

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF  
UNIVERSITÄRES HERZZENTRUM**

Klinik für allgemeine und interventionelle Kardiologie  
Klinikdirektor Prof. Dr. Stefan Blankenberg

**T1- und T2 Mapping kardiale Magnetresonanztomographie zur  
Verlaufskontrolle bei Patienten mit Myokarditis**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin /Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Mirac Senel  
aus Ulm

Hamburg 2021

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der  
Universität Hamburg am: 01.08.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:  
PD Dr. Enver Tahir**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:  
Prof. Dr. Kai Müllerleile**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung in die Thematik und Fragestellung</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
2.1	<i>Myokarditis</i>	7
2.1.1	Epidemiologie	7
2.1.2	Ätiologie	7
2.1.3	Pathogenese	9
2.1.4	Klinik	12
2.1.5	Diagnostik	13
2.1.6	Therapie	15
2.1.7	Prognose	18
2.1.8	Follow-up	20
2.2	<i>Kardiale Magnetresonanztomographie</i>	21
2.2.1	Technischer Hintergrund	21
2.2.2	CMR-- Protokoll	26
2.2.3	CMR in der Myokarditis Diagnostik	27
2.2.4	Limitationen	29
2.2.5	Parametrische CMR	30
2.3	<i>Ziel dieser Arbeit</i>	31
<b>3</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>33</b>
3.1	<i>Studiendesign und Patientenkollektiv</i>	33
3.2	<i>Untersuchungsprotokoll</i>	35
3.2.1	CMR-- Protokoll	35
3.2.2	Datenanalyse	36
3.3	<i>Verlaufskontrolle</i>	37
3.4	<i>Statistische Analyse</i>	38
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>39</b>
4.1	<i>Patientenmerkmale</i>	39
4.2	<i>Klinische Merkmale</i>	40
4.3	<i>CMR-- Parameter</i>	40
4.4	<i>Differenzierung akuter Myokarditis von ausgeheilter Myokarditis</i>	44
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>45</b>
5.1	<i>Klinische Parameter</i>	45
5.2	<i>Lake-Louise-Kriterien</i>	45
5.3	<i>Myokardiales T1-Mapping</i>	47
5.3.1	nT1-- Relaxationszeit	47
5.3.2	pcT1-- Relaxationzeit	49
5.4	<i>Extrazellulärvolumen</i>	50
5.5	<i>Myokardiales T2-Mapping</i>	51
5.6	<i>Klinischer Ausblick</i>	54
5.7	<i>Limitationen</i>	54
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>Abstract</b>	<b>57</b>
<b>8</b>	<b>Veröffentlichung</b>	<b>58</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>59</b>
<b>10</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>60</b>
<b>11</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>61</b>

<b>12</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>63</b>
<b>13</b>	<b>Danksagung</b>	<b>71</b>
<b>14</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>72</b>
<b>15</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>73</b>

## 1 Einführung in die Thematik und Fragestellung

Die Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung, die vielfältige Ursachen haben kann. Zu den Auslösern der Krankheit gehören infektiöse, autoimmunologische und toxische Trigger. (Caforio et al. 2013) Das klinische Bild der Myokarditis ist heterogen und reicht von einem inapparenten Zustand über pektanginöse Beschwerden und Arrhythmien bis hin zum kardiogenen Schock. (Kindermann et al. 2008) Eine Diagnosestellung allein auf Grundlagen des klinischen Bildes ist daher nicht möglich. (Kindermann et al. 2012) Somit stellt das vielfältige klinische Erscheinungsbild der Erkrankung eine Herausforderung für die Diagnosestellung einer Myokarditis dar. (Caforio et al. 2013) Laut World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology (WHO/ISFC) ist die Myokarditis eine inflammatorische Erkrankung, die nach histologischen, immunologischen und immunohistochemischen Kriterien diagnostiziert wird. (Caforio et al. 2013)

Die invasive endomyokardiale Biopsie (EMB) stellt demnach in der Diagnostik der Myokarditis den Goldstandard dar. (Kindermann et al. 2012;; Uwe Kühl and Schultheiss 2012;; S. Pankuweit and Maisch 2013) Bei Abwesenheit persistierender Symptome und Normalisierung der systolischen ventrikulären Funktion, sowie der Laborparameter insbesondere der kardialen Biomarker kann indirekt eine Ausheilung der Myokarditis angenommen werden. (Maron et al. 2015) Zur direkten Sicherung einer Ausheilung ist allerdings eine EMB nötig. (Caforio et al. 2013;; Kindermann et al. 2012) Eine persistierende myokardiale Inflammation kann in eine dilatative Kardiomyopathie mit ungünstiger Prognose übergehen (Caforio et al. 2013;; Kindermann et al. 2008, 2012;; S. Pankuweit and Maisch 2013) und bedarf einer gezielten, spezifischen Therapie. (Sagar, Liu, and Cooper 2012) Die EMB unterliegt bestimmten Limitationen wie z.B. Probeentnahmefehler. (Friedrich et al. 2009) Aber auch mögliche Komplikationen durch die Invasivität der Untersuchung wie z.B. Perforation oder Tamponaden (Friedrich et al. 2009) und mangelnde Verfügbarkeit über geeignete Einrichtungen und klinische Erfahrungen (Kindermann et al. 2012) verhindern, dass die EMB routinemäßig zur Diagnostik der Myokarditis eingesetzt wird. (Friedrich et al. 2009;; Kindermann et al. 2012) Deshalb ist eine zentrale Frage die Möglichkeit einer nicht--invasiven Differenzierung aktiver Inflammation des Myokards von ausgeheilter Myokarditis. (Bohnen et al. 2015) T1- und T2-Mapping-Techniken ermöglichen die quantitative Erfassung myokardialer Inflammation mittels kardialer

Magnetresonanztomographie (CMR). (Bohnen et al. 2015;; Lurz et al. 2016;; Radunski et al. 2014).

Diese Arbeit soll den Jahresverlauf von Patienten mit Myokarditis sowie die Möglichkeit einer Differenzierung von Patienten mit ausheilender, chronisch nicht aktiver Myokarditis und akuter Myokarditis mittels T1- und T2-Mapping CMR beurteilen.

## **2 Einleitung 2.1**

### Myokarditis

#### 2.1.1 Epidemiologie

Eine Studie, die das Klassifikationssystem „*Internationale Klassifikation von Krankheiten*“ (9. Version) verwendet, schätzt die weltweite Prävalenz der Myokarditis auf 22 pro 100.000 Patienten pro Jahr ein. (Fung et al. 2016) Die Erfassung der Inzidenz bzw. Prävalenz der Myokarditis ist jedoch kompliziert, da die variable Klinik, mit teilweise sehr milder Symptomatik eine Herausforderung für die Diagnosestellung darstellt. (Caforio et al. 2013) Dabei werden mildere Verlaufsformen häufig übersehen und nicht diagnostiziert. (Friedrich et al. 2009) Zudem wird die Endomyokardiale Biopsie, welche den Goldstandard zur Diagnosesicherung darstellt, nicht flächendeckend und nur unregelmäßig angewandt. (Caforio et al. 2013;; Cooper and Jr. 2009) Deshalb ist die tatsächliche Inzidenz unklar (Kindermann et al. 2012;; Leone et al. 2012) bzw. wahrscheinlich höher als aktuell angenommen wird. (Friedrich et al. 2009) Die vermutete Inzidenz in den USA beträgt 1-10/100.000 Einwohner pro Jahr. (Naegeli Kardiologie and Triemli 2004) Bei einer umfassenderen Studie in Schweden konnte bei 1% von 12000 Routineautopsien eine Myokarditis histologisch gesichert werden. (Gravanis and Sternby 1991) Die Krankheit kann in jedem Lebensalter auftreten, wobei jüngere Patienten häufiger betroffen sind. (Caforio et al. 2013) Bei bis zu 12% der jungen Patienten mit plötzlichem Tod konnte eine Myokarditis festgestellt werden. (Doolan, Langlois, and Semsarian 2004;; Fabre and Sheppard 2006;; Puranik et al. 2005;; Virmani, Burke, and Farb 2001) Eine kleinere Studie zeigte, dass die Erkrankung bei Männern häufiger als bei Frauen auftritt. (Cooper and Jr. 2009;; Magnani et al. 2006)

#### 2.1.2 Ätiologie

Auch wenn die Ursache der Myokarditis oft unerkannt bleibt, kann diese infektiös, autoimmunologisch oder toxisch sein. (Caforio et al. 2013;; Richardson et al. 1996;; Sagar, Liu, and Cooper 2012) Zu den infektiösen Erregern gehören Viren, Bakterien, darunter auch Spirochäten und Rickettsien, Pilze und Protozoen. (Caforio et al. 2013) In Nordamerika und Europa sind Viren die häufigsten infektiösen Erreger. (Caforio et al. 2013;; Sagar, Liu, and Cooper 2012) In den 50er- und 60er-Jahren wurde durch experimentelle und seroepidemiologische Studien das Enterovirus, vor allem das Coxsackie B Virus mit der Myokarditis in Verbindung gebracht. (de Leeuw et al. 1999;;

Mavrouli et al. 2007) In den 80er-Jahren konnte durch neue molekularbiologische Diagnostik wie der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) andere Virengenome identifiziert werden. (Uwe Kühl et al. 2005;; Matsumori, Matoba, and Sasayama 1995) Heute geht man davon aus, dass das Parvovirus B 19 (PVB 19) und das Humane Herpesvirus 6 (HHV 6) die häufigsten viralen Erreger der Myokarditis sind. In Europa konnte in manchen Studien hauptsächlich das PVB 19 als Erreger durch Biopsien gesichert werden (Kindermann et al. 2008;; Uwe Kühl et al. 2003;; Sabine Pankuweit et al. 2003), allerdings muss auch berücksichtigt werden, dass eine hohe Prävalenz einer Seropositivität für PVB19 in der Gesamtbevölkerung trotz fehlender Erkrankung nachgewiesen wurde. (Caforio et al. 2013) Das Enterovirus gilt dennoch in einigen Regionen als wichtiger Erreger. (U. Kühl et al. 2008;; Uwe Kühl et al. 2003) Weitere Viren, die mit einer Myokarditis in Verbindung gebracht werden, sind das Adenovirus, Influenzavirus, Epstein-Barr-Virus, Cytomegalovirus, Hepatitis C Virus, Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) und Vacciniavirus. (Rose 2009) Auch wenn die Myokarditis oft aus einer viralen Infektion resultiert, kann sie auch von nicht- viralen Erregern verursacht werden. (Kindermann et al. 2012) In Süd- und Zentralamerika gehören Protozoen, insbesondere Trypanosoma cruzi, welches die Chagas Krankheit verursacht zu der führenden Ursache der Myokarditis. (Punukollu et al. 2007) Zu den bakteriellen Erregern gehören des Weiteren das Corynebacterium diphtheriae und die Borrelia burgdorferi, welche die Lyme Krankheit verursacht. (Caforio et al. 2013).

