden neben den Messungen des Myokards auch Blood-Pool-Messungen aus nativen und postkontrast T1-Karten verwendet (Kellman, Wilson et al. 2012, Ugander, Oki et al. 2012). Die Formel zur Berechnung des EZV unter Einbeziehung des Hämatokrits lautet:

$$\text{EZV} = [1 - \text{Hämatokrit}] \times \frac{[\Delta 1/T1]_{\text{Myokard}}}{[\Delta 1/T1]_{\text{Blut}}} \quad (3.1)$$

Das Δ beschreibt hierbei die Differenz vor und nach der KM Applikation. Der HKT wurde am selben Tag wie die CMR Untersuchung aus venösem Blut bestimmt.

Die regionalen Werte für T2, T1 und EZV wurden in LGE positivem Myokard durch manuelles Einzeichnen einer region-of-interest (ROI) um die zu untersuchende Läsion

bestimmt. Diese ROIs wurden dann in die korrespondierenden T2-, T1- und EZV-Karten übertragen.

3.3 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm R für Windows, Version 3.3.0 (RStudio, Boston Massachusetts, USA), MedCalc für Windows, Version 13.3.3.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgien) und GraphPad Prism für Windows, Version 5.00 (GraphPad Software, San Diego Californien, USA). Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert oder als Interquartilsabstand angegeben. Kategoriale Daten wurden in absoluten Werten oder in Prozent angegeben.

Zunächst wurde ein nicht-parametrischer Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der drei Gruppen (BL, FU, Kontrollgruppe) durchgeführt. Dieser zeigt über einen p-Wert an, ob sich der zu untersuchende Parameter zwischen den drei Gruppen statistisch signifikant voneinander unterscheidet.

Als zweites wurde ein „post-hoc“ Test („Dunns’s multiple comparison test“) durchgeführt. Dieser zeigt an, welche der Gruppen sich voneinander unterscheiden. Ein „*“ bedeutet in diesem Fall, dass sich die erkrankte Gruppe (BL oder FU) signifikant von der Kontrollgruppe unterscheidet. Ein „†“ steht für einen signifikanten Unterschied zwischen der FU- und der BL-Gruppe.

Die Aussagefähigkeit der CMR-Parameter in der Unterscheidung zwischen erkrankten und gesunden Patienten wurde schließlich durch eine Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse ermittelt; die optimalen Cut-off Werte wurden mit Hilfe des Youden-Index auf Basis der ROC-Kurven abgeleitet. Die diagnostische Genauigkeit wurde für die Cut-off Werte mit 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Die statistische Signifikanz wurde jeweils definiert als $p < 0,05$.

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Gesamte Studienpopulation

Tabelle 4.1 fasst klinische Aspekte und CMR Parameter der 3 Gruppen BL, 3-Monats-FU und Kontrollgruppe zusammen; im Weiteren werden einzelne Parameter diskutiert.

Gesamte Studienpopulation

Tabelle 4.1: Klinische und CMR-Parameter der gesamten Studienpopulation.

Parameter	Kontrollgruppe (n=27)	BL (n=48)	3-Monats-FU (n=38)	P-Wert
NYHA-Stadium	-	2 (1-3)	1 (1-2) [†]	0,0052
E/E'	-	8.7 (5.5-11.8)	5.7 (5.0-7.3) [†]	0,0060
Herzfrequenz (bpm)	65 (60-76)	74 (60-85)	63 (56-73)	0,0742
Hämatokrit (%)	43 (40-46)	41 (39-43)	44 (40-46) [†]	0,0327
Troponin T (pg/mL)	3 (2-6)	104 (20-412)*	5 (3-9) [†]	<0,0001
NT-pro BNP (pg/mL)	30 (19-48)	1099 (396-2542)*	169 (47-419) [†]	<0,0001
LVEF (%)	65 (58-70)	52 (34-64)*	63 (54-70) [†]	0,0006
LVEDVi (mL/m ²)	84 (73-91)	83 (71-112)	77 (70-95)	0,4298
LVESVi (mL/m ²)	29 (25-36)	36 (28-67)*	27 (23-38) [†]	0,0055
LVSVi (mL/m ²)	51 (47-58)	44 (35-51)*	47 (42-54) [†]	0,0005
LVEDMi (g/m ²)	58 (51-70)	72 (61-96)*	67 (57-81) [†]	0,0032
Globales nT1 (ms)	1040 (1010-1060)	1113 (1085-1146)*	1054 (1027-1088) [†]	<0,0001
Globales pcT1 (ms)	579 (551-596)	551 (462-615)	545 (474-589)	0,0736
Globales EZV (%)	25 (24-26)	30 (27-32)*	26 (24-29) [†]	<0,0001
Globales T2 (ms)	55 (53-57)	62 (58-64)*	56 (54-60) [†]	<0,0001
T2w-Ratio	2.2 (1.9-2.4)	2.5 (2.3-3.0)*	2.3 (2.1-2.4) [†]	0,0018
gRE	3.6 (1.6-6.6)	4.4 (2.3-8.6)	4.6 (3.2-8.3)	0,6448
LGE Masse (g)	0 (0-0)	6 (2.3-10.8)*	2 (1-4) [†]	<0,0001
nT1 in LGE (ms)	-	1196 (1144-1267)	1072 (1033-1094) [†]	<0,0001
pcT1 in LGE (ms)	-	497 (428-555)	503 (434-538)	0,9537
EZV in LGE (%)	-	37 (32-43)	28 (26-34) [†]	<0,0001
T2 in LGE (ms)	-	69 (64-78)	57 (54-60) [†]	<0,0001
T2w-Ratio in LGE	-	3.3 (2.6-3.7)	2.4 (2.0-2.7) [†]	<0,0001

* Es liegt ein signifikanter Unterschied zwischen der erkrankten Gruppe und der Kontrollgruppe vor

† Es liegt ein signifikanter Unterschied zwischen der 3-Monats-FU-Gruppe und der BL-Gruppe vor

4.1.1 Klinische Aspekte

Die finale Studienpopulation bestand bei der BL-Untersuchung aus 48 Patienten mit einer definierten akuten Myokarditis. Im 3-Monats-FU wurden Daten von insgesamt 39 der ursprünglich 48 Patienten erfasst.

Zwischen BL und 3-Monats-FU fanden sich signifikante Unterschiede ($p=0,0052$) hinsichtlich des NYHA-Stadiums: In der akuten Phase der Erkrankung (BL) wiesen die Patienten klinisch ein mittleres NYHA-Stadium von 2 auf; im 3-Monats-FU - mit weniger Dyspnoe als am Tag des Einschlusses - war das mittlere NYHA-Stadium 1.

Troponin T war im Vergleich zur Kontrollgruppe (3 (2-6) pg/mL) im akuten Stadium (BL) signifikant ($p<0,0001$) auf 104 (20-412) pg/mL erhöht, ehe es sich im 3-Monats-FU auf 5 (3-9) pg/mL normalisierte. NT-pro BNP zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe (30 (19-48) pg/mL) in der BL ebenfalls signifikant ($p<0,0001$) auf 1099 (396-2542) pg/mL erhöht, die Verringerung im 3-Monats-FU auf 169 (47-419) pg/mL stellte sich allerdings nicht auf Kontrollgruppenniveau ein.

Zwischen den drei Gruppen gab es zudem signifikante Unterschiede in Bezug auf die LVEF ($p=0,0006$). Diese war in der akuten Phase (BL) mit 52 (34-64) % niedriger als in der Kontrollgruppe (65 (58-70) %), verbesserte sich jedoch auf 63 (54-70) % im 3-Monats-FU. Die diastolische linksventrikuläre Funktion, auch Füllungsindex genannt und in der Echokardiographie definiert als E/E' , verbesserte sich ebenfalls signifikant ($p=0,0060$) von 8.7 (5.5-11.8) in der BL-Untersuchung auf 5.7 (5.0-7.3) im 3-Monats-FU.

4.1.2 CMR Parameter

Zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung war die globale nT1-Zeit mit 1113 (1085-1146) ms, das globale EZV mit 30 (27-32) % und das globale T2 mit 62 (58-64) ms im Vergleich zu den Werten gesunder Kontrollprobanden signifikant erhöht. Das 3-Monats-FU zeigte einen signifikanten Abfall ($p<0,0001$) der Parameter zurück auf Kontrollgruppenniveau.

Gesamte Studienpopulation

Das regionale nT1 (nT1 in LGE) war in der BL mit 1196 (1144-1267) ms signifikant höher als im 3-Monats-FU (1072 (1033-1094) ms). Das regionale EZV (EZV in LGE) zeigte den gleichen Trend und war in der BL mit 37 (32-43) % signifikant höher als im 3-Monats-FU (28 (26-34) %). Außerdem war das regionale T2 (T2 in LGE) mit 69 (64-78) ms signifikant höher als in der 3-Monats-FU (57 (54-60) ms) ($p < 0,0001$). Abbildung 4.1 zeigt den Verlauf der Mapping-Parameter in der gesamten Studienpopulation.

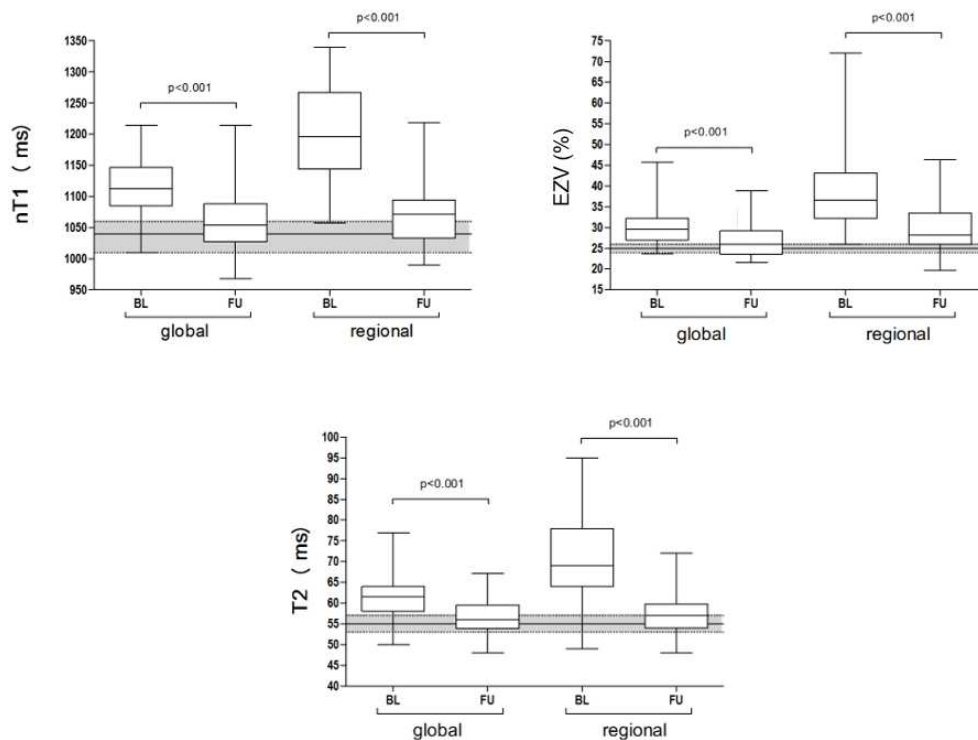


Abbildung 4.1: Übersicht globaler und regionaler Mapping-Parameter der gesamten Studienpopulation.

Abbildung 4.2 zeigt exemplarisch CMR-Bilder eines Patienten mit akuter Myokarditis zur BL (A-D) und im 3-Monats-FU (E-H). In Bildern A, B, E und F sieht man apikales, subepikardiales LGE im Vierkammerblick (A und E) bzw. in der kurzen Achse (B und F); nach drei Monaten ist hier ein deutlicher Rückgang des LGEs (geringere SI) zu beobachten. In C und G sind die nT1-Karten des Patienten zu sehen; auch hier ist im 3-Monats-FU ein deutlicher Rückgang der nT1-Zeit zu beobachten. Analog ist in den

Subgruppen

in D und H dargestellten T2-Karten ein Rückgang der T2-Zeit zu beobachten (jeweils dargestellt anhand der Farbskala: gelb nach grün).

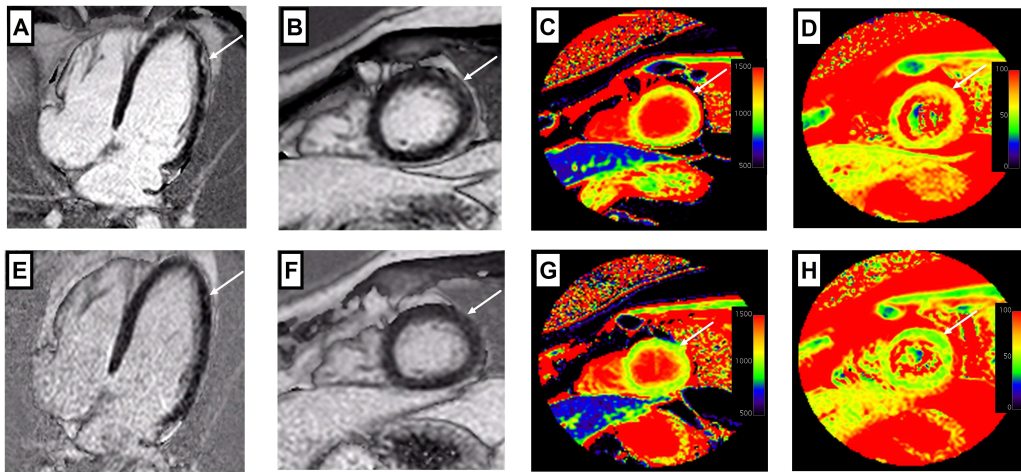


Abbildung 4.2: CMR-Bilder eines Patienten mit akuter Myokarditis zum Zeitpunkt der BL (A-D) und im 3-Monats-FU (E-H). A, B, E, F: LGE; C, G: nT1-Karten; D, H: T2-Karten.

4.2 Subgruppen

Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer klinischen Präsentation der akuten Myokarditis in zwei Subgruppen unterteilt: Die Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ charakterisierte sich durch Symptome wie AP Beschwerden und Herzrhythmusstörungen; die Subgruppe „DCM-ähnlich“ hingegen charakterisierte sich durch einen Symptomkomplex aus Dyspnoe, Belastungsschwäche und HI. Von den 27 Patienten der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ wurden für 24 (89%) auch Daten im 3-Monats-FU erhoben. Von den 21 Patienten der Subgruppe „DCM-ähnlich“ wurden von 15 (71%) auch Daten im 3-Monats-FU erhoben.

Tabellen 4.3 und 4.2 fassen klinische Aspekte und CMR-Parameter der 3 Gruppen BL, 3-Monats-FU und Kontrollgruppe für Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ und Subgruppe „DCM-ähnlich“ zusammen.

Subgruppen

Tabelle 4.2: Klinische und CMR-Parameter in der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“.

Parameter	Kontrollgruppe (n=27)	Baseline (n=27)	3-Monats-FU (n=24)	P-Wert
NYHA-Stadium	-	1 (1-3)	1 (1-1) [†]	0,0343
E/E'	-	5.6 (5.3-8.6)	5.1 (4.1-5.8)	0,0476
Herzfrequenz (bpm)	65 (60-76)	67 (56-76)	63 (55-73)	0,3879
Hämatokrit (%)	43 (40-46)	41 (39-43)	44 (43-47) [†]	0,0012
Troponin T (pg/mL)	3 (2-6)	202 (41-458)*	5 (3-8) [†]	<0,0001
NT-pro BNP (pg/mL)	30 (19-48)	678 (218-1375)*	81 (24-275) [†]	<0,0001
LVEF (%)	65 (58-70)	63 (57-67)	64 (62-71)	0,1654
LVEDVi (mL/m ²)	84 (73-91)	76 (68-84)	74 (69-84)	0,0667
LVESVi (mL/m ²)	29 (25-36)	28 (23-34)	26 (22-29)	0,0849
LVSVi (mL/m ²)	51 (47-58)	50 (41-53)	48 (42-56)	0,2246
LVEDMi (g/m ²)	58 (51-70)	67 (59-72)	64 (55-71)	0,1077
Globales nT1 (ms)	1040 (1010-1060)	1105 (1062-1134)*	1044 (1020-1077) [†]	<0,0001
Globales pcT1 (ms)	579 (551-596)	572 (481-650)	551 (489-604)	0,3088
Globales EZV (%)	25 (24-26)	29 (26-30)*	24 (23-27) [†]	<0,0001
Globales T2 (ms)	55 (53-57)	61 (58-64)*	54 (52-57) [†]	<0,0001
T2w-Ratio	2.2 (1.9-2.4)	3.0 (2.4-3.2)*	2.3 (2.2-2.5) [†]	<0,0001
gRE	3.6 (1.6-6.6)	3.8 (2.2-6.9)	4.4 (2.8-9.9)	0,7822
LGE Masse (g)	0 (0-0)	8 (6.2-13.3)*	2 (0-3) [†]	<0,0001
nT1 in LGE (ms)	-	1199 (1153-1293)	1047 (1025-1080) [†]	<0,0001
pcT1 in LGE (ms)	-	511 (461-602)	508 (469-558)	0,5962
EZV in LGE (%)	-	35 (29-44)	27 (25-28) [†]	0,0001
T2 in LGE (ms)	-	69 (64-80)	57 (53-59) [†]	0,0002
T2w-Ratio in LGE	-	2.6 (2.3-2.9)	2.0 (1.8-2.5) [†]	<0,0001

* Es liegt ein signifikanter Unterschied zwischen der erkrankten Gruppe und der Kontrollgruppe vor

† Es liegt ein signifikanter Unterschied zwischen der 3-Monats-FU-Gruppe und der BL-Gruppe vor

Subgruppen

Tabelle 4.3: Klinische und CMR-Parameter in der Subgruppe „DCM-ähnlich“.

Parameter	Kontrollgruppe (n=27)	Baseline (n=21)	3-Monats-FU (n=15)	P-Wert
NYHA-Stadium	-	2 (2-3)	2 (2-2)	0,1455
E/E'	-	11.1 (9.4-13.8)	7.0 (5.8-12.0) [†]	0,0103
Herzfrequenz (bpm)	65 (60-76)	83 (61-87)	63 (57-74) [†]	0,0487
Hämatokrit (%)	43 (40-46)	42 (37-44)	40 (38-44)	0,1949
Troponin T (pg/mL)	3 (2-6)	55 (16-178)*	9 (4-21) [†]	<0,0001
NT-pro BNP (pg/mL)	30 (19-48)	2183 (730-7133)*	419 (187-947) [†]	<0,0001
LVEF (%)	65 (58-70)	32 (23-43)*	49 (35-67) [†]	<0,0001
LVEDVi (mL/m ²)	84 (73-91)	117 (87-160)*	98 (74-160) [†]	0,0034
LVESVi (mL/m ²)	29 (25-36)	78 (49-129)*	45 (23-80) [†]	<0,0001
LVSVi (mL/m ²)	51 (47-58)	36 (27-44)*	44 (39-53) [†]	<0,0001
LVEDMi (g/m ²)	58 (51-70)	96 (78-105)*	80 (58-96)*	0,0004
Globales nT1 (ms)	1040 (1010-1060)	1119 (1095-1179)*	1067 (1043-1113) [†]	<0,0001
Globales pcT1 (ms)	579 (551-596)	534 (441-564)*	486 (420-564) [†]	0,0067
Globales EZV (%)	25 (24-26)	31 (27-33)*	30 (28-33)*	<0,0001
Globales T2 (ms)	55 (53-57)	62 (58-67)*	60 (58-65) [†]	<0,0001
T2w-Ratio	2.2 (1.9-2.4)	2.3 (2.1-2.6)	2.2 (2.0-2.4)	0,6840
gRE	3.6 (1.6-6.6)	4.4 (2.8-14.1)	5.1 (3.2-7.5)	0,5997
LGE Masse (g)	0 (0-0)	3 (0-6)*	2 (0-4) [†]	<0,0001
nT1 in LGE (ms)	-	1193 (1120-1232)	1091 (1075-1139) [†]	0,0015
pcT1 in LGE (ms)	-	438 (380-511)	444 (396-538)	0,7753
EZV in LGE (%)	-	37 (34-43)	34 (29-35) [†]	0,0293
T2 in LGE (ms)	-	69 (62-73)	59 (57-63) [†]	0,0157
T2w-Ratio in LGE	-	2.6 (2.2-3.3)	2.5 (2.1-2.7)	0,4211

* Es liegt ein signifikanter Unterschied zwischen der erkrankten Gruppe und der Kontrollgruppe vor

[†] Es liegt ein signifikanter Unterschied zwischen der 3-Monats-FU-Gruppe und der BL-Gruppe vor

4.2.1 Klinische Aspekte

Sowohl in der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ als auch in der Subgruppe „DCM-ähnlich“ gab es signifikante Unterschiede zwischen BL, 3-Monats-FU und Kontrollgruppe in Bezug auf Troponin T ($p < 0,0001$) und NT-pro BNP ($p < 0,0001$). In beiden Subgruppen war Troponin T in der BL-Untersuchung gegenüber der Kontrollgruppe (3 (2-6) pg/mL) erhöht. In der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ zeigte sich mit 202 (41-458) pg/mL jedoch eine stärkere Erhöhung als in der Subgruppe „DCM-ähnlich“, in der der Wert bei 55 (16-178) pg/mL lag. Nach 3 Monaten sanken in beiden Subgruppen die Werte signifikant in die Bereiche der Kontrollgruppenwerte. NT-pro BNP war zum Zeitpunkt der akuten Krankheit (BL) mit einem Wert von 678 (218-1375) pg/mL in der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ und mit einem Wert von 2183 (730-7133) pg/mL in der Subgruppe „DCM-ähnlich“ im Vergleich zur Kontrollgruppe (30 (19-48) pg/mL) erhöht. Im 3-Monats-FU fiel der Wert in der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ auf Kontrollgruppenniveau; der Wert in der Subgruppe „DCM-ähnlich“ fiel ebenfalls, war aber mit 419 (187-947) pg/mL nach wie vor signifikant erhöht gegenüber der Kontrollgruppe.