Eine Myokarditis nicht-infektiöser Genese ist zwar selten, dennoch wichtig zu diagnostizieren, da sie mit einer beträchtlichen Morbidität und der Möglichkeit einer speziellen Therapie assoziiert wird. (Sagar, Liu, and Cooper 2012) Allergene, Alloantigene und Autoantigene können eine immunvermittelte Myokarditis auslösen. (Caforio et al. 2013) Eine Myokarditis im Rahmen einer Autoimmunerkrankung kann durch ausschließlich kardialer Beteiligung, aber auch im Zusammenhang einer Autoimmunerkrankung mit extrakardialer Manifestation auftreten. (Caforio et al. 2007;; Rose 2009;; Sagar, Liu, and Cooper 2012) Häufig mit einer Myokarditis assoziierte Autoimmunerkrankungen sind z.B. die Sarkoidose, Hypereosinophiles Syndrom, Sklerodermie und systemischer Lupus erythematodes (Caforio et al. 2013)

Die eosinophile Myokarditis kann nach Ätiologie in Subgruppen eingeteilt werden. (Sagar, Liu, and Cooper 2012) Zum einen verursacht durch systemische



Erkrankungen wie das Churg-□Strauss Syndrom (Vinit et al. 2010) und Hypereosinophile Syndrome wie das Loeffler Syndrom (Corssmit, Trip, and Durrer 1999), zum anderen durch Überempfindlichkeitsreaktionen bei Medikamenteneinnahme oder parasitärer Infektionen. Eine weitere Gruppe stellt die nekrotisierende eosinophile Myokarditis dar. (Sagar, Liu, and Cooper 2012) Medikamentengruppen, die eine überempfindliche, eosinophile Myokarditis auslösen können sind Antipsychotika (z.B. Clozapin), Antibiotika (z.B. Penicillin, Ampicillin, Sulfonamide, Tetrazykline) und Antiphlogistika wie z.B. Mesalamine. Bei Absetzen des ursächlichen Medikaments ist die Erkrankung reversibel. (Kindermann et al. 2012) Murphy et al berichteten darüber hinaus von einem Fall einer eosinophil-□lymphozytären Myokarditis, die kurz nach einer Pockenimpfung diagnostiziert wurde. (Murphy et al. 2003). Weitere Impfstoffe, die mit einer Myokarditis assoziiert werden sind selten. (Barton et al. 2008)

Die Riesenzellmyokarditis ist eine Erkrankung unklarer Genese, vorausgesetzt ist ein bioptischer Ausschluss von pathogenen Erregern und anderen möglichen Ursachen. (Caforio et al. 2013) Sie präsentiert sich mit einem fulminanten oder akuten Verlauf einer Herzinsuffizienz, assoziiert mit ventrikulären Arrhythmien und Blockbildern. (Sagar, Liu, and Cooper 2012) Wichtig ist das frühe Erkennen der Erkrankung und eine zeitnahe Einleitung der spezifischen Therapie. (Kindermann et al. 2012)

Die granulomatöse Myokarditis gilt ebenfalls als idiopathisch und setzt ähnlich wie die Riesenzellmyokarditis einen bioptischen Ausschluss von pathogenen Erregern voraus. (Caforio et al. 2013)

Die toxische Myokarditis kann unter anderem durch Medikamente, Drogen, Schwermetalle und physikalische Einflüsse ausgelöst werden. (Caforio et al. 2013;; S. Pankuweit and Maisch 2013)

### 2.1.3 Pathogenese

Aus pathophysiologischer Sicht kann die Virusmyokarditis nach Lui et al. in drei Phasen unterteilt werden. (P P Liu and Mason 2001)

#### 1. Virale Phase

2. Autoimmune Phase
3. Kardiomyopathische Phase

Die Myokarditis wird am häufigsten durch das Eindringen von pathogenen Viren oder die Reaktivierung von ruhenden Viren begünstigt. Die Pathogene gelangen über die Blutbahn oder das lymphatische System in das Herz. (Sagar, Liu, and Cooper 2012) Die virale Phase ist klinisch gesehen sehr kurz und wird klinisch oft nicht erkannt. (Sagar, Liu, and Cooper 2012) Wenn die Viren die Zielzellen erreichen, können sie über einen spezifischen Rezeptor in die Myozyten eindringen, hierfür benutzen die Coxsackieviren der Gruppe B und einige Adenoviren den Coxsackie- $\alpha$ adenovirus Rezeptor (CAR). (Peter P Liu and Opavsky 2000) Dabei machen sich Coxsackieviren den „decay accelerating factor“ und Adenoviren bestimmte Integrine als Korezeptor zunutze. (P P Liu and Mason 2001;; Peter P Liu and Opavsky 2000) Durch die Eliminierung von CARs auf den Myozyten könnte somit eine virale Infektion verhindert werden. (Shi et al. 2009) Die Proliferation der Viren in den Myozyten kann zur direkten Gewebsschädigung führen, wobei die meisten Myokardschäden in der Myokarditis aus einer durch Viren ausgelösten Immunantwort resultieren. (P P Liu and Mason 2001) Die Rezeptorbindung aktiviert gleichzeitig eine Signalkaskade, welche einerseits eine erhöhte Zellmembranpermeabilität und damit eine erhöhte Virenaufnahme in die Zelle zur Folge hat und andererseits vermitteln diese Signale eine Immunzellaktivität. (Sagar, Liu, and Cooper 2012)

Die angeborene Immunantwort ist die erste Reaktion des Körpers bei einer Viruspräsenz. (Fuse et al. 2005) Diese erfolgt über Teile der Toll-like-Rezeptoren (TLRs), welche auf allen Zelltypen vorhanden sind. Im kardiovaskulären System sind vor allem TLR-- 3 und TLR- $\alpha$ 4 vertreten, welche Antigene von Mikroorganismen erkennen und eine Signalkaskade aktivieren, welche im Zellkern endet und die Produktion von inflammatorischen Zytokinen einleitet. (Fuse et al. 2005;; Sagar, Liu, and Cooper 2012) Zudem führt die Aktivierung der angeborenen Immunantwort zur Produktion von T-Killer-Zellen, welche die Viren direkt oder die von Viren infizierten Zellen angreifen. (P P Liu and Mason 2001) Die Signale der angeborenen Immunantwort leiten auch die Aktivierung und die Vermehrung der T- und B-Zelle ein. (Kindermann et al. 2012) Die stimulierten T-Zellen vermehren sich klonal, um die Quelle des Antigens zu eliminieren, wobei Antigene in der Regel Mantelproteine der

Viren oder aber auch Teile des Myokards wie zum Beispiel Myosin sind, welche der Molekülsequenz der Viren ähneln und somit durch Molekulare Mimikry eine Autoimmunantwort auslösen. (Kindermann et al. 2012;; P P Liu and Mason 2001;; Sagar, Liu, and Cooper 2012) Durch die T-Zell-Aktivierung wird auch die B-Zell-Aktivierung eingeleitet, welche spezifische Antikörper gegen die Antigene produzieren. (P P Liu and Mason 2001) Dieser Prozess kann die kardiale Schädigung verstärken und in eine chronische Inflammation münden, woraus die Myozytennekrose, Fibrose oder auch das Remodelling resultieren kann. (P P Liu and Mason 2001;; Sagar, Liu, and Cooper 2012)

Das Gleichgewicht der Immunantwort ist ein wichtiger Faktor für den Krankheitsverlauf. Auf der einen Seite wird mittels Immunantwort eine möglichst große Viruseliminierung angestrebt, um die Infektion zu kontrollieren. (Sagar, Liu, and Cooper 2012) Auf der anderen Seite muss sie reguliert und zum richtigen Zeitpunkt beendet werden, da eine übermäßige Immunantwort auch zur Gewebsschädigung und damit zur Organdysfunktion führen kann. (P P Liu and Mason 2001;; Sagar, Liu, and Cooper 2012)

Der Wirt wird bei anhaltender viraler Persistenz einer chronischen Immunaktivierung und damit dem Potenzial einer Chronifizierung der Myokarditis ausgesetzt. (P P Liu and Mason 2001;; Sagar, Liu, and Cooper 2012) Die Persistenz des Virengenoms in Myozyten wird unmittelbar mit der Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) durch Zytoskelettremodelling in Verbindung gebracht. (P P Liu and Mason 2001;; Xiong et al. 2007) Dabei kommt es beim Remodelling zu einer Änderung der Myokardstruktur und -funktion, woraus die Entwicklung einer DCM resultiert. (Sagar, Liu, and Cooper 2012) ) Die Dilatation und Entzündung des Herzens werden durch Matrix-Metallproteasen, welche durch ausgeschüttete Zytokine aktiviert werden verursacht. (P P Liu and Mason 2001;; Sagar, Liu, and Cooper 2012) Zusätzlich können Zytokine durch gewisse Signalkaskaden profibrotische Faktoren ausschütten, welche eine Fibrose einleiten und eine DCM zusätzlich begünstigen. Die DCM kann wiederum eine systolische und diastolische Dysfunktion mit progredienter Herzinsuffizienz zur Folge haben. (Sagar, Liu, and Cooper 2012)

Medikamente wie Angiotensin- $\square$ Antagonisten und  $\beta$ -Blocker können den Remodelling-  
 $\square$ Prozess reduzieren und zeigen eine effektive Wirkung in der Behandlung des  
vergrößerten Herzens nach einer Myokarditis. (Sagar, Liu, and Cooper 2012)

#### 2.1.4 Klinik

Das klinische Bild der Myokarditis ist vielfältig und reicht von einem asymptomatischen Verlauf bis zu einem kardiogenen Schock. (Kindermann et al. 2008) Der Myokarditis gehen oft virale Prodromi voraus. (Magnani and Dec 2006) Dementsprechend präsentieren sich die Patienten mit grippalen Symptomen wie allgemeines Unwohlsein, Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Muskelschmerzen oder gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Zu einem späteren Zeitpunkt, nach Stunden bis Tagen, treten erste Anzeichen der kardialen Symptome auf. (JCS Joint Working Group 2011) Diese sind variabel und können sich in Form von Müdigkeit, verminderte Bewegungstoleranz, Herzklopfen, präkordiale Brustschmerzen und Synkopen präsentieren. (JCS Joint Working Group 2011) Bei akuter Myokarditis können Brustschmerzen Perikarditis-- assoziiert oder gelegentlich durch Koronararterienspasmen entstehen. (Cooper and Jr. 2009) Bei febrilen Patienten mit solcher Symptomatik sollte als Differenzialdiagnose immer an eine Myokarditis gedacht werden. (JCS Joint Working Group 2011) In einer größeren Studie zur Untersuchung von Epidemiologie und Behandlung von entzündlichen Herzerkrankungen präsentierten sich 72% der Patienten mit Dyspnoe, 32% mit Brustschmerzen und 18% mit Arrhythmien. (Cooper and Jr. 2009)

Laut Expertengruppe der Arbeitsgesellschaft (AG) für Myokard-- und Perikarderkrankungen der European Society of Cardiology (ESC) lässt sich die Klinik in vier verschiedene Krankheitsbilder einteilen (Caforio et al. 2013) :

1. Symptome ähnlich eines akuten Koronarsyndroms mit akuten Brustschmerzen, die häufig innerhalb von 1-4 Wochen nach einer respiratorischen oder gastrointestinalen Infektion beginnen, oft mit schweren und rezidivierenden Symptomen assoziiert sind und für die koronarangiographisch kein Korrelat gefunden werden kann.

2. Erstdiagnose oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz nach Ausschluss koronarer Herzerkrankungen oder anderer bekannter Ursachen der Herzinsuffizienz. Das klinische Bild zeigt dabei eine Persistenz von zwei Wochen bis 3 Monate und

präsentiert sich mit Dyspnoe, peripheren Ödemen, Brustbeschwerden und Erschöpfung.

3. Chronische Herzinsuffizienz nach Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit und anderer bekannter Ursachen für eine Herzinsuffizienz, charakterisiert durch über drei Monate persistierende Herzinsuffizienz-Symptome wie Erschöpfung, Dyspnoe, Palpitation, atypische Brustschmerzen und Arrhythmien.

4. Akut lebensbedrohlicher Zustand nach Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung und bekannter Ursachen der Herzinsuffizienz, präsentiert mit lebensbedrohlichen Arrhythmien und kardiogenem Schock bei stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion.

### 2.1.5 Diagnostik

Das vielfältige klinische Erscheinungsbild der Myokarditis stellt für die Diagnosestellung eine Herausforderung dar. (Caforio et al. 2013)

#### 2.1.5.1 Laborparameter

Biomarker, die bei einer Myokarditis erhöht sein können, sind das Troponin I/T und die Creatinkinase (CK). Sie besitzen eine nur geringe Spezifität, können aber die Diagnose einer Myokarditis untermauern. (Lauer et al. 1997;; Smith et al. 1997). Dabei hat das Troponin im Vergleich zur CK eine höhere Sensitivität. Normwerte schließen eine Myokarditis nicht aus. (Caforio et al. 2013) Weitere unspezifische Serummarker sind Leukozyten, das C-reaktive Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit. (Caforio et al. 2013;; JCS Joint Working Group 2011;; Sagar, Liu, and Cooper 2012) Eine routinemäßige Untersuchung der Serologie wird nicht empfohlen, da einerseits Mahdoud et al. in ihrer Arbeit keine Korrelation zwischen Virus Serologie und EMB Befunde zeigen konnten (Mahfoud et al. 2011) und andererseits die hohe Prävalenz einer Seropositivität für z.B. PVB 19 in der Gesamtbevölkerung trotz fehlender Erkrankung einen limitierenden Faktor darstellt. (Caforio et al. 2013)

#### 2.1.5.2 Elektrokardiogramm (EKG)

Bei allen Patienten mit Verdacht auf Myokarditis sollte ein 12-Kanal-EKG geschrieben werden, (Caforio et al. 2013) auch wenn die Untersuchungsmethode eine nur geringe Sensitivität aufweist. (Cooper and Jr. 2009) T-Wellen- und ST-Streckenveränderungen gehören zu den unspezifischen Zeichen im EKG. Manche Patienten präsentieren sich

mit ST-Streckenhebungen wie bei einem akuten Koronarsyndrom. (Pauschinger et al. 2006) Herzrhythmusstörungen wie die Sinustachykardie, verzögerte atriale und ventrikuläre Leitungen sowie supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien sind bei entzündlichen Herzerkrankungen nicht untypisch. (Kindermann et al. 2012) Ein prolongierter QRS-Komplex ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. (Ukena et al. 2011)

#### *2.1.5.3 Echokardiographie*

In der Myokarditis-Diagnostik hilft die Echokardiographie in erster Linie andere Ursachen einer Herzinsuffizienz wie Herzklappenvitien oder Kardiomyopathien auszuschließen. (Blauwet and Cooper 2010) Zudem dient sie der Eruierung von Kammergröße, Wanddicke sowie der systolischen und diastolischen Funktion, darüber hinaus sollten vor Durchführung einer EMB Perikardergüsse und intrakavitäre Thromben ausgeschlossen werden. (Blauwet and Cooper 2010) Bestimmte echokardiographische Parameter sind auch von prognostischer Relevanz. Patienten mit einer akuten Myokarditis weisen eine linksventrikuläre Dilatation und eine normwertige Wanddicke auf. (Felker et al. 2000)

#### *2.1.5.4 Endomyokardbiopsie*

Die EMB stellt in der Myokarditis Diagnostik den Goldstandard dar. (Kindermann et al. 2012) Sie dient der Sicherung der Diagnose und gibt Auskunft über die Ätiologie, welche für Behandlung und Prognose relevant ist. (Kindermann et al. 2012;; Leone et al. 2012;; Sagar, Liu, and Cooper 2012) Dennoch unterliegt sie bestimmten Limitationen wie z.B. Probeentnahmefehler und Komplikationen. (Friedrich et al. 2009) Um eine optimale Diagnostik zu gewährleisten und Probeentnahmefehler bei fokalem Befall zu verhindern, sollten mindesten drei Proben entnommen und unmittelbar danach weiterverarbeitet werden. (Leone et al. 2012) Zudem sollte die EMB in einem frühen Stadium der Erkrankung durchgeführt werden. (Leone et al. 2012) Die Komplikationen einer EMB sind z.B. Perforation mit Perikardtamponade, Herzrhythmusstörungen, Pneumothoraces, Fehlpunktionen und Lungenarterienembolien. (Cooper, Baughman, Feldman, Frustaci, Jessup, Kuhl, Levine, Narula, Starling, Towbin, Virmani, et al. 2007) Deckers et al. beschrieben in ihrer Arbeit eine Komplikationsrate von bis zu 6%. (Deckers, Hare, and Baughman 1992). Die Erfahrung des Operateurs spielt beim Auftreten von Komplikationen keine

unwesentliche Rolle. (Caforio et al. 2013;; Cooper, Baughman, Feldman, Frustaci, Jessup, Kuhl, Levine, Narula, Starling, Towbin, Virmani, et al. 2007). Neben den Komplikationen verhindern auch hohe Kosten (Friedrich et al. 2009) und die mangelnde Verfügbarkeit über geeignete Einrichtungen und klinische Erfahrungen (Kindermann et al. 2012) den routinemäßigen Einsatz der EMB zur Diagnostik der Myokarditis. (Friedrich et al. 2009;; Kindermann et al. 2012). Verschiedene Fachgesellschaften wie die American Heart Association (AHA) und die European Society of Cardiology (ESC) veröffentlichten eine gemeinsame Stellungnahme, nach der für die EMB nur in bestimmten Fällen eine Klasse-1-Empfehlung ausgesprochen wird. (Cooper, Baughman, Feldman, Frustaci, Jessup, Kuhl, Levine, Narula, Starling, Towbin, Virmani, et al. 2007) Zu diesen Fällen gehört eine neu aufgetretene Herzinsuffizienz, welche einerseits bis zu zwei Wochen anhält und mit einer normalen Herzgröße oder einer linksventrikulären Dilatation assoziiert ist und andererseits eine Dauer von zwei Wochen bis 3 Monaten aufweist und mit einer linksventrikulären Dilatation und einer neu aufgetretenen ventrikulären Arrhythmie, höhergradigen Blöcken oder einem Nicht-Ansprechen auf die übliche Therapie innerhalb von 1-2 Wochen assoziiert ist. (Cooper, Baughman, Feldman, Frustaci, Jessup, Kuhl, Levine, Narula, Starling, Towbin, Virmani, et al. 2007;; Sagar, Liu, and Cooper 2012)

#### 2.1.6 Therapie

Eine spezifische Therapie zeigt nur bei einzelnen entzündlichen Herzerkrankungen, wie bei der kardialen Sarkoidose und der Riesenzellmyokarditis eine effektive Wirkung. (Kindermann et al. 2012) Das Kernprinzip der Behandlung einer Myokarditis ist daher die optimale Therapie von Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen. (Caforio et al. 2013) Das Behandlungskonzept sollte abhängig vom klinischen Zustand entworfen werden. (Caforio et al. 2013) Die Behandlungsstrategie von asymptomatischen Patienten, die möglicherweise an einer akuten Myokarditis leiden ist nicht klar definiert. (Sagar, Liu, and Cooper 2012)

Hämodynamisch instabile Patienten mit einer Herzinsuffizienz sollten umgehend auf einer Intensivstation mit der Möglichkeit einer Beatmung und einer mechanisch-kardiopulmonalen Unterstützung behandelt werden, dabei sollte die Herzinsuffizienz leitliniengerecht therapiert werden. (Caforio et al. 2013) Das Auftreten eines kardiogenen Schocks oder lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen können den Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) oder eines

linksventrikulären Unterstützungssystem (LVAD) zur Überbrückung bis zur Genesung oder einer möglichen Herztransplantation nötig machen. (JCS Joint Working Group 2011;; Mirabel et al. n.d.)

Hämodynamisch stabile Patienten, die keine oder nur milde Symptome aufweisen, sollten stationär aufgenommen und überwacht werden bis eine definitive Diagnose gestellt werden kann. (Caforio et al. 2013;; JCS Joint Working Group 2011). Auch bei Hämodynamisch stabilen Patienten mit einer Herzinsuffizienz gilt diese medikamentös optimal zu therapieren, dazu gehören Diuretika, Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer oder Angiotensin- $\square$ Antagonisten und Beta-Blocker. Bei persistierender Symptomatik trotz optimaler medikamentöser Therapie sollten zusätzlich Aldosteronantagonisten hinzugefügt werden. (Mcmurray et al. 2012)

Es existieren keine klaren Empfehlungen zur Therapie von Herzrhythmusstörungen bei Myokarditis- $\square$ Patienten. Demzufolge sollten auch diese Patienten entsprechend leitlinienkonform therapiert werden. (Caforio et al. 2013) Sinusbradykardien und verlängerte QRS Komplexe können einer lebensbedrohlichen Arrhythmie vorausgehen. (Caforio et al. 2013) Bei schweren Herzrhythmusstörungen wie einem kompletten AV-Block sollten externe Pacer eingesetzt werden. (Caforio et al. 2013;; JCS Joint Working Group 2011) Die Indikationsstellung zur ICD- $\square$ Implantation muss streng kontrolliert werden, da die Myokarditis eine Erkrankung ist, die komplett abheilen kann. (Prochnau et al. 2010) Zur Überbrückung von schweren ventrikulären Herzrhythmusstörungen können Life-vests, tragbare Defibrillatoren, eingesetzt werden. (Prochnau et al. 2010)

Körperliche Aktivitäten sollten vor allem in der akuten Phase strikt vermieden werden. (Pelliccia et al. 2005) Die Myokarditis ist eine häufige Ursache des plötzlichen Herztodes bei jungen Sportlern. (Maron 2003) Deshalb sollten Sportler sich bis zur vollständigen Genesung, jedoch mindestens 6 Monate ab Krankheitsbeginn körperlich schonen. (Maron et al. 2005;; Pelliccia et al. 2005) Die sportlichen Tätigkeiten sollten erst nach Normalisierung der linksventrikulären Funktion und Herzgröße sowie der Laborparameter und Ausschluss von klinisch relevanten Arrhythmien und EKG-Veränderungen wiederaufgenommen werden. (Maron et al. 2005) Obwohl die Dauer der Restriktion für Nicht-Sportler nicht klar definiert ist, scheint es laut Expertenmeinung berechtigt zu sein, ähnliche Empfehlungen auszusprechen. (Caforio et al. 2013)



### 2.1.6.1 Immunmodulierende Therapie:

#### *Antivirale Therapie*

Es existieren keine klaren Empfehlungen zur antiviralen Therapie bei viraler Myokarditis. (Caforio et al. 2013) Die *betaferon in chronic viral cardiomyopathy* (BICC) Studie konnte zeigen, dass eine Therapie mit Interferon-- beta-1b bei chronisch viraler Kardiomyopathie zur Viruselimination führt. Zudem konnte sie eine Besserung in der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation und der Lebensqualität zeigen. (Schultheiss et al. 2016) Grundsätzlich wird empfohlen Spezialisten für infektiöse Erkrankungen zu involvieren, wenn über den Einsatz einer speziellen antiviralen Therapie nachgedacht wird. (Caforio et al. 2013)

#### *High-dose intravenöse Immunglobuline (IVIg)*

Der antivirale und immunmodulierende Effekt ist die Rationale für den Einsatz von Immunglobulinen bei viraler Myokarditis. (Kindermann et al. 2012) Auch wenn der Einsatz von IVIG eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unterschiedlichster Genese zeigt (Gullestad et al. 2001), konnte bei kürzlich begonnener Myokarditis oder DCM kein Unterschied aufgewiesen werden. (McNamara et al. 2001) Nichtsdestotrotz haben IVIG keine starken Nebenwirkungen und sollten bei einer therapierefraktären Myokarditis eingesetzt werden. (Caforio et al. 2013)

#### *Immunadsorption*

Die Immunadsorptionstherapie hat als Ziel die Elimination von Autoantikörpern, die gegen diverse kardiale Zellen gerichtet sind. (Felix et al. 2002) In kleineren Studien mit DCM Patienten konnte eine Verbesserung der kardialen Funktion und eine Reduktion der kardialen Entzündung gezeigt werden. (Felix, Beug, and Dörr 2015) Eine große randomisierte Studie ist noch ausstehend. (Caforio et al. 2013;; Kindermann et al. 2012)