Die Werte der LVEF zeigten in der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ keine statistische Signifikanz. In der Subgruppe „DCM-ähnlich“ war die LVEF gegenüber der Kontrollgruppe (65 (58-70)%) sowohl in der BL-Untersuchung als auch im 3-Monats-FU signifikant ($p < 0,0001$) erniedrigt. Im 3-Monats-FU verbesserte sie sich jedoch im Vergleich zum akuten Krankheitsstadium von 32 (23-43) % auf 49 (35-67) %. Die diastolische linksventrikuläre Funktion (E/E') verbesserte sich in der Subgruppe „DCM-ähnlich“ signifikant ($p = 0,0103$) im 3-Monats-FU.

4.2.2 CMR Parameter

Für die Parameter der globalen T2-Zeit, der globalen nT1-Zeit und des globalen EZVs lagen in beiden Subgruppen signifikante Unterschiede zwischen BL, 3-Monats-FU und Kontrollgruppe vor ($p < 0,0001$). Diese waren in der akuten Phase der Myokarditis (BL) in beiden Subgruppen höher als die Werte der gesunden Kontrollgruppe. In der

Subgruppen

Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ lag eine mittlere globale T2-Zeit von 61 (58-64) ms, eine mittlere globale nT1-Zeit von 1105 (1062-1134) ms und ein mittleres globales EZV von 29 (26-30) % bei der BL-Untersuchung vor. In der Subgruppe „DCM-ähnlich“ lagen die mittleren Werte generell höher als die der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“. Die Werte für die globale T2-Zeit lagen bei 62 (58-67) ms, für die globale nT1-Zeit bei 1119 (1095-1179) ms und für das globale EZV bei 31 (27-33) % in der BL-Untersuchung.

Die Ergebnisse im 3-Monats-FU fielen in beiden Subgruppen bezüglich des Trends ähnlich aus; die Werte der globalen T2-Zeit, der globalen nT1-Zeit und in der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ auch der Wert des globalen EZV verringerten sich signifikant zur BL-Untersuchung. Hier fiel das EZV nach 3 Monaten mit 24 (23-27) % nahezu auf den Wert der Kontrollgruppe ab, wohingegen der Wert des globalen EZV in der Subgruppe „DCM-ähnlich“ im 3-Monats-FU mit 30 (28-33) % weiterhin erhöht war. Des Weiteren sanken die Werte in der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ im 3-Monats-FU insgesamt stärker und waren nicht mehr signifikant höher als die Werte der Kontrollgruppe. Bei der Subgruppe „DCM-ähnlich“ bestand nach 3 Monaten weiterhin für die globale T2-Zeit, für die globale nT1-Zeit und für das globale EZV eine signifikante Erhöhung bezogen auf die gesunden Kontrollprobanden. Das globale T2 und das globale nT1 waren mit 60 (58-65) ms und 1067 (1043-1113) ms jedoch niedriger als in der BL-Untersuchung.

Bei den regionalen Parametern zeigte sich, dass die T2- und nT1-Zeiten sowie das EZV im 3-Monats-FU signifikant niedriger waren als in der BL-Untersuchung. Die regionale T2-Zeit zeigte in der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ einen signifikanten Unterschied zwischen BL und 3-Monats-FU (69 (64-80) ms und 57 (53-59) ms; $p=0,0002$). Auch in der Subgruppe „DCM-ähnlich“ war die regionale T2-Zeit im 3-Monats-FU mit 59 (57-63) ms signifikant ($p=0,0157$) niedriger als in der BL mit 69 (62-73) ms. Die regionale nT1-Zeit sank in der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ von 1199 (1153-1293) ms in der BL auf 1047 (1025-1080) ms ($p<0,0001$) im 3-Monats-FU, wohingegen sie in der Subgruppe „DCM-ähnlich“ von 1193 (1120-1232) ms auf 1091 (1075-1139) ms abfiel ($p=0,0015$). Das regionale EZV verbesserte sich in der „Infarkt-ähnlich“ Subgruppe

Subgruppen

von 35 (29-44) % auf 27 (25-28) % ($p=0,0001$); in der Subgruppe „DCM-ähnlich“ war es zu Beginn 37 (34-43) % und zeigte nach 3 Monaten mit 34 (29-35) % einen signifikanten Unterschied ($p=0,0293$) zur BL-Untersuchung. Die Werte in der „Infarkt-ähnlich“ Subgruppe sanken dabei jedoch stärker als die der Subgruppe „DCM-ähnlich“ (siehe auch Abbildungen 4.3 und 4.4).

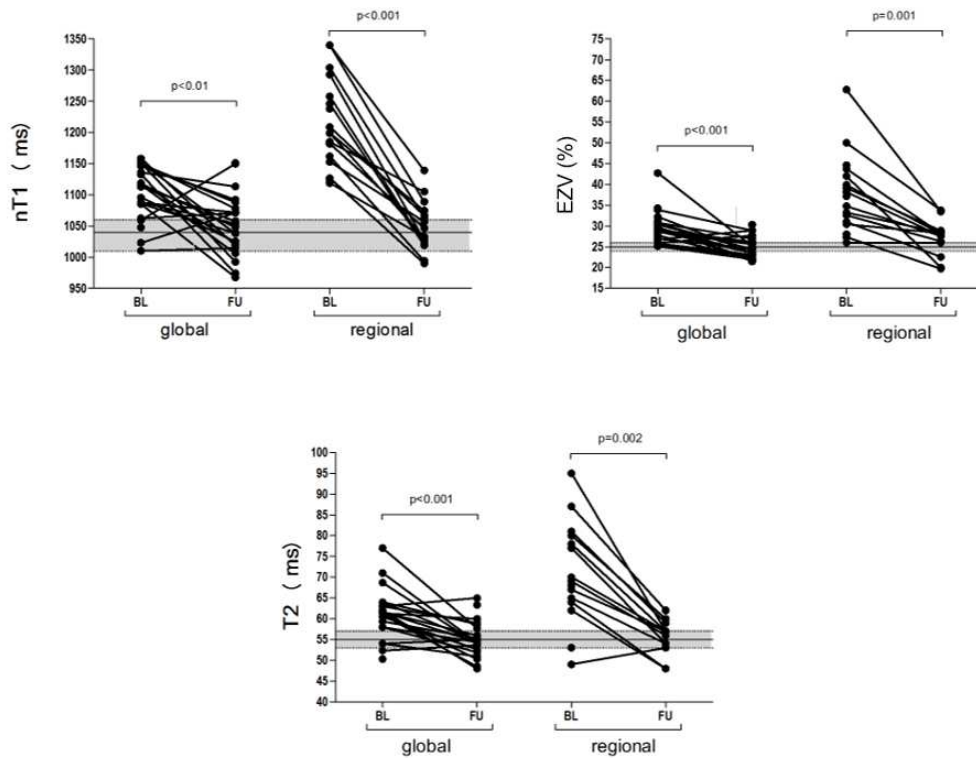


Abbildung 4.3: Übersicht globaler und regionaler Mapping-Parameter der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“.

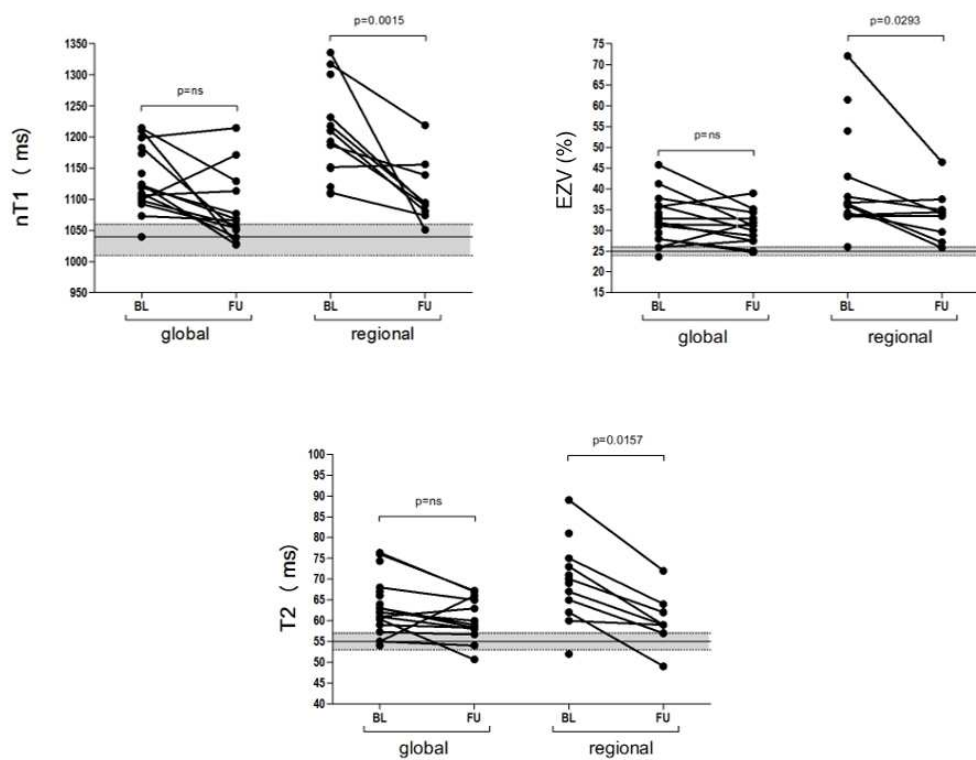


Abbildung 4.4: Übersicht globaler und regionaler Mapping-Parameter der Subgruppe „DCM-ähnlich“.