#### *Immunsuppressive Therapie*

Die meisten Daten zur immunsuppressiven Therapie basieren auf den Einsatz von Steroiden, Cyclosporin A, Azathioprine oder die Kombination derer. (Caforio et al. 2013) Zusammenfassend kann man sagen, dass vor allem die virus-negativen Formen

der Myokarditis, die Riesenzellmyokarditis und die aktive Myokarditis verursacht durch eine nicht- $\square$ kardiale Autoimmunerkrankung die besten Ergebnisse in der Therapie mit Immunsuppressiva erzielt haben. (Caforio et al. 2013). Auf der anderen Seite zeigte eine Studie von Manson et al., dass der Einsatz von Immunsuppressiva bei Patienten mit Myokarditis unklarer Genese nur einen neutralen Effekt erzielte. (Mason et al. 1995) Demzufolge empfehlen Caforio et al. den Einsatz von Immunsuppressiva grundsätzlich erst nach Ausschluss einer infektiösen Genese bei Myokarditis mittels PCR der EMB. Auf Grundlage der Erfahrung bei nicht-- kardialen Autoimmunerkrankungen kann der Einsatz von Immunsuppressiva bei bestätigter autoimmuner Genese einer Myokarditis in Erwägung gezogen werden. (Caforio et al. 2013) Dies betrifft vor allem die Riesenzellmyokarditis, kardiale Sarkoidose und die mit nicht- $\square$ kardialer Autoimmunerkrankungen assoziierte Myokarditis. (Caforio et al. 2013) Die Riesenzellmyokarditis, welche überwiegend junge, gesunde Erwachsene betrifft, führt häufig zum Tod oder zur Herztransplantation. (Rose 2009) Cooper et al. beschrieben eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporine und/oder Azathioprine, allerdings keine alleinige Steroidtherapie, die die Zeit bis zur Transplantation oder zum Tod verlängern könnte. (Cooper, Baughman, Feldman, Frustaci, Jessup, Kuhl, Levine, Narula, Starling, Towbin, Virmani, et al. 2007;; Cooper, Berry, and Shabetai 1997)

### 2.1.7 Prognose

Einer der häufigen Herzerkrankungen ist die virale Myokarditis, welche in bis zu 9% der Obduktionen als ursächliche Erkrankung festgestellt wird. (Grün et al. 2012) Es scheint eine wichtige Ursache des plötzlichen Todes zu sein. (Drory et al. 1991) Bei bis zu 12% der jungen Patienten mit plötzlichem Herztod konnte eine Myokarditis festgestellt werden. (Doolan, Langlois, and Semsarian 2004) Die Prognose der Erkrankung ist abhängig von Ätiologie der Erkrankung, klinischer Erstmanifestation und dem Krankheitsstadium. (Caforio et al. 2013;; JCS Joint Working Group 2011;; Kindermann et al. 2012) Bis zu 30% der Biopsie-bestätigten Myokarditiden können sich zu einer DCM entwickeln und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. (Caforio et al. 2013) Eine hohe Rate der Patienten mit akuter lymphozytärer Myokarditis, die sich initial mit milden Symptomen und einer erhaltenen LVEF präsentiert, zeigt eine spontane Heilung ohne bleibende Folgeschäden und hat somit eine gute Prognose. (Blauwet and Cooper 2010) Dahingegen konnte eine Studie zur

Behandlung von Myokarditis eine 4-Jahres-Mortalität von 56% bei Patienten, die sich initial mit einer Herzinsuffizienzsymptomatik und einer LVEF unter 45 % präsentierten aufweisen. (Blauwet and Cooper 2010) Patienten mit einer fulminanten Myokarditis haben eine hervorragende Langzeitprognose und eine bessere Heilungschance als Patienten mit einer akuten Myokarditis, wenn die medikamentöse und mechanische Unterstützung früh eingeleitet wird. (Blauwet and Cooper 2010;; Kindermann et al. 2012;; McCarthy et al. 2000) Weitere Prädiktoren, die mit einer höheren Mortalität oder dem Bedarf einer Herztransplantation einhergehen sind z.B. Synkopen, rechtsventrikuläre Dysfunktion, pulmonalarterielle Hypertonie und eine fortgeschrittene NYHA Klasse. (Blauwet and Cooper 2010;; Kindermann et al. 2012;; Magnani and Dec 2006) EKG-Veränderungen wie ein prolongierter QRS-- Komplex stellt einen unabhängigen Prädiktor für eine schlechte Prognose dar. (Ukena et al. 2011) Die Prognose bei Patienten mit einer kardialen Sarkoidose oder einer Riesenzellmyokarditis ist vom Beginn der therapeutischen Maßnahmen abhängig. (Kindermann et al. 2012) Bei der viralen Myokarditis scheint die Genese auch eine prognostische Rolle zu spielen. (Van Linthout and Tschöpe 2018) Im Vergleich zu adenoviralen oder enteroviralen Myokarditiden scheint die Prognose bei einer Entzündung durch HHV6 oder PVB 19 besser bzw. nicht signifikant beeinträchtigt zu sein. (Van Linthout and Tschöpe 2018)

Fortgeschrittene diagnostische Verfahren wie die CMR oder immunhistologische und molekularpathologische Untersuchungen liefern wichtige Einblicke in die Erkrankung. (Grün et al. 2012) Es liegen mehrere Studien vor, die die Langzeitmortalität sowie mögliche Risikofaktoren für ein schlechtes klinisches Ergebnis untersuchten. In der von Grün et al veröffentlichten Studie liegt die Mortalität bei Biopsie-gesicherter viraler Myokarditis nach durchschnittlich 4,7 Jahre bei 19,2%. Hierbei stellt das *late gadolinium enhancement* (LGE) im CMR einen prognostischen Faktor für die allgemeine Sterblichkeit dar. (Grün et al. 2012)

Wie bereits erwähnt ist eine DCM mit einer schlechten Prognose assoziiert. (Caforio et al. 2013) Eine DCM kann aus einer persistierenden Myokarditis hervorgehen, weshalb eine persistierende myokardiale Inflammation eine gezielte Therapie benötigt. (Sagar, Liu, and Cooper 2012) Die EMB unterliegt bestimmten Limitationen und möglichen Komplikationen (Friedrich et al. 2009), sodass die Möglichkeit einer nicht-- invasiven Diagnosestellung einer persistierenden myokardialen Inflammation eine zentrale Frage darstellt. (Bohnen et al. 2015) T1- und T2-Mapping ermöglichen die

quantitative Erfassung myokardialer Inflammation mittels CMR. (Bohnen et al. 2015;; Lurz et al. 2016;; Radunski et al. 2014). Diese neueren Mapping-Techniken sind in der quantitativen Darstellung akuter Myokarditiden und auch chronischer Verläufe den konventionellen CMR Verfahren überlegen. (Lurz et al. 2016) Somit können sie als wichtiges Mittel zur frühzeitigen Diagnosestellung, Verlaufskontrolle und Einschätzung möglicher prognostischer Werte bei myokardialen Inflammationen fungieren. (Roller et al. 2015)

#### 2.1.8 Follow-up

Die Myokarditis kann vollständig oder teilweise abheilen. Bei subklinischer Persistenz kann die Erkrankung zur DCM führen, diese Patienten sollten daher langfristig nicht-invasiven Kontrolluntersuchungen unterzogen werden. (Caforio et al. 2013) Wenn über einen längeren Zeitraum (Wochen- Monate) erhöhte Herzenzyme, welche nicht auf analytische Fehler zurückzuführen sind und/oder eine fortschreitende ventrikuläre Dysfunktion verzeichnet werden kann, sollte eine EMB erneut durchgeführt werden. (Caforio et al. 2013) Die Arbeit von Anzini unterstreicht die Wichtigkeit einer Nachsorgeuntersuchung bei Patienten mit Myokarditis zur Beurteilung prognostischer Werte. Dabei unterzogen sie Patienten mit bioptisch nachgewiesener aktiver Myokarditis einer klinischen und echokardiographischen Nachsorgeuntersuchung. (Anzini et al. 2013) Hieraus ergab sich eine inkrementelle Risikostratifizierung. Eine initiale linksventrikuläre Dysfunktion scheint mit einer schlechten Langzeitprognose einherzugehen. (Anzini et al. 2013) Eine frühzeitige Verbesserung der LVEF dagegen war mit einer günstigeren Langzeitprognose assoziiert. Somit betont diese Studie die Bedeutung einer Nachsorgeuntersuchung für die angemessene Behandlung von Patienten, die von einer möglicherweise reversiblen Erkrankung wie Myokarditis betroffen sind. (Anzini et al. 2013) Die CMR wird häufig genutzt um die Diagnose einer akuten Myokarditis zu bestätigen. (Aquaro et al. 2019) Desweiteren wird eine CMR häufig im Verlauf wiederholt, um die Myokardbeteiligung zu beurteilen. (Aquaro et al. 2019) Wie bereits erwähnt, können gewisse CMR-□Werte als prognostische Faktoren eingesetzt werden. (Grün et al. 2012) Aquino et al. haben in ihrer Studie die klinische und prognostische Rolle einer Verlaufs-□CMR nach sechs Monaten bei Patienten mit akuter Myokarditis untersucht. (Aquaro et al. 2019) Hierbei konnten sie zeigen, dass das Vorhandensein eines LGE in der akuten Phase nicht zwangsläufig mit einer Fibrose einhergeht und im Verlauf wieder verschwinden kann.

Der alleinige Nachweis von LGE in der sechsmonatigen Verlaufs-CMR sei mit einer schlechten Prognose verbunden und könnte auf eine Fibrose hinweisen. (Aquaro et al. 2019) Wohingegen das Vorhandensein eines Ödems zusätzlich zum LGE auf eine verbliebene Heilungschance deutet. (Aquaro et al. 2019)

Mahrholdt et al. führten in einer Studie ein Verlaufs-CMR 6 Monaten nach Erkrankungsbeginn bei Patienten mit akuter Myokarditis durch. Hier konnten sie nachweisen, dass bei einem Anteil der Patienten das LGE abnahm. (Mahrholdt et al. 2006) Dies unterstützt die Annahme, dass das LGE nicht unbedingt ein Marker einer Fibrose darstellt, allerdings mit einem entzündlichen Ereignis assoziiert werden kann. (Aquaro et al. 2019) Hieraus kann man schließen, dass eine prognostische Schlussfolgerung durch CMR-Veränderungen in der akuten Phase nicht möglich ist. (Aquaro et al. 2019). Daher sollte bei allen Patienten eine CMR durchgeführt werden, um die Entwicklung der Myokarditis nach sechs Monaten zu beurteilen. (Aquaro et al. 2019) Prognostisch lässt sich ableiten, dass das Vorhandensein eines LGE ohne Ödem mit einer schlechten Prognose einhergeht. Wohingegen ein persistierendes Ödem als Marker einer aktiven Entzündung gilt und mit einer verbliebenen Chance auf vollständige Heilung verbunden sein kann. (Aquaro et al. 2019) Darüber hinaus stellt allein die Zunahme des LGE-Anteils eine schlechtere Prognose dar, welche insbesondere dann vorhanden ist, wenn es sich beim LGE um die Mittelwandschicht des Septums handelt. (Aquaro et al. 2019)

## 2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

### 2.2.1 Technischer Hintergrund

Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen basieren auf Grundlage von Protonen, die einen kreiselähnlichen Eigendrehimpuls aufweisen, den sogenannten Kernspin, diese drehen sich dabei um die eigene Achse. (Schäfers et al. 2008) Durch diesen Drehimpuls entsteht ein magnetisches Dipolmoment. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Bei den Protonen handelt es sich insbesondere um Wasserstoffprotonen, da sie im menschlichen Körper in großen Mengen vorkommen und eine hohe Sensitivität im MRT aufweisen. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006)

Die Kernspins richten sich in einem starken Magnetfeld in paralleler oder antiparalleler Richtung entlang der Feldlinien des Magnetfeldes aus. Dabei überwiegt die parallele, energieärmere Ausrichtung. (Hombach 2009) Die Protonen rotieren wie ein Kreisel um die Achse des Hauptmagnetfeldes. Dieser Prozess wird als Präzession und die

Frequenz der Bewegung als Präzessionsfrequenz oder LARMOR-- Frequenz bezeichnet. (Nagel et al. 2002)) Die Präzessionsfrequenz ist proportional zur Magnetfeldstärke. (Schäfers et al. 2008) Mithilfe von elektrischen Hochfrequenzwellen können zum einen die Protonen angeregt werden (Nagel et al. 2002) und zum anderen eine Synchronisation der Präzessionsbewegungen ausgelöst werden. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Dabei muss die Frequenz des Hochfrequenzimpulses der Präzessionsfrequenz entsprechen. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Nach Beendigung des Impulses bewegen sich die Protonen wieder in ihren Ursprungszustand zurück. (Bogaert, Duerinckx, and Rademakers 1999) Dieser Prozess wird Relaxation genannt. (Schäfers et al. 2008) Dabei wird Energie, die zuvor aufgenommen wurde wieder abgegeben. Es kommt wieder zu einem Übergewicht des energieärmeren Zustands, der Längsmagnetisierung. (Bogaert, Duerinckx, and Rademakers 1999) Hierbei entstehen Signale, die im Wesentlichen zur Bilderzeugung beitragen. Dabei unterscheidet zwei Prozesse, die gleichzeitig jedoch voneinander unabhängig ablaufen (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006): zum einen die Längsrelaxation, auch Longitudinalrelaxation genannt mit der Zeitkonstante T1 (Spin--Gitter-Relaxation) und zum anderen die Querrelaxation, auch Transversalrelaxation genannt mit der Zeitkonstante T2 (Spin-Spin-Relaxation). (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006;; Nagel et al. 2002) Je nach Gewebe unterscheiden sich die Zeiten und machen durch unterschiedliche Signalintensitäten die Differenzierung verschiedener Gewebe im Bild möglich. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Bei der T1 Relaxation wird die Energie der Spins an die Umwelt beziehungsweise an das Protonengitter abgegeben. (Nagel et al. 2002) Die Magnetfeldstärke und die inneren Molekülbewegungen beeinflussen dabei die Geschwindigkeit der Zeitkonstante. (Weishaupt, Köchli, and Marincek 2009)

Bei der T2 Relaxation wird keine Energie an die Umwelt abgegeben, vielmehr herrscht hier nach dem Hochfrequenzimpuls eine Phasenkohärenz, in der alle Spins gleichschnell präzedieren. (Weishaupt, Köchli, and Marincek 2009) Bei der Dephasierung, welche den Verlust dieses Zustands beschreibt, tauschen die Spins untereinander die Energie aus, sodass es zu Spin-Spin-Wechselwirkungen kommt. Durch die ständige Veränderung der Magnetfelder der Spins kommt es zu unterschiedlich schnellen Präzessionen der Spins. (Weishaupt, Köchli, and Marincek 2009) Darüber hinaus sind auch Magnetfeldinhomogenitäten, welche z.B. an

Gewebegrenzflächen auftreten, für die transversale also T2 Relaxation verantwortlich. (Nagel et al. 2002)

Nachdem Gewebe durch eingestrahktes Hochfrequenzsignal „angeregt“ wird, werden von diversen Geweben mit unterschiedlichen Zeit-Signal-Verhalten Hochsignalfrequenzen abgeben, welche zur MRT-□Bildererzeugnis beitragen. Dabei wird durch die unterschiedlichen Signalintensitäten verschiedener Gewebe und Organe das Bild erzeugt. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Die Signalintensität ist abhängig von den Gewebeparametern (Protonendichte, T1- und T2-Zeiten), der gewählten Sequenz (z.B. T1- oder T2-□gewichtet) und der Parameterwahl (z.B. Repetitionszeit (TR), Echozeit (TE), Flip-Winkel). (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Die apparativen Parameter bestimmen über die Zeit, die zwischen zwei aufeinanderfolgenden Impulsen herrscht (Repetitionszeit) und der Zeit zwischen anregender Impulsabgabe und Signalaufnahme (Echozeit). (Hombach 2009) Beide Parameter beeinflussen den Kontrast und müssen an die Fragestellung angepasst werden. Durch die Hochfrequenzimpulse werden die Magnetisierungsvektoren in die Transversalebene ausgelenkt. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Den Grad der Auslenkung gibt der Flip-Winkel-Parameter an. (Bogaert, Duerinckx, and Rademakers 1999) Durch das Anlegen von Gradienten können selektive Anregungen vorgenommen und Ortszuordnungen getroffen werden. Die gewonnenen Daten werden mittels der Fourier-Transformation zu einem Bild verrechnet. (Nagel et al. 2002)

#### 2.2.1.1 Sequenzen

Die Spin-Echo (SE)-Sequenz gehört zu den klassischen Sequenzen. Charakteristisch für diese Sequenz ist, dass 90° und 180°-Impulse angewandt werden. (Nagel et al. 2002) Der 90°-Impuls stellt dabei den Anregungsimpuls da und erzeugt eine Auslenkung des Magnetisierungsvektors von 90° in die Transversalebene. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Der 180°-Impuls stellt einen Rephasierungsimpuls dar und wird im Anschluss an den 90°-Impuls, noch vor der Signalauswertung angewandt. (Hombach 2009) Spins, die in der Transversalebene dephasieren, also auseinanderlaufen, werden mit Hilfe des zweiten Impulses wieder zusammengeführt, was zur Erhöhung der Signalstärke führt. (Weishaupt, Köchli, and Marinček 2009) Die Wichtung des Bildes ist abhängig von den verschiedenen apparativen Parametern. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Auf der einen Seite

stellt der hohe Zeitaufwand dieser Sequenz, der aus langen TR resultiert und somit diese Sequenz auch anfällig für Bewegungsartefakte macht einen Nachteil dar. Auf der anderen Seite erweist sich die niedrige Anfälligkeit für andere Artefakte, wie die Suszeptibilitätsartefakte, als vorteilhaft. (Hombach 2009)

Bei der Inversions-Erholungsvorpuls-(*Inversions-- Recovery* (IR-)) Sequenz handelt es sich unter anderem um eine Sonderform der Spin-Echo-Sequenz. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Noch vor der Anwendung des Anregungsimpulses wird ein  $180^\circ$  Impuls, die sog. Spin-Inversion eingestrahlt, welcher das Signal bestimmter Gewebe selektiv unterdrückt. (Nagel et al. 2002) Diese Gewebe sind zum Zeitpunkt der Anregungsimpulsanwendung nicht anregbar, wobei auch der Zeitpunkt der Anregung eine bestimmende Rolle spielt. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Für Muskel-Skelett Diagnostiken wird vor allem die short-tau-inversion-recovery (STIR)-Sequenz, welche Fettgewebe unterdrückt, herangezogen. (Nagel et al. 2002) Die IR-Sequenz kann auch mit weiteren Basis-Pulssequenzen wie z.B. der Gradient-Echo-Sequenz kombiniert werden. (Hombach 2009)

Im Gegensatz zur SE-Sequenz werden bei der Gradient-Echo-Sequenz kleine Anregungsimpulse eingesetzt und auf den Rephasierungsimpuls verzichtet, was zu einer deutlichen Zeiteinsparung führt. (Nagel et al. 2002) Durch ihre Schnelligkeit lassen sich Untersuchungen des Herzens in Atemanhaltetechnik durchführen. Zudem lassen sich zusätzlich zur Atemtechnik durch EKG-Triggerung Aufnahmen zu bestimmten Phasen des Herzzyklus gewinnen. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) In Bezug auf Bewegungsartefakte zeigt sich die Gradient-Echo-Sequenz als besonders vorteilhaft. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Suszeptibilitätsartefakten gegenüber ist sie allerdings anfälliger als die SE-Sequenz. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Die Steady-State-Free-Precession (SSFP)-Sequenz gehört zur Gradienten-Echo-Sequenz (Hombach 2009) und hat die Besonderheit sehr kurzer Repetitions- und Echozeiten, wodurch Messungen sehr schnell erfolgen. (Thelen et al. 2007) Der aus dieser Sequenz gewonnene Kontrast verhält sich proportional zum Quotienten aus T2 und T1. Daher resultiert aus dem T2/T1-Verhältnis des Blutes ein hervorragender Kontrast zwischen Blut und umliegendem Gewebe. (Hombach 2009) Einen weiteren Vorteil bietet die Unempfindlichkeit gegenüber fließendem Blut, weshalb sich diese Sequenz besonders gut für die Untersuchung des Herzens eignet. (Weishaupt, Köchli, and Marincek 2009)



### 2.2.1.2 Kontraste

Kontraste entstehen durch unterschiedliche Signalintensitäten verschiedener Gewebe. Dabei beeinflussen die gewebsspezifischen T1- und T2 Relaxationskonstanten das Signal. (Bogaert, Duerinckx, and Rademakers 1999) Durch Regelung der Wiederholung der Auslenkung und der Datenauslesung kann der Einfluss dieser Konstanten gesteuert werden. Das Werkzeug hierfür liefern die TR und die TE. (Hombach 2009) Bei Regelung der TR, beeinflusst T1 den Bildkontrast. (Nagel et al. 2002) Insbesondere bei kurzer TR wird der Kontrast wesentlich über T1 bestimmt. Dabei kommt es in Gewebe mit kurzer T1 Zeit wie zum Beispiel Fett zu einer schnelleren T1-Relaxation und mehr bei der nächsten Anregung verfügbare Gewebe, woraus ein starkes, also helles Signal resultiert. (Weishaupt, Köchli, and Marincek 2009) Gewebe mit langer T1 steht zur erneuten Anregung nicht zur Verfügung. Es entsteht ein schwaches, also dunkles Signal. Gewebe mit unterschiedlichen T1-Zeiten können so im Bild gut differenziert werden. (Weishaupt, Köchli, and Marincek 2009) Bei längeren TR verliert diese Zeitkonstante ihren Einfluss auf den Bildkontrast. (Nagel et al. 2002)

Bei Steuerung von TE kann über die T2 der Kontrast beeinflusst werden. (Nagel et al. 2002) Dabei erzeugen lange TE starke T2- $\square$ Wichtungen. (Weishaupt, Köchli, and Marincek 2009) Die T2-Relaxation läuft generell schneller ab als die T1-Relaxation. Bei langer TE erzeugen Gewebe mit einer langen T2 wie z.B. Wasser ein starkes Signal und erscheinen hell. (Weishaupt, Köchli, and Marincek 2009) Bei kurzer TE sind die Signalunterschiede verschiedener Gewebe gering. (Nagel et al. 2002) Zusätzlich zu den T1- und T2-Zeiten spielt auch die Protonendichte im Gewebe bei der Kontrastentstehung eine Rolle. (Bogaert, Duerinckx, and Rademakers 1999)

Zur Untersuchung einer Inflammation scheint der Einsatz von MR-Kontrastmittel nützlich. Hierfür eignet sich die paramagnetische Substanz Gadolinium. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Es sorgt für eine Verkürzung der T1-Zeit von Gewebe mit hoher Kontrastmittelaufnahme. (Weishaupt, Köchli, and Marincek 2009) Diese erscheinen in T1- $\square$ gewichteten Aufnahmen daher signalintensiver. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Fettgewebe, welches ähnlich hell erscheinen würde, muss durch eine geeignete Sequenzwahl unterdrückt werden. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Da das Gadolinium an ein Chelatmolekül gebunden in stabiler Form eingesetzt wird, zeigt

es keine Toxizität. Als Ion hätte es eine toxische Wirkung auf verschiedene Organe. (Hombach 2009) Die Ausscheidung erfolgt renal über die glomeruläre Filtration mit einer Halbwertszeit von 90 Minuten. Bei niereninsuffizienten Patienten ist die Elimination entsprechend verlängert, allerdings ist auch hier keine signifikante nephrotoxische Wirkung bekannt, solange bei der Applikation eine gewisse Dosierung nicht überschritten wird. Die Anwendung ist auch bei dialysepflichtigen Patienten geeignet, da das Kontrastmittel effizient über die Hämodialyse eliminiert wird. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Dennoch kann Gadoliniumhaltiges Kontrastmittel zu Nebenwirkungen wie Hautreaktionen, Emesis, Kreislaufreaktionen wie Hypotonie und Tachykardie, sowie sehr selten auch Kreislaufinstabilitäten. (Kauffmann, Moser, and Sauer 2006) Außerdem wurde sehr selten für die nephrogene systemische Fibrose (NSF), welche eine Mortalität von 5 % aufweist eine Assoziation mit der vorherigen Verabreichung eines Gd-haltigen Kontrastmittels bei terminaler Niereninsuffizienz beschrieben. (Michaely et al. 2007)