4.3 Diagnostische Genauigkeit

Tabelle 4.4 zeigt die Diagnostischen Genauigkeiten zur Differenzierung erkrankter von gesunden Patienten mittels den ausgewählten Parametern.

Diagnostische Genauigkeit

Tabelle 4.4: Diagnostische Genauigkeiten zur Identifizierung erkrankter Patienten.

Parameter	BL	3-Monats-FU
Globales nT1 (%)	87 (77-93)	62 (50-73)
Globales EZV (%)	82 (72-90)	66 (54-77)
Globales T2 (%)	80 (69-88)	58 (45-70)
LGE (%)	80 (69-87)	83 (72-90)
Lake-Louise-Kriterien	73 (61-82)	74 (61-83)
LGE/EZV (%)	91 (82-96)	86 (76-93)

Dabei zeigt sich, dass die Kombination der Parameter LGE und (bei negativem LGE) $EZV \geq 27\%$ als diagnostische Mittel verglichen mit allen anderen Methoden sowohl in der BL mit 91% als auch im 3-Monats-FU mit 86% die beste diagnostische Genauigkeit aufzeigt, erkrankte Patienten zu identifizieren.

Kapitel 5

Diskussion

Die CMR ist heutzutage eine Standarduntersuchung für viele kardiale Erkrankungen (Achenbach, Barkhausen et al. 2012). T2-, T1-Mapping und das EZV sind neuere CMR Techniken, die zunehmend in der klinischen Diagnostik eingesetzt werden. Diese Techniken sind aussagekräftige Möglichkeiten in der Quantifizierung von diffusen oder globalen myokardialen Prozessen. Außerdem können sie nicht nur für viele Krankheiten in frühen Stadien in der Diagnostik angewandt werden, sondern treffen in Zukunft womöglich auch Aussagen über Prognose und Verlauf der Myokarditis (Roller, Harth et al. 2015).

In dieser Studie wurden die parametrischen CMR-Techniken verwendet, um Patienten mit strikt definierter akuter Myokarditis zum Zeitpunkt des Einschlusses und nach drei Monaten zu untersuchen und den Verlauf der Erkrankung anhand der Parameter zu beschreiben. Die Ergebnisse zeigen, dass die Werte des T2- und T1-Mappings mit beginnender Heilung sinken. Außerdem zeigte sich, dass die Kombination aus LGE und EZV die beste diagnostische Genauigkeit hat, erkrankte Patienten zu identifizieren und damit von gesunden zu unterscheiden.

5.1 Lake-Louise-Kriterien

Die Lake-Louise-Kriterien sind feste Bestandteile in der Diagnostik der Myokarditis. Das LGE ist dabei ein zentrales Kriterium (Friedrich, Sechtem et al. 2009) und ist auch nach längerer Zeit der Erholung in der CMR noch positiv (Zagrosek, Abdel-Aty et al. 2009).

Zagrosek, Abdel-Aty et al. untersuchten Patienten mit strikt definierter Myokarditis im akuten Stadium und 18 Monate später. Sie fanden heraus, dass weder T2-Ratio noch

gRE bei Patienten mit ausgeheilter Myokarditis positiv sind und damit im Gegensatz zum LGE zwischen akuten und ausgeheilten Formen unterscheiden können (Zagrosek, Abdel-Aty et al. 2009). Im Gegensatz dazu zeigten Gutberlet, Spors et al., dass bei Patienten mit chronischer Myokarditis T2-Ratio und gRE weiterhin erhöht bleiben und daher als Verlaufparameter genutzt werden können (Gutberlet, Spors et al. 2008). In der vorliegenden Studie hingegen waren in der BL-Untersuchung lediglich die Werte der T2-Ratio erhöht, während das gRE nicht wesentlich erhöht war. Nach 3 Monaten hatte sich die T2-Ratio auf Normalniveau abgesenkt, das gRE war weiterhin nicht wesentlich erhöht.

Francone, Chimenti et al. fanden heraus, dass die diagnostische Sensitivität der Lake-Louise-Kriterien bei Patienten mit akuter Myokarditis und neu diagnostizierter HI, also einer eher chronisch verlaufenden Form der Myokarditis, niedrig ist (Francone, Chimenti et al. 2014). Auch Lurz, Eitel et al. zeigten, dass die Lake-Louise-Kriterien bei Patienten mit chronischen Symptomen (>2 Wochen), die häufig bei „DCM-ähnlicher“ Präsentation vorkommen, in ihrer diagnostischen Genauigkeit nicht ausreichend sind (Lurz, Eitel et al. 2012). Auch in der vorliegenden Studie konnte in der Subgruppe „DCM-ähnlich“ nur hinsichtlich der LGE Masse (3 (0-6) g) ein Unterschied zu gesunden Kontrollen festgestellt werden ($p < 0,0001$). T2-Ratio und gRE hingegen waren nicht erhöht.

Andererseits bestätigten Lurz, Eitel et al., dass die besten diagnostischen Ergebnisse der konventionellen CMR bei Myokarditispatienten vorlagen, die sich mit myokardinfarktähnlichen Thoraxschmerzen vorstellten (Lurz, Eitel et al. 2012). Auch die vorliegende Studie fand bei Patienten der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ einen signifikanten Unterschied zu gesunden Kontrollen in der T2-Ratio.

Zusammenfassend zeigte diese Studie, dass die Lake-Louise-Kriterien allein bei Myokarditispatienten - unabhängig von der Form - in Diagnostik und Verlaufsbeurteilung unzureichend sind und durch weitere Methoden ergänzt werden müssen. So konnten z.B. persistierende Läsionen von LGE unabhängig vom Krankheitsaktivitätsstadium im 3-Monats-FU nachgewiesen werden, was auf der einen Seite für eine sehr gute Diffe-

renzierung von kranken und gesunden Patienten, auf der anderen Seite jedoch für unzureichenden Informationsgehalt hinsichtlich des Aktivitätsstadiums der Erkrankung bei Patienten mit suspekter Myokarditis spricht.

5.2 Myokardiales T2-Mapping

Das myokardiale T2-Mapping ist für die Quantifizierung von Inflammation und Ödem bei Myokarditis geeignet (Thavendiranathan, Walls et al. 2012, Salerno und Kramer 2013). Die globale myokardiale T2-Zeit ist bei Patienten mit akuter Myokarditis erhöht und kann damit als Parameter von myokardialer Gewebeverletzung zur Erkennung von Myokarditis eingesetzt werden (Thavendiranathan, Walls et al. 2012). Auch in der vorliegenden Studie konnte bei Patienten mit akuter Myokarditis ein signifikanter Anstieg der T2-Relaxationszeiten gegenüber der gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Nach 3 Monaten sanken die Werte als Zeichen der beginnenden Erholung und es lag kein signifikanter Unterschied in der gesamten Studienpopulation mehr vor.

Nach Lurz, Luecke et al. sind T2-, T1-Mapping und EZV, ebenso wie die Lake-Louise-Kriterien, zur Diagnostik der akuten Myokarditis geeignet: In ihrer Studie hatte das T2-Mapping bei Patienten mit akuter Symptombvorstellung eine diagnostische Genauigkeit von 80%. Auch bei chronischen Verläufen konnte das T2-Mapping überzeugen und stellte einen guten Identifikator myokardialer Inflammation dar, wohingegen die konventionellen Techniken, inklusiver der Lake-Louise-Kriterien, sowie das T1-Mapping und das EZV keinen Unterschied zwischen Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis und fehlender Inflammation zeigen konnten (Lurz, Luecke et al. 2016). Auch in der vorliegenden Studie unterschied sich die globale myokardiale T2-Zeit bei Patienten in der Subgruppe „DCM-ähnlich“ nach 3 Monaten weiterhin signifikant von den Werten gesunder Kontrollen. In der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ lag hingegen kein signifikanter Unterschied mehr vor. Insgesamt zeigt die vorliegende Studie, dass die globale myokardiale T2-Zeit bei Patienten der Subgruppe „DCM-ähnlich“ stärker ansteigt als bei Patienten der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“. Das bestätigt die Schlussfolgerung

Myokardiales T2-Mapping

von Lurz, Luecke et al., wonach die globale T2-Zeit bei Patienten mit chronischen Verläufen weiterhin erhöht und damit hier besser als Marker einsetzbar ist als bei Patienten mit einem akuten Krankheitsverlauf. Die Überlegenheit des T2-Mappings könnte laut Lurz, Luecke et al. daran liegen, dass bei den chronischen und „DCM-ähnlichen“ Verläufen oft myokardiales Ödem vorliegt, welches die T2-Zeit hervorragend abbildet (Lurz, Luecke et al. 2016).

Bohnen et al. untersuchten Patienten mit neu aufgetretener HI, reduzierter LV-Funktion und klinischem Verdacht auf akute Myokarditis sowohl mittels EMB als auch mittels CMR. Bei 16 von 31 Patienten wurde eine aktive Inflammation in der EMB diagnostiziert. Konventionellen CMR Techniken, T1-Mapping und EZV zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne aktive Inflammation; einzig das T2-Mapping konnte die bioptisch bestätigte aktive Inflammation bei Patienten mit DCM sehr gut identifizieren. Sensitivität und diagnostische Genauigkeit betragen 94% bzw. 77%, die Spezifität lag bei dem gewählten Cut-off Wert von 60 ms jedoch nur bei 60%, was eine Bestätigung der aktiven Inflammation bei erhöht gemessener T2-Zeiten durch die Durchführung einer EMB zur Vermeidung falsch positiver Ergebnisse empfiehlt. Zudem können DCM Patienten auch ohne aktive Inflammation verlängerte T2-Zeiten präsentieren. Bei Patienten mit einer T2-Zeit <60 ms kann aufgrund der guten Sensitivität auf eine EMB verzichtet werden. Zusammenfassend bestätigt auch diese Studie, dass sich das T2-Mapping durch die hohe Sensitivität hervorragend zum Ausschluss und in Kombination mit EMB auch zum Nachweis einer aktiven Inflammation eignet (Bohnen, Radunski et al. 2015).