### 2.2.2 CMR-- Protokoll

Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie basierten die Empfehlungen zum CMR-Protokoll bei Myokarditis auf den Lake-Louise-Kriterien. Hier werden diagnostisch drei verschiedene Techniken, bestehend aus T2-gewichteten und kontrastmittelverstärkten T1-gewichteten (*early gadolinium enhancement* (EGE) und LGE) Aufnahmen, kombiniert angewandt. (Friedrich et al. 2009) Ziel ist die Darstellung von Ödemen, Hyperämie infolge von Kapillarleckagen sowie Spätfolgen wie Nekrosen und Fibrosen. (Friedrich et al. 2009)

Im weiteren Verlauf wurden die Lake-Louise-Kriterien überarbeitet. (Ferreira et al. 2018)

Die wasser-/flüssigkeitssensitiven T2-gewichteten Aufnahmen werden zur Ödemfassung durchgeführt. (Baeßler et al. 2016;; Hinojar et al. 2015) Das Kriterium gilt als positiv, wenn eine Zunahme der regionalen oder globalen, myokardialen Signalintensität festgestellt werden kann. (Baeßler et al. 2016;; Hinojar et al. 2015) Der Anstieg der Signalintensität kann entweder visuell analysiert (Baeßler et al. 2016) oder durch das Verhältnis der Signalintensität zwischen Myokard und Skelettmuskel erfasst werden. Dabei gilt ein Ödemverhältnis, auch T2-Ratio genannt von  $>1,9$  als pathologisch. (Abdel-Aty et al. 2005)

Die kontrastmittelverstärkte T1-SE-Sequenz kann eine Hyperämie detektieren. (Friedrich et al. 2009) Entzündliche Prozesse führen zu Vasodilatationen, die durch die erhöhte Aufnahme von Kontrastmittel erfasst werden können. Dies passiert in der frühen vaskulären Phase, also in den ersten Minuten nach Kontrastmittelgabe, welches sich dann rasch im interstitiellen Raum verteilt. (Friedrich et al. 2009) Das erhöhte EGE dient dem Nachweis eines insgesamt erhöhten Volumens der Kontrastmittelverteilung in den intravaskulären und interstitiellen Räumen während der frühen Auswaschphase. (Friedrich et al. 2009) Dabei gilt ein EGE >4 als pathologisch. (Baeßler et al. 2016)

Das LGE wird durch kontrastmittelverstärkte T1-- gewichtete IR-Sequenz Aufnahmen gewonnen. (Baeßler et al. 2016) Es dient der Darstellung von irreversiblen Myokardschäden, also von Nekrosen und Fibrosen. Mindestens eine fokale Läsion lässt den Befund als positiv werten. (Baeßler et al. 2016;; Friedrich et al. 2009) Durch den Inversionspuls wird die Signalantwort von normalem Myokardgewebe unterdrückt, wodurch Signale von Arealen mit erhöhter Gadolinium-Akkumulation intensiver erscheinen. (Friedrich et al. 2009) In den frühen Phasen des Myokardschadens kann Gadolinium durch die verletzte Zellmembran in die Zelle eintreten. (Friedrich et al. 2009) Dies führt zur Erhöhung des Verteilungsmusters von Gadolinium und macht Nekrosen in der Bildgebung erkennbar. (Mahrholdt et al. 2004) Nach der nekrotischen Phase wird die Region von Fibrozyten besetzt. Auch hier lässt sich eine erhöhte Aufnahme und somit ein erhöhtes Verteilungsvolumen von Gadolinium beobachten, somit können auch Spätfolgen mittels LGE in der Bildgebung dargestellt werden. (Friedrich et al. 2009)

### 2.2.3 CMR in der Myokarditis Diagnostik

Die CMR hat sich zu einem wichtigen und wertvollen Instrument in der Diagnostik einer Myokarditis entwickelt. (Abdel-- Aty et al. 2005) Als sensitiver und nicht-- invasiver Test kann die CMR die Diagnose einer Myokarditis unterstützen bzw. bestätigen und findet einen immer routinierteren Einsatz. (Hundley et al. 2010) Bei Troponin-- positiven Patienten ohne koronare Herzerkrankungen konnte eine gute Korrelation zwischen CMR und EMB gezeigt werden. (Baccouche et al. 2009)

Caforio et al. empfehlen in ihrer Arbeit, dass bei stabilen Patienten mit Verdacht auf Myokarditis die CMR noch vor der EMB durchgeführt werden kann. Diese Untersuchung ersetzt allerdings nicht die EMB und dürfe bei lebensbedrohlichen Zuständen die EMB nicht verzögern. (Caforio et al. 2013)

Auf präklinische und klinische Studien basierend, veröffentlichte eine internationale Konsensusgruppe zur CMR-□Diagnostik von Myokarditis Empfehlungen, die unter anderem Indikationen für die CMR, CMR-□Protokollstandards und diagnostische CMR-□Kriterien umfassen. (Friedrich et al. 2009) Zur magnetresonanztomographischen Diagnose einer Myokarditis werden Lake-Louise-Kriterien empfohlen, welche die Kombination von drei verschiedenen CMR-□Techniken beinhaltet. Wenn mindestens zwei der folgenden CMR-□Kriterien vorliegen, kann eine klinisch vermutete Myokarditis magnetresonanztomographisch bestätigt werden:

- Zunahme der regionalen oder globalen myokardialen Signalintensität in T2-- gewichteten Bildern.
- Erhöhung der globalen myokardialen EGE Ratio zwischen Myokard und Skelettmuskulatur in kontrastverstärkten T1-□gewichteten Bildern.
- Das Vorhandensein von mindestens einer fokalen Läsion nicht-□ischämischen Ursprungs in kontrastverstärkter T1-□gewichteter Inversion-□Gecoverte Sequenz, dem sogenannten LGE. (Friedrich et al. 2009)

Baccouche et al. konnten in einer Studie zeigen, dass bei 80% ihrer Patientenpopulation mit nicht-□ischämischer DCM und Myokarditis mittels alleiniger CMR die Diagnose einer Myokarditis gestellt werden konnte. (Baccouche et al. 2009) Abhängig von den verwendeten Sequenzen variieren Spezifität und Sensitivität der CMR für die Diagnose einer akuten Myokarditis. (Sagar, Liu, and Cooper 2012) Friedrich et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass eine Kombination von zwei Techniken aus T2-- gewichteter Sequenz und kontrastverstärkten T1- gewichteten Sequenzen (EGE und LGE) die beste Sensitivität (67%) und Spezifität (91%) aufweist. (Friedrich et al. 2009) Die Korrelation zwischen CMR und EMB scheint allerdings bei Patienten mit länger bestehender Symptomatik und histologisch bestätigter chronischer Myokarditis schlechter zu sein. Zudem kann die CMR virale Myokarditiden nicht ausschließen. (Gutberlet et al. 2008) Es können auch keine Informationen über das Vorhandensein von speziellen Formen wie der Riesenzellmyokarditis oder der eosinophilen Myokarditis gewonnen werden. (Kindermann et al. 2012) Eine

Differenzierung von akuter Myokarditis und chronischer Narbenbildung ist mittels T1-gewichteten Bildern nach Gadoliniumapplikation nicht möglich. (Sagar, Liu, and Cooper 2012)

Schließlich erwies sich die T1-gewichtete segmentierte Inversion-Recovery Gradient-Echo-Sequenz gegenüber anderen, kontrastverstärkenden Sequenzen als überlegen, da sie die Differenzierung der Signalintensität zwischen myokardialen Regionen mit (erkrankt) und ohne (gesund) Kontrastmittelanreicherung verstärkt und somit zu einem besseren Kontrast führt. (Kindermann et al. 2012) Diese Methode ist bekannt als *late gadolinium enhancement Imaging*. (Kindermann et al. 2012) Die LGE Bildgebung zeigt bei einer Myokarditis zwei häufige Muster der Myokardschädigung. Zum einen ein intramurales randständiges Muster in der Septumwand und zum anderen eine subepikardiale fleckige Verteilung in der freien, linksventrikulären Seitenwand. (Kindermann et al. 2012)

Mittels LGE lässt sich die aktive Myokarditis diagnostizieren, da eine gute Korrelation zum histologischen Befund und dem Ausmaß der Entzündung herrscht. (Baccouche et al. 2009) Jedoch ist eine Differenzierung zwischen akuter und chronischer Myokarditis nicht möglich, sodass zur Beurteilung des Krankheitsstadiums das klinische Bild hinzugezogen werden muss. (Baccouche et al. 2009)

#### 2.2.4 Limitationen

Auch wenn sich die CMR als gutes diagnostisches Werkzeug erwiesen hat, unterliegt sie bestimmten Limitationen. (Thavendiranathan et al. 2012) Eine größere Metaanalyse zum T2-Verhältnis weist eine durchschnittliche Sensitivität von 70% und eine durchschnittliche Spezifität von 71 % auf. (Friedrich et al. 2009) Diese Werte sind allerdings nur begrenzt zuverlässig, da bei der Ermittlung des Schwellenwertes von  $>1,9$  eine Körperspule in Kombination mit einer T2w- Black-Blood-Sequenz eingesetzt wurde. (Baeßler et al. 2016) Es existieren nur begrenzt Validierungsstudien in Bezug auf verschiedene Spulen, Scanner, Feldstärken und Sequenztypen. Daraus resultiert eine uneinheitliche Datenlage zur T2-Sequenz. (Baeßler et al. 2016) Ähnlichen Limitationen unterliegen die T1-w-Sequenzen. (Baeßler et al. 2016) Auch bei der Ermittlung des Schwellenwertes für das EGE wurden nur bestimmte Spulen eingesetzt. Ebenso existieren hier nur begrenzte Validierungsstudien. (Baeßler et al. 2016) Eine hohe Artefaktanfälligkeit der oben genannten Techniken stellt sich als

problematisch dar. Es resultieren Signalverluste bei Patienten mit Arrhythmien oder auch bei Bewegungsartefakten. (Friedrich et al. 2009;; Schumm et al. 2013) Ein langsamer Blutfluss kann ebenso die Signalintensität beeinflussen. (Schumm et al. 2013;; Thavendiranathan et al. 2012) Darüber hinaus können auch Inflammationen der Skelettmuskulatur die Signalintensität beeinflussen. (Baeßler et al. 2016;; Schumm et al. 2013) Zudem ist die Beurteilung schwierig, wenn eine diffus-entzündliche Erkrankung vorliegt, da normales Myokard als Referenzwert benötigt wird. (Thavendiranathan et al. 2012) Die Bildqualität wird auch von patientenspezifischen Parameter wie z.B. die angewendete Gadolinium-Dosis oder die glomeruläre Filtrationsrate beeinflusst. (Gai et al. 2011) Zuletzt stellen subjektive Interpretation der Bilder keine unwesentliche Einschränkung dar. (Giri et al. 2009)

### 2.2.5 Parametrische CMR

Das parametrische Mapping ermöglicht die Quantifizierung von Myokardschäden im CMR. (Friedrich et al. 2009) Die parametrischen Techniken beinhalten das T1- und T2-Mapping und das Extrazellulärvolumen (ECV). Diese zeigen sich im Vergleich zu konventionellen qualitativen oder semiquantitativen Techniken in vieler Hinsicht vorteilhafter. (Friedrich et al. 2009)

#### 2.2.5.1 T2-Mapping

Die T2-Mapping Technik wurde als quantitativer Ansatz eingeführt. (Baeßler et al. 2016) Im Vergleich zur qualitativen T2-w Bildgebung ist die Ödemdarstellung durch die T2--Mapping-Technik mit einer höheren Genauigkeit möglich. (Baeßler et al. 2016) Hierfür kommen unter anderem SSFP-□Sequenzen zum Einsatz. (Greulich et al. 2015) Durch die Erfassung von diffusen Myokardveränderungen, können mit dieser Technik auch Einschränkungen wie die lediglich fokale Darstellung von Myokardschäden überwunden werden (Giri et al. 2009;; Thavendiranathan et al. 2012) Zudem zeigt eine Studie, dass sich das T2-Mapping zur Detektion aktiver Inflammation bei chronischen Verlaufsformen der Myokarditis eignet. (Lurz et al. 2016)

#### 2.2.5.2 T1-Mapping

Quantitative T1-Mapping Techniken ermöglichen die Darstellung diffuser myokardialer Inflammationen und sind unabhängig von Referenzgewebe. (Ferreira et al. 2013) Die Look-Locker (LL) -Sequenz wurde zur Messung der T1-□Relaxationszeit zu mehreren