Für die weitere Verlaufsbeurteilung bei ausgeheilter Myokarditis sind darüber hinaus spätere Kontrolluntersuchungen notwendig und Bestandteil zukünftiger Fragestellungen.

5.3 Myokardiales T1-Mapping

Die T1-Mapping-Techniken quantifizieren das myokardiale Gewebe im Hinblick auf vorhandene Inflammation und Fibrose und benötigen kein Referenzgewebe für die Erkennung geschädigter Zellverbände. Während das native T1-Mapping vor der Applikation von KM als nT1 bezeichnet wird, beschreibt pcT1 das T1-Mapping ca. 15 min. nach der Applikation von KM (Ferreira, Piechnik et al. 2013, Roller, Harth et al. 2015, Esposito, Francone et al. 2016).

5.3.1 nT1-Zeiten

Die Aussagefähigkeit des nT1-Mappings im Hinblick auf Diagnostik, Bestimmung von Krankheitsstadien usw. wird in der Literatur vielfach diskutiert. Im folgenden sind die Ergebnisse wichtiger Studien zusammengefasst und schließlich mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit verglichen:

Hinojar, Foote et al. untersuchten insgesamt 165 Patienten mit klinisch diagnostizierter viraler Myokarditis, von denen 61 einen akuten Verlauf aufwiesen und sich 67 in Rekonvaleszenz befanden. Diese Patienten wurden mittels konventioneller CMR (1,5 und 3 T) und T1-Mapping vor und nach Zugabe von KM untersucht und die Daten mit 40 Kontrollprobanden verglichen. Die nT1-Zeiten der erkrankten Patienten lagen höher als die der gesunden Kontrollen; innerhalb der erkrankten Patienten wiederum wiesen die mit akuter Myokarditis signifikant höhere nT1-Zeiten auf als diejenigen in der Rekonvaleszenzphase. Dabei war das nT1-Mapping als einzelner Parameter dem konventionellen CMR mit T2w und LGE sowie den kombinierten Methoden im Hinblick auf die diagnostische Genauigkeit der akuten Myokarditis mit 99% überlegen. Die diagnostische Genauigkeit zur Identifizierung von Patienten in der Rekonvaleszenzphase betrug dagegen für das nT1 alleine nur 84%. Dort hatte die nT1-Zeit in Kombination mit dem LGE mit 98% die beste diagnostische Genauigkeit in der Identifizierung der Erkrankung. Dementsprechend kann die nT1-Zeit vor allem als Marker für die Erkrankung und damit zur Diagnosestellung, besonders bei Patienten in der

Myokardiales T1-Mapping

akuten Phase der Erkrankung genutzt werden. Des Weiteren zeigt die nT1-Zeit im Vergleich zu Kontrollprobanden unterschiedliche Aktivitätsgrade der Myokarditis an, womit sie zur Bestimmung der Phase im Verlauf der Erkrankung herangezogen werden kann (Hinojar, Foote et al. 2015).

Ferreira, Piechnik et al. untersuchten in einer Studie 50 Patienten mit einer suspekten akuten Myokarditis und verglichen die Parameter des nT1-Mappings mit den T2w-Techniken der konventionellen CMR und dem Vorhandensein von LGE. 45 Kontrollprobanden wurden ebenfalls in die Studie als Referenzgruppe eingeschlossen. Erkrankte Patienten wiesen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen höhere T2w-Signalintensitäten, längere nT1-Zeiten und ein positives LGE auf. Zudem zeigten erkrankte Patienten, die in der konventionellen CMR (T2w und LGE) „negativ“, waren, ebenfalls erhöhte nT1-Zeiten. Das T1-Mapping zeigte in der statistischen ROC-Analyse ähnlich dem LGE sehr gute Werte für die Area under the curve (AUC) (T1: 0,95; LGE: 0,96) und präsentierte sowohl bei der Sensitivität als auch bei der diagnostischen Genauigkeit als alleiniger Parameter mit 90% bzw. 91% die besten Werte. Die T2w zeigte bei der AUC lediglich einen Wert von 0,76 und konnte auch bei der diagnostischen Genauigkeit und der Sensitivität nicht mit den Werten des T1-Mappings konkurrieren. Damit scheint das T1-Mapping den T2w-Techniken überlegen zu sein, um Patienten mit akuter Myokarditis zu diagnostizieren. Das LGE zeigte in dieser Studie zwar auch sehr gute Werte für die diagnostische Genauigkeit, das nT1-Mapping war jedoch in der Sensitivität allen Parametern überlegen und könnte daher bei kleinen fokalen Prozessen der Myokarditis, in frühen Krankheitsstadien, bei Kontraindikationen gegen KM, wenn seitens des Patienten keine Möglichkeit besteht, die gesamte CMR Untersuchung durchzuführen oder bei fehlendem intravenösen Zugang anstatt des LGE eingesetzt werden (Ferreira, Piechnik et al. 2013).

Auch Lurz, Luecke et al. führten in einer Studie mit 129 Patienten einen Vergleich der bildgebenden Diagnostik der Myokarditis durch. Die Patienten wurden in eine akute Gruppe (Symptome <14 Tage) und in eine chronische Gruppe (Symptome >14 Tage) eingeteilt und mittels CMR, bestehend aus Lake-Louise-Kriterien, T2-, T1-Mapping

Myokardiales T1-Mapping

und EZV sowie durch EMB untersucht. Das T1-Mapping hatte von allen Parametern mit 81% die beste diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der Diagnostik der akuten Myokarditis (Lurz, Luecke et al. 2016).

Jeuthe, Wassilew et al. untersuchten in einer Tierstudie verschiedene Stadien der Myokarditis bei immunisierten Ratten in der CMR. Neben der konventionellen CMR wurde das T1-Mapping durchgeführt, mit besonderem Fokus auf die nT1-Zeiten vor der Erkrankung, im akuten Stadium und in der chronischen Phase der Myokarditis. Zu jedem Studienzeitpunkt wurden einige Ratten auch histologisch untersucht und die Korrelation der Ergebnisse mit den nT1-Zeiten analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass die nT1-Zeiten gegenüber den Anfangszeiten nach 14 Tagen signifikant erhöht waren und nach 35 Tagen bei chronischer Inflammation wiederum gesunken waren. Zudem wiesen Ratten mit schwerer histologischer Inflammation auch längere nT1-Zeiten auf. Dementsprechend könnten nT1-Zeiten sowohl Marker für die Schwere der Erkrankung als auch Hinweis auf die Phase der Erkrankung sein (Jeuthe, Wassilew et al. 2016).

Luetkens, Homsı et al. untersuchten 24 Patienten mit akuter Myokarditis zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung mittels CMR und verglichen ihre Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe, bestehend aus 45 Probanden. Die konventionellen CMR-Techniken wurden ebenso wie das T2- und T1-Mapping eingesetzt. In der BL-Untersuchung waren in der erkrankten Gruppe, verglichen mit der Kontrollgruppe, alle Parameter (T2-, nT1-Zeit, EZV, T2-Ratio, LGE) erhöht. 91% der Patienten zeigten ein LGE. Während der insgesamt 3 FU-Untersuchungen sanken alle Werte in Richtung der Kontrollprobanden. Laut Luetkens, Homsı et al. waren die T2- und T1-Zeiten die besten alleinigen Parameter während der FU-Untersuchungen, um eine weiter bestehende myokardiale Inflammation oder Ödem zu zeigen sowie um zwischen gesunden und erkrankten Probanden zu differenzieren. Daher sind Mapping-Techniken im Vergleich mit konventionellen T2w-Sequenzen besser geeignet, ein myokardiales Ödem anzuzeigen (Luetkens, Homsı et al. 2016).

Die vorliegende Studie weist in der BL-Untersuchung im Vergleich zu gesunden Kontrollen ebenfalls erhöhte globale nT1-Werte bei Patienten mit akuter Myokarditis auf.

Mit beginnender Heilung sanken diese Werte im 3-Monats-FU auf BL-Niveau. Die diagnostische Genauigkeit für das nT1 lag hier bei 87% in der BL-Untersuchung und ist damit für die Identifizierung im akuten Stadium sehr gut geeignet. Im 3-Monats-FU lag diese hingegen nur bei 62%, da sich hier die Werte nicht mehr signifikant von gesunden Kontrollen unterscheiden.

5.3.2 pcT1-Zeiten

Jeuthe, Wassilew et al. untersuchten in ihrer Tierstudie neben den nT1-Zeiten auch die pcT1-Zeiten der an Myokarditis erkrankten Ratten zu verschiedenen Zeitpunkten nach Immunisation (nach 14, 21 und 35 Tagen). Die pcT1-Zeiten waren zu allen Zeitpunkten gegenüber der BL erniedrigt, wobei Tag 21 die niedrigsten Werte aufwies. Dabei ist Tag 14 als der Beginn der inflammatorischen Antwort, Tag 21 als der Höhepunkt und Tag 35 als repräsentativ für die chronische Phase zu sehen. Außerdem zeigte sich durchweg ein positives LGE. Damit ist die akute Myokarditis mittels pcT1 nicht nur sehr gut detektierbar, sondern spiegelt auch die histologisch bestätigten Aktivitätsgrad der Erkrankung wider. Allerdings basiert diese Studie auf einer autoimmunen Myokarditis, wohingegen bei Menschen die virale Myokarditis den Hauptanteil darstellt und überlegt werden muss, ob diese Daten bedingungslos transferiert werden können. Andererseits verläuft die autoimmune Myokarditis der Ratten laut Jeuthe, Wassilew et al. ähnlich wie die schwere Myokarditis der Menschen und daher können die Erkenntnisse nach Meinung der Autoren übertragen werden (Jeuthe, Wassilew et al. 2016).

Sibley, Noureldin et al. führten eine retrospektive Analyse von Patienten mit diversen CM durch, bei der die Voraussetzung war, dass die Patienten sowohl eine EMB als auch eine CMR (1,5 T) mit T1-Mapping erhalten hatten. Die Ergebnisse zeigten, dass die pcT1-Zeiten deutlich von der Ausprägung der Fibrose des Myokards abhingen: Je mehr Fibrose vorhanden war, desto niedriger waren die pcT1-Zeiten. Auch bei Patienten mit negativem LGE (welches bei der konventionellen CMR als Zeichen für Fibrose oder Nekrose positiv ist), war die pcT1-Zeit erniedrigt und konnte damit die

durch histologische Untersuchung bestätigte Fibrose nachweisen (Sibley, Noureldin et al. 2012).

Die pcT1-Zeiten waren in der vorliegenden Studie in der gesamten Studienpopulation zur BL-Untersuchung nicht signifikant erniedrigt. Da die Höhe der pcT1-Zeit ein Zeichen der Ausprägung der Fibrose ist, könnte sie bei chronischen Verlaufsformen auch nach längerer Zeit noch erniedrigt sein. Während die „Infarkt-ähnliche,“ Gruppe dieser Studie keine signifikant erniedrigten Werte der pcT1-Zeit aufwies, präsentierten die Patienten der Subgruppe „DCM-ähnlich,“ sowohl bei der BL als auch im 3-Monats-FU signifikant erniedrigte pcT1-Zeiten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Das könnte für einen höheren Anteil an Fibrose und für einen länger andauernden Krankheitsverlauf der „DCM-ähnlichen,“ Patienten sprechen. Damit zeigt die vorliegende Studie, dass bei eindeutig identifizierter Myokarditis (z.B. durch nT1-Zeit) die pcT1-Zeit zur Identifikation der verschiedenen Symptomausprägungen bzw. Subgruppen dienen könnte. Zur abschließenden histologischen Kontrolle und damit zur Korrelation von pcT1-Höhe und feingeweblichen Untersuchungsmerkmalen hätten parallel EMBs durchgeführt werden müssen, welches jedoch kein Teil dieser Studie darstellte. Damit kann man nur vermuten, dass die pcT1-Zeit hier ein Zeichen des fibrotischen Umbaus darstellt und bei anderen Myokarditisausprägungen, wie der „Infarkt-ähnlichen,“ Myokarditis, weniger Aussagekraft hinsichtlich der Krankheitsaktivität hat. Dennoch könnte das quantitative T1-Mapping gerade für die Patienten mit einer HI aber negativem LGE wichtig sein, da die pcT1-Zeit den fibrotischen Umbau darstellt und damit als wichtiger Marker für zukünftige klinische Events angesehen werden (Sibley, Noureldin et al. 2012).

Das T1-Mapping ist also vielversprechend für den zukünftigen Einsatz in der Myokarditisiagnostik. Um in Zukunft ein genaueres Urteil über die Aussagefähigkeit des T1-Mappings hinsichtlich Verlauf und Aktivitätsstadium der Myokarditis fällen zu können, sind weitere größere, multizentrische Studien mit verschiedenen Myokarditisformen und eindeutiger Klassifikation in akute und chronische Verläufe sowie kürzeren FU-Abständen, Vergleichen der histologischen Entwicklung durch EMB und einer höheren Patientenzahl notwendig.

5.4 Extrazellularvolumen

Das EZV gibt Auskunft über Größe des EZRs (Moon, Messroghli et al. 2013) sowie über Ausprägung von myokardialem Ödem, Inflammation, Nekrose und Fibrose (Kellman, Wilson et al. 2012). Da das T1-Mapping nach KM-Zugabe große Schwankungen aufweisen kann (z.B. aufgrund unterschiedlicher KM-Dosen oder des Zeitintervalls zwischen KM-Zugabe und Start der Sequenz), wird häufig das EZV zur besseren Vergleichbarkeit herangezogen (Kellman, Wilson et al. 2012, Esposito, Francone et al. 2016). Es berechnet sich aus nT1- und pcT1-Zeiten und ist sowohl bei akuten Formen als auch bei chronischen oder postinflammatorischen Umbauvorgängen durch Fibrosierung ein hilfreicher Parameter, um den Verlauf der Erkrankung beschreiben und eventuelle Übergänge in eine DCM erkennen zu können. Dabei korreliert die Höhe des EZVs sehr gut mit der Ausprägung der myokardialen Fibrose (Puntmann, D’Cruz et al. 2013, aus dem Siepen, Buss et al. 2015). Im Folgenden sind ausgewählte Studien über die Aussagefähigkeit des EZVs zusammengefasst:

Radunski, Lund et al. untersuchten 104 in verschiedenen Stadien an Myokarditis erkrankte Patienten und 21 Kontrollprobanden und stellten Vergleiche der diagnostischen Genauigkeiten von konventioneller CMR, T2-, T1-Mapping und EZV auf (Radunski, Lund et al. 2014). Als isolierter Parameter war das EZV mit einer diagnostischen Genauigkeit von 76% sowohl den isolierten, konventionellen CMR-Parametern als auch dem T2- bzw. T1-Mapping überlegen. Nur die Lake-Louise-Kriterien konnten die diagnostische Genauigkeit des EZVs mit 79% übertreffen. Bei Kombination von positivem LGE mit dem für das EZV gewählten Cut-off Wert von $\geq 27\%$ steigt die diagnostische Genauigkeit auf 90%. Auch bei negativem LGE weist das EZV mit 81% die höchste diagnostische Genauigkeit auf, Myokarditis zu identifizieren. Zusammenfassend stellten Radunski, Lund et al. fest, dass EZV in Kombination mit LGE sowohl in akuten als auch in chronischen und abgeheilten Krankheitsstadien einsetzbar ist (Radunski, Lund et al. 2014).

Luetkens, Doerner et al. verglichen CMR-Parameter von 24 Patienten mit akuter Myokarditis mit 42 gesunden Kontrollprobanden. Das EZV war bei den erkrankten Patienten mit 30% signifikant gegenüber den Kontrollen mit 24% erhöht. Zwar erreicht die diagnostische Genauigkeit in der Studie nur 75%; dennoch empfehlen die Autoren eine Bestimmung des EZVs als Teil der CMR-Routine, da es - im Gegensatz zu den T1-Zeiten - unabhängig von Patienten- oder CMR-Eigenschaften ist (Luetkens, Doerner et al. 2014).

Laut Kellmann, Wilson et al. ist das EZV eine gute Ergänzung zum LGE wenn Patienten eine diffuse Verteilung der myokardialen Inflammation/Fibrose aufweisen. Besonders die visuelle Darstellung durch EZV-Karten und die Interpretation absoluter Werte stellen einen Vorteil in der Detektion der Ausprägung von myokardialer Beteiligung dar. Auch in Fällen, bei denen sowohl fokale Herde von Fibrose als auch eine leichte diffuse Fibrose vorliegen, kann die Heterogenität des myokardialen Gewebes durch die Veranschaulichung der EZV-Karten dargestellt und der Wert des EZVs ermittelt werden (Kellman, Wilson et al. 2012).

Zusammenfassend konnte das EZV in der vorliegenden Studie in seiner diagnostischen Genauigkeit sowohl in der BL- als auch in der FU-Untersuchung nach 3 Monaten überzeugen (82% bzw. 66%). In der Subgruppe „Infarkt-ähnlich,, normalisierten sich die Werte im FU, in der Subgruppe „DCM-ähnlich,, welche auch chronische Verläufe und abgeheilte Stadien mit weiterhin vorliegender Fibrose einschließt, waren die Werte des EZVs im FU weiterhin erhöht. Das spricht dafür, dass die bei „DCM-ähnlichen,, Verläufen diffuse myokardiale Fibrose durch das EZV sehr gut abgebildet werden kann. Das EZV ist in der Lage sowohl Patienten im akuten Stadium als auch im chronischen oder abgeheilten Stadium zu erkennen. Diese Ergebnisse korrelieren sehr gut mit den Daten der vorhandenen Studien. Außerdem können aus dem Verlauf der CMR-Untersuchungsergebnisse womöglich Rückschlüsse auf die Art der Myokarditis und damit auf den möglichen Verlauf der Erkrankung gezogen werden. Die Kombination von EZV und LGE zeigte mit 91% in der BL und mit 86% im FU insgesamt die

beste diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der Unterscheidung zwischen erkrankten und gesunden Patienten.

5.5 Klinische Bedeutung

T2-, T1-Mapping-Techniken und die Bestimmung des EZVs haben für die Diagnostik und die Ausprägungs- bzw. Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit akuter Myokarditis aufgrund der aktuellen Studienlage an großer klinischer Bedeutung gewonnen.

Die hohe diagnostische Genauigkeit der Mapping-Techniken in akuten Krankheitsstadien unterstreicht deren potenzielle Bedeutung bei der Diagnosestellung. Außerdem wird durch Verlaufsuntersuchungen und durch die Entwicklung besonders der T2- und der nT1-Zeit ein individuelles Monitoring mit Aktivitätsbestimmung der Erkrankung möglich. In chronischen Stadien ist das EZV allein oder in Kombination mit dem LGE besonders zur Diagnosestellung geeignet.

Insbesondere für Patienten mit Kontraindikationen stellt die bildgebende Darstellung ohne KM einen potenziellen Vorteil gegenüber der konventionellen CMR dar. Außerdem werden bei Verzicht auf KM-Zugabe Patienten nicht mit Gadolinium belastet, was bei vorbestehender Niereninsuffizienz ein potenzieller Auslöser der nephrogenen systemischen Fibrose sein könnte (Grobner 2006). Des Weiteren zeigten neue Studien, dass sich Gadolinium - vor allem nach mehrfacher Applikation - selbst bei intakter Blut-Hirn-Schranke im Hirngewebe ablagern kann (Ramalho, Semelka et al. 2016). Bei akutem Verdacht auf Myokarditis wird es durch Einsetzen der nativen Mapping-Techniken also ebenso wie bei Verlaufsuntersuchungen möglich sein, auf KM zu verzichten.

Um die Mapping-Techniken im klinischen CMR-Alltag bei Myokarditis zu etablieren (ähnlich der Lake-Louise-Kriterien), ist es wichtig, neue CMR-Protokolle zu generieren, welche sowohl die konventionellen als auch die Mapping-Techniken beinhalten und die Anwendung dieser auf spezifische klinische Szenarien anpassen. Dazu ist es nötig, große multizentrische Studien mit ausreichender Patientenzahl und eindeutig klassi-

fizierten Myokarditisstadien und -formen durchzuführen, in denen durch regelmäßige Kontrollbiopsien die Mapping-Techniken überprüft werden.

5.6 Limitationen der Studie

Eine Limitation der Studie ist die geringe Anzahl an Patienten. Aufgrund der seltenen Präsentation der Erkrankung in der Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, schwieriger Patientenmotivierung sowie nicht-Erreichbarkeit der Patienten nach der BL-Untersuchung konnten über einen Zeitraum von 2 Jahren insgesamt lediglich 73 Patienten mit dem Verdacht auf eine akute Myokarditis in die Studie eingeschlossen werden. Besonders milde Verläufe der Myokarditis sind in der BL nicht repräsentiert, da einige Patienten sich subjektiv so sehr erholt hatten, dass sie zu weiteren Untersuchung für die Studie nicht zur Verfügung standen. Ablehnung einer EMB bzw. fehlende Inflammation in der EMB ließen die Anzahl der Patienten zunächst auf 50 sinken. Zwei weitere Patienten mussten wegen anderen Erkrankungen als Kontraindikationen (KHK, Amyloidose) ausgeschlossen werden. Insgesamt lag daher die Anzahl der Probanden mit 48 in einem niedrigen aber ausreichenden Bereich.