Zeitpunkten nach einem initialen Impuls eingeführt. (Kim et al. 2017) Um Einschränkungen der LL-Sequenz zu überwinden, wurde die modifizierte Look-Locker--Inversion-Recovery (MOLLI)-Sequenz entwickelt. Diese robuste und reproduzierbarere Sequenz ermöglicht Aufnahmen in kürzeren Atemanhaltephasen. (Greulich et al. 2015;; Messroghli et al. 2003) Dabei wird bei dieser Sequenz zu verschiedenen Inversionszeiten Bilder innerhalb eines Herzzyklus und eines Atemzugs gewonnen und zu einem Datensatz zusammengefügt. (Kim et al. 2017) Ödeme, Entzündungsprozesse und Nekrosen, die bei einer Myokarditis auftreten können führen zu einer Erhöhung der nativen T1-Zeit.(Luetkens et al. n.d.) Die Detektion erfolgt mit nativen Techniken ohne Kontrastmittelgabe. (Greulich et al. 2015)

### 2.2.5.3 Myokardiales Extrazellulärvolumen

Ödeme, Inflammationen und Nekrosen führen zur Ausdehnung des ECV. (Kellman et al. 2012) Mithilfe von T1-Mapping-Techniken kann unter Einsatz von Kontrastmittel das myokardiale ECV ermittelt werden. (Kellman et al. 2012) Nach Gadolinium Applikation wird sobald sich eine Gleichgewichtsverteilung zwischen Blut und Gewebe einstellt der Verteilungskoeffizient des Kontrastes ermittelt. (Greulich et al. 2015) Dafür werden die T1-Werte des Blutes und des Myokards vor und nach Gabe von KM ermittelt und unter Einbeziehung des Hämatokrits das ECV berechnet. (Greulich et al. 2015) Hierfür kommt folgende Gleichung zum Einsatz:

$$ECV = (1 - \text{Hämatokrit}) * (AR1)_{\text{Myokard}} / (AR1)_{\text{Blutpool}}$$

Dabei ist R1 definiert als 1/T1 und A als Differenz zwischen prä- und spät post-contrast R1-Werte. (Kellman et al. 2012)

Da das ECV Informationen über native und post-contrast T1-Werte beinhaltet, ist diese Technik für akute, aber auch eher chronische, post-inflammatorische myokardiale Gewebsveränderungen wie Myokardfibrosen sensitiv. (aus dem Siepen et al. 2015;; Radunski et al. 2014)

## 2.3 Ziel dieser Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beurteilung des Jahresverlaufs von Patienten mit Myokarditis sowie die Überprüfung der Möglichkeit einer Differenzierung von

Patienten mit ausheilender, chronisch nicht aktiver Myokarditis und akuter Myokarditis mittels T1- und T2-Mapping CMR.



### **3 Material und Methodik**

#### **3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv**

Die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigte die Studie (PV3987). Über einen zweijährigen Zeitraum erfolgte der Einschluss von 73 Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis in die Studie. Die Patienten wurden entweder am Universitären Herzzentrum oder in der Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vorgestellt. Alle Teilnehmer gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung ab.

Eine umfangreiche kardiologische Evaluation fand bei Einschluss (BL) und nach 12 Monaten (FU) statt und beinhaltete standardisierte Fragebögen, Blutentnahmen, Echokardiographien und CMR. Durch strenge Einschlusskriterien, welche mittels klinischer Symptome und Untersuchungsbefunde erhoben wurden, gelang es zunächst lediglich Probanden mit hochgradigem Verdacht auf eine akute Myokarditis in die Studie einzuschließen. Bei klinischem Verdacht einer begleitenden koronaren Herzerkrankung wurde zum Ausschluss eines ischämischen Geschehens eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Nach Anwendung der strengen Definition wurden aus der anfänglich aus 73 Patienten bestehenden Studienpopulation 25 Probanden ausgeschlossen. Dabei konnte bei 12 Patienten keine aktive myokardiale Inflammation in der EMB nachgewiesen werden. Bei 10 Patienten konnte entweder bei fehlender Indikation oder Ablehnung keine EMB durchgeführt werden. Bei einem Patienten wurde in der EMB eine Amyloidose diagnostiziert und bei einem Probanden wurde eine begleitende koronare Herzerkrankung festgestellt. In Anlehnung an Francone et al. konnten in der finalen Studienpopulation, unter Berücksichtigung des spezifischen diagnostischen Bedarfs, zwei Subgruppen definiert werden, zum einen die „Infarkt-ähnliche“ und zum anderen die Kardiomyopathie-- ähnliche Subgruppe. (Francone et al. 2014) In der „Infarkt-ähnlichen“ Subgruppe bestehend aus 27 Patienten, welche sich initial mit AP-Beschwerden und erhöhtem Troponin T vorstellten, zeigten sich innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Beschwerden positive Lake-Louise-- Kriterien in der CMR (Friedrich et al. 2009) einschließlich typischer nicht-- ischämischer, (sub)epikardialer oder Midwall-LGE Muster. Die „Kardiomyopathie-- ähnlichen“-Subgruppe bestand aus 21 Patienten. Diese Patienten wiesen eine kürzlich aufgetretene Herzinsuffizienz und eine reduzierte linksventrikuläre Funktion auf. Eine aktive myokardiale Inflammation konnte durch

klinisch indizierte EMB bei 48 Patienten bestätigt werden. (Caforio et al. 2013;; Cooper, Baughman, Feldman, Frustaci, Jessup, Kuhl, Levine, Narula, Starling, Towbin, and Virmani 2007) So konnten wir unter Berücksichtigung neuerer Daten zur begrenzten diagnostischen Leistung der CMR bei „Kardiomyopathie-ähnlicher“ Präsentation im Vergleich zu „Infarkt-ähnlicher“ Präsentation konsequent mehrdeutige Fälle ausschließen. (Bohnen et al. 2017;; Jeuthe et al. 2016) Diese spezifische Definition ermöglichte einen klinisch anwendbaren Kompromiss zwischen der Notwendigkeit einer eindeutigen Diagnose einer akuten Myokarditis einerseits und der Beschränkung auf klinisch unabhängig von der Studie indizierten EMB andererseits.

Somit bestand die finale Studienpopulation aus 48 Patienten mit streng definierter akuter Myokarditis.

Nach 12 Monaten konnte bei 21 Patienten der finalen Studienpopulation ein Follow-up (FU) zur erneuten Datenerhebung durchgeführt werden. Bei Ablehnung der FU-- CMR oder vorliegenden Kontraindikationen wurden Patienten von der FU ausgeschlossen. Dies betraf 27 Patienten: 19 Patienten lehnten die FU-CMR ab, bei 7 Patienten war entweder aufgrund einer ICD-Implantation (N=5) oder einer LVAD-Implantation (N=2) eine CMR zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle nach 12 Monaten kontraindiziert und ein Patient verstarb zwischenzeitlich an einer nicht-kardialen Ursache.

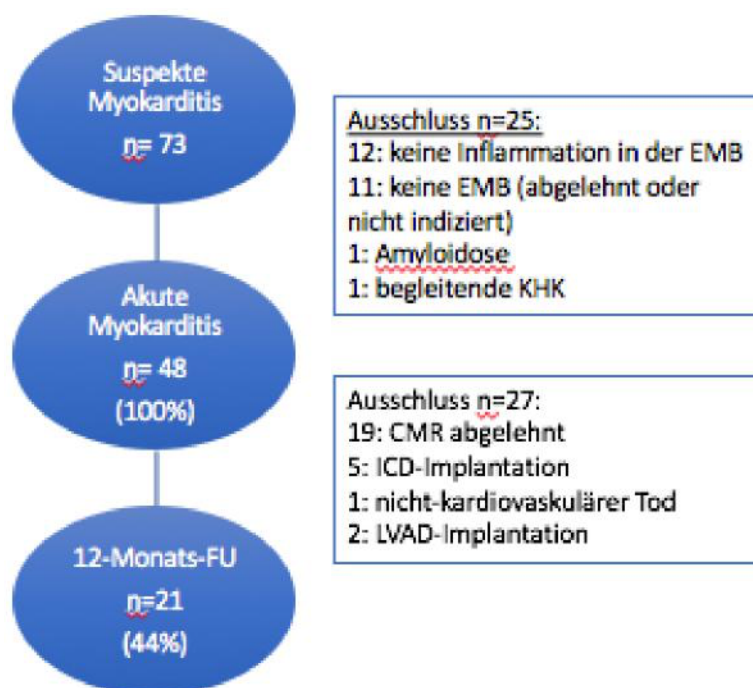


Abbildung 1 Patientenpopulation im Verlauf der Studie

## 3.2 Untersuchungsprotokoll

### 3.2.1 CMR-Protokoll

Die kardiale Magnetresonanztomographie wurde bei allen Probanden mit einem 1,5 Tesla Tomographen (Achieva, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) durchgeführt. Alle Aufnahmen wurden EKG-getriggert und unter Atemmanövern durch die Patienten, stets unter einem Monitoring aufgenommen. Das Protokoll bestand neben den herkömmlichen Sequenzen wie Cine-Sequenz, ödemsensitiver T2-Sequenz, EGE- und LGE-Sequenzen auch aus einem T1- und T2-Mapping.

Zur Bestimmung von Volumen und Funktion des linken Ventrikels wurden unter Verwendung einer SSFP-Sequenz Cine-CMR-Aufnahmen gewonnen. Dabei kamen folgende Parameter zum Einsatz: Voxelgröße  $1,36 \times 1,36 \times 6 \text{ mm}^3$ , Echozeit = 1,67 ms, Repetitionszeit= 3,34 ms, Pulswinkel=  $60^\circ$ , Parallele Aufzeichnungstechnik= Sensitivity-Encoded (SENSE).

Zur Ödemfassung wurden T2-gewichtete Black-Blood CMR Aufnahmen unter Verwendung einer fettsupprimierenden dreifachen Inversions-Recovery Turbo-Spin-Echo-Sequenz (Voxelgröße  $1,36 \times 1,36 \times 10 \text{ mm}^3$ , Echozeit= 90 ms, 25 Echos, Repetitionszeit= 1600 ms, Pulswinkel=  $90^\circ$ ) auf enddiastolischen LV-Kurzachsen durchgeführt.

Die Durchführung des EGE-CMR wurde mittels T1-gewichteten Spin-Echo-Sequenzen enddiastolisch vor und kurz nach Kontrastmittelgabe mit folgenden Parametern vorgenommen: Voxelgröße  $1,33 \times 1,3 \times 10 \text{ mm}^3$ , Echozeit= 20 ms, Repetitionszeit= 800 ms. Dabei wurde eine Dosis von 0,075 mmol/kg Gadobenate Dimeglumine mit einer Flussrate von 2,5ml/s injiziert.

Die phasensensitive LGE Aufnahmen wurden auf enddiastolischen Kurzachsen mittels IR-Sequenzen bei einer Voxelgröße von  $0,94 \times 0,94 \times 8 \text{ mm}^3$ , einer Echozeit von 2,53 ms, einer Repetitionszeit von 5,21 ms und einem Pulswinkel von  $15^\circ$  durchgeführt. Das T1-Mapping wurde unter Verwendung einer MOLLI -Sequenz mit einem „3 (3) 5“ Schema auf drei repräsentativen Kurzachsen vor und 15 Minuten nach der Kontrastmittelgabe durchgeführt. Dabei wurden folgende Parameter verwendet: Voxelgröße  $1,19 \times 1,19 \times 10 \text{ mm}^3$ , Echozeit= 1,59 ms, Repetitionszeit 3,17 ms, Pulswinkel=  $35^\circ$ , SENSE-Faktor= 2, lineare Phasenentschlüsselung, 10 Anlaufzyklen, effektive Inversionszeit zwischen 188 und 3383 ms.

Das T2-Mapping wurde unter Verwendung einer Gradienten- (Echo-Planar-Bildgebung) und Spin-Echo Multi-Echo Sequenz (GraSE) vor Kontrastmittelgabe bei freier Atmung auf drei repräsentativen enddiastolischen LV-Kurzachsen mit einer Voxelgröße von  $1,05 \times 1,05 \times 10 \text{ mm}^3$ , 9 Echos mit einer effektiven Echozeit zwischen 12,5 und 62,4 ms, einer Repetitionszeit von 1600 ms und Navigator-Gating durchgeführt.

### 3.2.2 Datenanalyse

Die Standard-CMR Daten wurden unter Verwendung der cmr42 Software (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Kanada) analysiert. Über die Cine-CMR ermittelten enddiastolisch und –systolischen Volumina des linken Ventrikels wurde das linksventrikuläre Schlagvolumen sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion berechnet.

Anhand der T2-gewichteten STIR- Aufnahmen wurde zur Beurteilung der globalen, myokardialen Inflammation die T2-SI-Ratio bestimmt. Dabei wurde die Signalintensität (SI) des Myokards mit der SI der Skelettmuskulatur ins Verhältnis gesetzt. (Abdel-Aty et al. 2005) Zur Bestimmung des EGE wurde die myokardiale SI im Vergleich zur Skelettmuskulatur vor und nach Kontrastmittelgabe in T1-gewichteten SE Aufnahmen gemessen. (Friedrich et al. 2009) Eine SI-Ratio  $> 1,9$  zwischen Myokard und Skelettmuskulatur definierte ein myokardiales Ödem. (Abdel-Aty et al. 2005)

Zum einen wurde das Vorliegen und das Muster nicht-ischämischer LGE Läsionen qualitativ durch zwei erfahrene Untersucher beurteilt. Zum anderen wurde die LGE-Masse quantitativ durch eine SI-Schwelle von dreifacher Standardabweichung im Vergleich zu normal erscheinendem Referenzmyokard berechnet. (Schulz-Menger et al. 2013)

Zur Erstellung von T1- und T2-Karten wurden Plug-Ins für die OsiriX-Software (Pixmeo, Bernex, Schweiz) eingesetzt. So konnten Mittelwerte der globalen T2-, prä- und postkontrast T1- und der ECV-Werte ermittelt werden. Hierfür wurden jeweils drei Kurzachsenaufnahmen benutzt. Es wurden manuell endo- und epikardiale Konturen eingezeichnet und auf mögliche Bewegungsartefakte korrigiert.

Zur Abschätzung des globalen myokardialen ECV wurden die T1-Werte sowohl im Myokard als auch im Blutpool auf nativen und post-kontrast T1-Karten gemessen. Zur Berechnung des ECV wurde folgende Gleichung eingesetzt: (Kellman et al. 2012)

$$ECV = (1 - \text{Hämatokrit}) * (AR1)_{\text{Myokard}} / (AR1)_{\text{Blutpool}}$$

Dabei ist R1 definiert als  $1/T1$  und A als Differenz zwischen prä- und spät post-contrast R1-Werte. (Kellman et al. 2012)

Der Hämatokrit wurde aus einer am Tag der CMR-Untersuchung entnommenen Blutprobe bestimmt.

Regionale T1-, T2- und ECV- Werte wurden im LGE-positiven Myokard der 36 LGE-positiven Patienten erfasst. Dafür wurde auf den LGE-Aufnahmen manuell eine „region-of-interest“ (ROI) um die Läsion herum gezeichnet und dieser ROI in die entsprechenden T1-, T2- und ECV- Karten übertragen.

### 3.3 Verlaufskontrolle

Etwa 12 Monate nach Einschluss in die Studie erfolgte bei allen, von der Studie nicht ausgeschlossenen Patienten eine Verlaufskontrolle. Neben einer Blutentnahme, Echokardiographie und CMR kamen auch standardisierte Fragebögen zum Einsatz. Darin wurden unter anderem speziell Fragen zur Herzinsuffizienz, stationäre Aufenthalte, Implantation von Defibrillatoren und Herztransplantation eruiert.

Der Fragebogen zur Verlaufskontrolle enthielt folgende Fragen:

1. Wurde bei Ihnen die Diagnose einer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) gestellt?
2. Besteht bei Ihnen Luftnot unter körperlicher Belastung oder in Ruhe?
3. Mussten Sie seit der magnetresonanztomographische (MRT- ) Untersuchung des Herzens in einem Krankenhaus behandelt werden? a. Wenn ja, wie oft und aus welchem Grund?
4. Wurde Ihnen nach der MRT-Untersuchung im Verlauf ein sogenannter Defibrillator implantiert?
  - a. Wenn ja, kam es nach der Implantation zu Schockabgaben des Defibrillators?
5. Wurde bei Ihnen nach der Durchführung der MRT- Untersuchung eine Herztransplantation durchgeführt?

### 3.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte unter Verwendung von R für Windows, Version 3.3.0. (RStudio, Boston MA, USA), MedCalc für Windows, Version 13.3.3.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgien) und GraphPad Prism Version 5.00 für Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Kontinuierliche Parameter wurden als Median mit erstem und drittem Quartil (Q1-3) angegeben. Kategoriale Daten wurden als absolute Werte und Prozente angegeben. Mittels des nicht- $\square$ parametrischen Mann-Whitney--Test wurden die beiden Gruppen (BL und FU) miteinander verglichen. Desweiteren wurde die Performance der CMR- $\square$ Parameter zur Differenzierung akuter (N=48) von chronischen Stadien (N=21) der Myokarditis durch eine Receiver-operating characteristic (ROC) Analyse beurteilt. Mithilfe des Youden- $\square$ Index wurden optimale Cut-Off-Werte aus den ROC-Kurven generiert. Die Sensitivitäten, Spezifitäten und Genauigkeiten für diese Cut-Off-Werte wurden mit 95%- $\square$ Konfidenzintervallen angegeben. Über die De-Long-Methode wurden verschiedene AUCs verglichen. Die statistische Signifikanz wurde mit einem  $p < 0,05$  definiert.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenmerkmale

Das Patientenkollektiv aus 48 Patienten bestand überwiegend aus männlichen Patienten (n=34, 71%) und wies ein medianes Alter von 42 Jahren auf. Der mediane Kreatininwert lag bei 0,91 mg/dl. Die Patienten zeigten zwischen Auftreten der Symptome und Vorstellung in der Klinik ein medianes Zeitintervall von 6 Tagen. Zwischen Vorstellung und CMR lagen im Median 2 Tage. Die therapeutische Strategie und Medikation wurden unabhängig von der Teilnahme an der Studie ausgewählt und beinhalteten bei allen Patienten ACE-Hemmer, bzw. Sartane und/oder Betablocker. Bei drei Patienten wurde zusätzlich eine immunsuppressive Therapie angewandt.

Alle klinischen und CMR- Parameter werden in der Tabelle 1 zusammengefasst.

*Tabelle 1 Klinische und CMR-- Parameter der Patientenpopulation*

Parameter	Acute Phase (n=48)	Jahres-Verlaufskontrolle (n=21)	p-Wert (Mann-Whitney)
<b>NYHA-- Klasse</b>	2 (1-3)	1 (1-2)*	<b>0,0057</b>
<b>Herzfrequenz (bpm)</b>	74 (60-85)	64 (57-71) *	<b>0,0377</b>
<b>Troponin T (pg/mL)</b>	104 (20-412)	4 (2-10)*	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>NT-- proBNP (pg/mL)</b>	1099 (396-2542)	161 (40-439*)	<b>&lt; 0,0001</b>
LVEF (%)	52 (34-64)	60 (49-68)	0,0893
LVEDVi (mL/m <sup>2</sup> )	83 (71-112)	73 (67-94)	0,1462
LVESVi (mL/m <sup>2</sup> )	36 (28-67)	32 (25-41)	0,0886
LVSVi (mL/m <sup>2</sup> )	44 (35-51)	47 (38-54)	0,1169
LVEDMi (g/m <sup>2</sup> )	72 (61-96)	62 (49-68)	0,0055
<b>Global nT1 (ms)</b>	1113 (1085-1146)	1044 (1019-1072)*	<b>&lt; 0,0001</b>
Global pcT1 (ms)	551 (462-615)	505 (457-566)	0,1391
<b>Global ECV (%)</b>	30 (27-32)	27 (23-30)*	<b>0,0084</b>
<b>Global T2 (ms)</b>	62 (58-64)	55 (51-56)*	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Global T2w-- ratio</b>	2.5 (2.3-3.0)	2.1 (1.9-2.5)*	<b>0,0031</b>
gRE	4.4 (2.3-8.6)	3.6 (2.5-6.2)	0,4753
<b>LGE mass (g)</b>	6 (2.3-10.8)	2 (0-5)*	<b>0,0250</b>

nT1 in LGE (ms)	1196 (1144-1267)	1048 (1025-1089)*	< 0.0001
pcT1 in LGE (ms)	497 (428-555)	510 (440-524)	1,0000
ECV in LGE (%)	37 (32-43)	25 (25-34)*	0,0009
T2 in LGE (ms)	69 (64-78)	54 (50-56)*	< 0.0001
T2w-- ratio in LGE in LGE	3.3 (2.6-3.7)	2.4 (1.9-2.9)*	0,0009

Kontinuierliche Werte wurden als Median angegeben. ECV, Extrazellulärvolumen;; EDMi, enddiastolischer Masseindex;; EDVi, enddiastolischer Volumenindex;; EF, Ejektionsfraktion;; ESVi, endsystolischer Volumenindex;; nT1, natives myokardiales T1;; NT-- proBNP, N-- terminales pro-- B-- Typ-□Natriuretisches Peptid;; pcT1, Myokardiales T1 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe;; SVi, Schlagvolumenindex;; T2w--□Ratio, Signalintensitätsverhältnis von Myokard zu Skelettmuskel auf T2--□gewichteter CMR.

## 4.2 Klinische Merkmale

Zur Verlaufskontrolle äußerte keiner der Patienten rezidivierende Brustschmerzen und Dyspnoe bei leichter Belastung bzw. in Ruhe. Damit zeigten die Patienten zwischen Einschluss und Verlaufskontrolle einen signifikanten Unterschied in der NYHA--Klassifikation. Während diese bei Einschluss bei NYHA--Klasse 2 war, wiesen die Patienten mehrheitlich zur Verlaufskontrolle lediglich eine NYHA--Klasse 1 auf. Das in der akuten Phase mit 104 pg/mL signifikant erhöhte mediane Troponin-- T war zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle nach 12 Monaten normalisiert und lag bei 4 pg/mL. Auch das initial erhöhte mediane NT--□proBNP verringerte sich signifikant ( $p < 0,0001$ ). Die mediane LVEF zeigte eine Erhöhung von anfänglichen 52% auf 60%. Dieser Anstieg zeigte allerdings keine statistische Signifikanz ( $p = 0,0893$ ).

## 4.3 CMR-- Parameter

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die medianen globalen myokardialen nT1, T2 und ECV in der akuten Phase im Vergleich zur Verlaufskontrolle nach 12 Monaten signifikant erhöht waren. Dabei konnte ein Abfall der globalen nT1 von 1113 (1085-1146) ms auf 1044 (1019–1072) ms, der globalen T2 von 62 (58–64) ms auf 55 (51–56) ms und des globalen ECV von 30 (27–32) % auf 27 (23–30) % beobachtet werden.

Auch die medianen regionalen myokardialen nT1, T2 und ECV zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen akuter Phase und Verlaufskontrolle. So waren die regionale nT1 in der akuten Phase mit 1196 (1144–1267) ms signifikant höher als im FU mit 1048 (1025–1089) ms. Die regionale T2 war in der akuten Phase mit 69 (64–



78) ms signifikant höher als in der Verlaufskontrolle mit 54 (50–56) ms. Das regionale ECV verhielt sich in der akuten Phase mit 37 (32–43) % auch signifikant höher im Vergleich zur Verlaufskontrolle mit 25 (25–34) %.

In der LGE Masse und der globalen und regionalen T2w- $\rho$ Ratio waren ebenfalls signifikante Unterschiede zu erkennen. Sowohl die globalen und regionalen pcT1 als auch das *global relative enhancement* (gRE) zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Akutphase und Verlaufskontrolle.