Die Anzahl der im 3-Monats-FU untersuchten Patienten stellt eine weitere Limitation der Studie dar. Insgesamt konnten allerdings 39 Patienten untersucht werden, was einer FU-Rate von 81% entspricht, sodass auch diese Ergebnisse zwar im niedrigen aber aussagekräftigen Bereich liegen. Sechs Patienten konnten im FU nicht untersucht werden, da sie eine weitere CMR ablehnten. Des Weiteren verschlechterte sich der Zustand zweier Patienten klinisch so sehr, dass sie aufgrund einer ICD-Implantation ausgeschlossen wurden; ein weiterer Patient verstarb im Verlauf der Studie, sodass die drei Patienten mit dem schlechtesten Outcome nicht im FU repräsentiert sind.

Als weitere Limitation ist die fehlende beweisende Kontrolle des Aktivitätsniveaus der Myokarditis zu nennen. Es ist schwierig, das Aktivitätsniveau der Erkrankung nur anhand klinischer und CMR-Parameter im FU zu beurteilen. Die Bestimmung von LVEF, Auswertung klinischer Fragebögen und Laborparameter ermöglichen zwar

Limitationen der Studie

Aussagen zum Aktivitätsniveau, doch zum Beweis für das Vorliegen oder Fehlen einer myokardialen Inflammation hätte eine EMB vergleichend zu der CMR durchgeführt werden müssen. Dazu wäre es jedoch notwendig gewesen, alle Patienten unabhängig von der Subgruppe bei Einschluss in die Studie einer Biopsie zu unterziehen, was jedoch Invasivität und ggf. Komplikationen mit sich führt. Das Ziel dieser Studie war es jedoch nicht, nach 3 Monaten von einer etwaigen Heilung sprechen zu können, sondern den Verlauf der Myokarditis mittels CMR-Parametern zu beschreiben, sodass auf flächendeckende EMB-Untersuchungen verzichtet wurde. Um die Korrelation zwischen CMR-Parametern und Aktivitätsniveau der Erkrankung aufbauend auf den Ergebnissen dieser Studie weiter zu untersuchen sind somit zusammenfassend sowohl multizentrische Studien mit großer Anzahl an Patienten als auch die Bestätigung durch EMB-Untersuchungen sinnvoll.

Des Weiteren konnten auf Basis dieser Studie keine Aussagen über Prognosen getätigt werden. Die Ableitung möglicher Ausgänge auf Basis des Verlaufs der Mapping-Parameter ist zwar prinzipiell möglich, erfordert aber weitaus größere Studien, da die Erkrankung bei den meisten Patienten keinen schwerwiegenden Verlauf zeigt.

Die nT1-Zeiten der Kontrollgruppe lagen in dieser Studie höher als in vergleichbaren anderen Studien (z.B. Ferreira, Piechnik et al. 2013), sodass auch die nT1-Zeiten der erkrankten Patienten nicht zwangsläufig mit denen aus anderen Studien vergleichbar sind. Grund könnten die unterschiedlichen verwendeten Sequenzen sein: Während in der vorliegenden Studie wie auch von Lurz, Luecke et al. die 3(3)5 MOLLI-Sequenz, eine verkürzte Form der 3(3)3(3)5 MOLLI-Sequenz, verwendet wurde, nutzen andere Arbeitsgruppen eher die Sh-MOLLI-Sequenz (shortened) (z.B. Ferreira, Piechnik et al. 2013). Es wäre wünschenswert, sich in Zukunft zentrumübergreifend auf standardisierte Protokolle und Sequenzen zu einigen, um die Vergleichbarkeit zu erhöhen und die Etablierung der T2- und T1-Mapping-Sequenzen in den klinischen Alltag zu ermöglichen.

Kapitel 6

Zusammenfassung

Durch heterogene klinische Präsentation und bisher wenig spezifische und standardisierte Diagnostik ist es schwierig, Myokarditis zu diagnostizieren. Neuere Mapping-Techniken können Limitationen in der Diagnostik durch konventionelle CMR überwinden und stehen dadurch im Fokus vieler Untersuchungen.

Ziel dieser Arbeit war es, den Verlauf akuter Myokarditis sowohl mittels konventioneller Diagnostik als auch mittels T2-, T1-Mapping und EZV zu untersuchen. Dazu wurden 48 Patienten mit Verdacht auf akute Myokarditis eingeschlossen, von denen 39 nach 3 Monaten erneut untersucht wurden. Ergebnisse von BL- und FU-Untersuchung wurden jeweils mit denen einer Kontrollgruppe verglichen.

Globale T2-, globale nT1-Zeit und globales EZV waren in der BL erhöht (62 ms; 1113 ms; 30%); im FU fielen alle Werte auf Kontrollgruppenniveau (56 ms; 1054 ms; 26%). Die regionalen Werte (in LGE) zeigten dieselbe Tendenz. Mapping-Parameter konnten somit den Rückgang der myokardialen Inflammation dokumentieren und könnten als Verlaufsparemeter genutzt werden.

Die auf Basis klinischer Informationen und Untersuchungsergebnissen eingeteilten Subgruppen „DCM-ähnlich“ und „Infarkt-ähnlich“ zeigten in der BL denselben Trend bei globalen und regionalen Mapping-Parametern, wobei die Erhöhung in der Subgruppe „DCM-ähnlich“ größer ausfiel. Im FU fielen die Werte der Subgruppe „Infarkt-ähnlich“ auf Kontrollgruppenniveau, die globalen Werte der Subgruppe „DCM-ähnlich“ blieben erhöht. Dabei zeigte das EZV in Kombination mit dem LGE die beste diagnostische Genauigkeit (BL: 91%, FU: 86%). Somit könnten Verlaufsuntersuchungen mittels Mapping-Parametern neben der Krankheitsaktivität auch das klinische Bild bestimmen und den Verlauf der Erkrankung prognostizieren.

Mapping-Techniken haben Vorteile in Diagnostik und Verlaufskontrolle von Myokarditis: Neben der Quantifizierung des myokardialen Gewebeschadens kann der Verlauf überwacht und das Aktivitätsniveau bestimmt werden; T2- und nT1-Mapping sind zudem sehr gute Alternativen bei Kontraindikation gegen KM. Sie sollten analog der Lake-Louise-Kriterien durch Standardprotokolle in zukünftige Myokarditisdiagnostik eingebunden werden. Dazu müssen große multizentrische Studien durchgeführt werden, um feste Richtwerte von T2-, nT1-Zeiten und EZV für akute und chronische Stadien sowie für Heilung festzulegen.

Kapitel 7

Abstract

Heterogenic clinical presentation and non-standardized, low specific diagnostics complicate identification of myocarditis. New mapping-techniques can overcome limitations of conventional CMR and thus are in the focus of research.

This study evaluated the course of acute myocarditis leveraging both conventional diagnostics as well as T2-, T1-mapping, and ECV. The study comprises 48 patients with suspicious acute myocarditis, of which 39 were re-examined after 3 months. Both BL as well as FU results were compared with those of a control group.

Global T2, global nT1-times, and global ECV increased during BL (62 ms; 1113 ms; 30%) before dropping to control group levels during FU (56 ms; 1054 ms; 26%). Regional parameters in LGE featured the same tendencies. Thus, mapping-parameters effectively documented declining myocardial inflammation and can be leveraged as course parameters.

Subgroups based on clinical information and examination results (“DCM-like” and “Infarct-like”) showed the same trends on global and regional mapping-parameters during BL with a more distinct increase in subgroup “DCM-like”. While parameters of subgroup “Infarct-like” declined to control group levels during FU, global values of subgroup “DCM-like” remained increased. Combination of ECV and LGE demonstrated the best diagnostic accuracy (BL: 91%, FU: 86%). As a result, course examinations leveraging mapping-parameters not only indicate disease activity and clinical presentation but could also predict the course of the disease.

Mapping-techniques are superior in diagnostics and course control of myocarditis: In addition to quantifying the myocardial injury they also monitor course and identify level of activity; also, T2- and nT1-mapping are excellent alternatives in case of counter-

indication of contrast agent. Analog Lake-Louise-Criteria, mapping-parameters should be included in future diagnostics of myocarditis through standard protocols. Therefore, large multi-center studies are required to determine benchmarks of T2-, nT1-times, and ECV for acute and chronic states as well as for healing.

Kapitel 8

Veröffentlichung

Anteile dieser Arbeit wurden mit mir als Co-Autorin (unter meinem Geburtsnamen Looft) im Juli 2017 im European Heart Journal Cardiovascular Imaging unter dem Titel „Tissue characterization by T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance imaging to monitor myocardial inflammation in healing myocarditis“ (S. Bohnen, U.K. Radunski, G.K. Lund, F. Ojeda, Y. Looft, M. Senel, L. Radziwolek, M. Avanesov, E. Tahir, C. Stehning, B. Schnackenburg, G. Adam, S. Blankenberg, and K. Muellerleile 2017) veröffentlicht.

Anhang A

Literaturverzeichnis

Abdel-Aty, H., et al. (2005). „Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches.“ *Journal of the American College of Cardiology* 45(11): 1815-1822.

Achenbach, S., et al. (2012). „Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomografie und Magnetresonanztomografie.“ *Fortschr Röntgenstr(Leitlinien und Empfehlungen)*: 345-368.

Afanasyeva, M., et al. (2005). „Impaired up-regulation of CD25 on CD4+ T cells in IFN-gamma knockout mice is associated with progression of myocarditis to heart failure.“ *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(1): 180-185.

Angelini, A., et al. (2000). „Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis.“ *Heart* 84: 245-250.

aus dem Siepen, F., et al. (2015). „T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy.“ *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16(2): 210-216.

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.

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.

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).

Bohnen, S., et al. (2017). „Tissue characterization by T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance imaging to monitor myocardial inflammation in healing myocarditis.“ *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18(7): 744-751.

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.

Bruder, O., et al. (2013). „European cardiovascular magnetic resonance (EuroCMR) registry – multi national results from 57 centers in 15 countries.“ *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15(9).

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. (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.

Cardoza, J. D. and R. J. Herfkens (1999). *Bildaufbau und Bildanalyse. MRT Basiskurs*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag: 205.

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. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.“ *J Am Coll Cardiol* 50(19): 1914-1931.

Cooper, L. T., et al. (1997). „Idiopathic giant - cell myocarditis - natural history and treatment-.“ *The New England Journal of Medicine* 336: 1860-1866.

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

De Cobelli, F., et al. (2006). „Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias.“ *J Am Coll Cardiol* 47(8): 1649-1654.

Dennert, R., et al. (2008). „Acute viral myocarditis.“ *European Heart Journal* 29(17): 2073-2082.

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 J Heart Fail* 10(10): 933-989.

Dilcher, L., Venator, M., et al. (2002). *Handbuch der Kernspintomographie*. Bergisch Gladbach, Edwin Ferger Verlag 2.

Drucker, N. A., et al. (1994). „ γ -Globulin Treatment of Acute Myocarditis in the Pediatric Population.“ *Circulation* 89: 252-257.

Eitel, I., et al. (2014). „Kardiale Magnetresonanztomographie Pocket Guide AG 21.“

Engler, R. J., et al. (2015). „A prospective study of the incidence of myocarditis/pericarditis and new onset cardiac symptoms following smallpox and influenza vaccination.“ *PLoS One* 10(3): e0118283.

Esposito, A., et al. (2016). „Lights and shadows of cardiac magnetic resonance imaging in acute myocarditis.“ *Insights Imaging* 7(1): 99-110.

European Heart Rhythm Association (2006). „ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden

cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death).“ J Am Coll Cardiol 48(5): e247-346.

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.“ Journal of the American College of Cardiology 36(1).

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.

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: 1802-1809.

Fung, G., et al. (2016). „Myocarditis.“ Circ Res 118(3): 496-514.

Gagliardi, M. G., et al. (1991). „Usefulness of Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Acute Myocarditis in Infants and Children, and Comparison with Endomyocardial Biopsy.“ THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY 68.

- Giri, S., et al. (2009). „T2 quantification for improved detection of myocardial edema.“ *J Cardiovasc Magn Reson* 11: 56.
- Grobner, T. (2006). „Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?“ *Nephrol Dial Transplant* 21(4): 1104-1108.
- Grun, 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.
- Gullestad, L., et al. (2001). „Immunomodulating Therapy With Intravenous Immunglobulin in Patients With Chronic Heart Failure.“ *Circulation* 103: 220-225.
- Gutberlet, M., et al. (2008). „Suspected Chronic Myocarditis at Cardiac MR: Diagnostic Accuracy and Association with Immunohistologically Detected Inflammation and Viral Persistence.“ *Radiology* 246(401–9).
- Hidron, A., et al. (2010). „Cardiac involvement with parasitic infections.“ *Clin Microbiol Rev* 23(2): 324-349.
- 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.
- Hunt, S. A., et al. (2009). „2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation.“ *J Am Coll Cardiol* 53(15): e1-e90.
- J.C.S., J.W.G. (2011). „Guidelines for Diagnosis and Treatment of Myocarditis (JCS 2009).“ *Circulation Journal* 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.

- Kawai, C. (1999). „From Myocarditis to Cardiomyopathy: Mechanisms of Inflammation and Cell Death Learning From the Past for the Future.“ *Circulation* 99: 1091-1100.
- Kellman, P., et al. (2012). „Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method.“ *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 14(63).
- Kim, A. S. and S. R. Bergmann (2015). „Anthracycline-induced cardiomyopathy: The search continues.“ *J Nucl Cardiol*.
- Kim, R. J., et al. (1999). „Relationship of MRI Delayed Contrast Enhancement to Irreversible Injury, Infarct Age, and Contractile Function.“ *Circulation* 100.
- Kim, R. J., et al. (2000). „The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction.“ *The New England Journal of Medicine* 242(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.
- Klingel, K., et al. (2004). „Molecular pathology of inflammatory cardiomyopathy.“ *Med Microbiol Immunol* 193(2-3): 101-107.
- Klugman, D., et al. (2010). „Pediatric patients hospitalized with myocarditis: a multi-institutional analysis.“ *Pediatr Cardiol* 31(2): 222-228.
- Korkusuz, H., et al. (2009). „Acute myocarditis in a rat model: late gadolinium enhancement with histopathological correlation.“ *Eur Radiol* 19(11): 2672-2678.
- Krueger, G. R. F. and D. V. Ablashi (2003). „Human Herpesvirus-6: A Short Review of Its Biological Behavior.“ *Intervirology* 46(5): 257-269.

- Kuhl, U., et al. (2003). „Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction.“ *Circulation* 107(22): 2793-2798.
- Kuhl, U., et al. (2005). „Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction.“ *Circulation* 112(13): 1965-1970.
- Laissy, J.-P., et al. (2002). „MRI of Acute Myocarditis.“ *Chest* 122(5): 1638-1648.
- Lauer, B., et al. (1997). „Cardiac Troponin T in Patients With Clinically Suspected Myocarditis.“ *JACC* 30(1354-9).
- 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.
- Leslie T. Cooper, J. (2009). „Medical Progress, Myocarditis.“ *The New England Journal of Medicine* 360(1526-38).
- Liu, P. P. and J. W. Mason (2001). „Advances in the Understanding of Myocarditis.“ *Circulation* 104: 1076-1082.
- Luetkens, J. A., et al. (2014). „Acute Myocarditis: Multiparametric Cardiac MR Imaging.“ *Radiology* 273(2).
- Luetkens, J. A., et al. (2016). „Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance for Short-Term Follow-Up in Acute Myocarditis.“ *J Am Heart Assoc* 5(7).
- 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.
- 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.
- Maron, B. J., et al. (2006). „Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention.“ *Circulation* 113(14): 1807-1816.
- Mason, J. W., et al. (1995). „A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis.“ *The New England Journal of Medicine* 333(5): 269-275.
- McCarthy, R. E., et al. (2000). „Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis.“ *The New England Journal of Medicine* 342(10).
- 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.
- Mewton, N., et al. (2011). „Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance.“ *J Am Coll Cardiol* 57(8): 891-903.
- Miller, C. A., et al. (2013). „Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume.“ *Circ Cardiovasc Imaging* 6(3): 373-383.
- 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.“ *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15(92).
- Naegeli, B. (2004). „Myokarditis: Diagnostik und Verlauf.“ *Kardiovaskuläre Medizin* 7: 248-257.

- Nitz, W. R. (2000). Grundlegende Prinzipien der MR-Bildgebung. Klinische MR-Bildgebung. P. Reimer, P. M. Parizel and F.-A. Stichnoth. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag: 39.
- 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.
- Puntmann, V. O., et al. (2013). „Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus.“ Circ Cardiovasc Imaging 6(2): 295-301.
- 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.
- Ramalho, J., et al. (2016). „Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update.“ AJNR Am J Neuroradiol 37(7): 1192-1198.
- Rieker, O., et al. (2002). „MRT des Herzens bei Verdacht auf Myokarditis.“ Fortschr Röntgenstr 174(12): 1530-1536.
- Roller, F. C., et al. (2015). „T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies.“ Fortschr Röntgenstr 187(09): 760-770.
- Sagar, S., et al. (2012). „Myocarditis.“ The 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.
- Schultheiss, H. P., et al. (2011). „The management of myocarditis.“ Eur Heart J 32(21): 2616-2625.
- Schultheiss, H. P., et al. (2016). „Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon-beta treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy.“ Clin Res Cardiol.

- Schultz, J. C., et al. (2009). „Diagnosis and Treatment of Viral Myocarditis.“ *Mayo Clin Proc.* 84(11): 1001-1009.
- Schulz-Menger, J., et al. (2013). „Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing.“ *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15(35).
- Sibley, C. T., et al. (2012). „T1 Mapping in Cardiomyopathy at Cardiac MR: Comparison with Endomyocardial Biopsy.“ *Radiology* 265(3).
- Thavendiranathan, P., et al. (2012). „Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping.“ *Circ Cardiovasc Imaging* 5(1): 102-110.
- Tschöpe, C. and U. Kühl (2016). „Myokarditis und entzündliche Kardiomyopathie, Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten.“ *Dtsch Med Wochenschr* 141: 95-102.
- 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. (2011). „Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis.“ *Eur J Heart Fail* 13(4): 398-405.
- Vinit, J., et al. (2010). „Heart involvement in Churg-Strauss syndrome: retrospective study in French Burgundy population in past 10 years.“ *Eur J Intern Med* 21(4): 341-346.
- Walker, C. M., et al. (2013). „Cardiac Complications of Oncologic Therapy.“ *RadioGraphics* 33(6): 1801-1815.
- Weinmann, H.-J., et al. (1983). „Characteristics of Gadolinium-DTPA Complex: A Potential NMR Contrast Agent.“ *American Journal of Roentgenology* 142(3): 619-624.
- Weishaupt, D., et al. (2001). *Spins und das MR Phänomen. Wie funktioniert MRI?* , Springer. 3.

William, C., et al. (1992). „Viral Myocarditis mimicking acute myocardial infarction.“ JCC 20(1).

Wojnicz, R., et al. (2001). „Randomized, Placebo-Controlled Study for Immunosuppressive Treatment of Inflammatory Dilated Cardiomyopathy.“ 104: 39-45.

Zagrosek, A., et al. (2009). „Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis.“ JACC Cardiovasc Imaging 2(2): 131-138.

Anhang B

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg für die Ermöglichung der Arbeit an einer klinischen Studie am Universitären Herzzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und für die Bereitstellung der interessanten Arbeit.

Zudem danke ich ganz herzlich meinem Doktorvater PD Dr. med. Kai Müllerleile für die enge Zusammenarbeit und die sehr gute und langfristige Betreuung meiner Doktorarbeit, sowie für die Problemlösung offener Fragen. Dazu möchte ich noch Dr. med. Ulf Radunski, Dr. med. Sebastian Bohnen und aus meiner Anfangszeit Dr. med. Lukas Radziwolek, sowie allen anderen Mitarbeitern für die Unterstützung danken.

Aus meinem privaten Umfeld bedanke ich mich vor allem bei meinen Eltern Regina Looft und Bernd Looft, die mich auf jedem Lebensweg immer bedingungslos unterstützt haben.

Als letztes danke ich meinem wundervollen Ehemann Simon Knapp, ohne ihn die Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Anhang C

Lebenslauf

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Anhang D

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.

Unterschrift: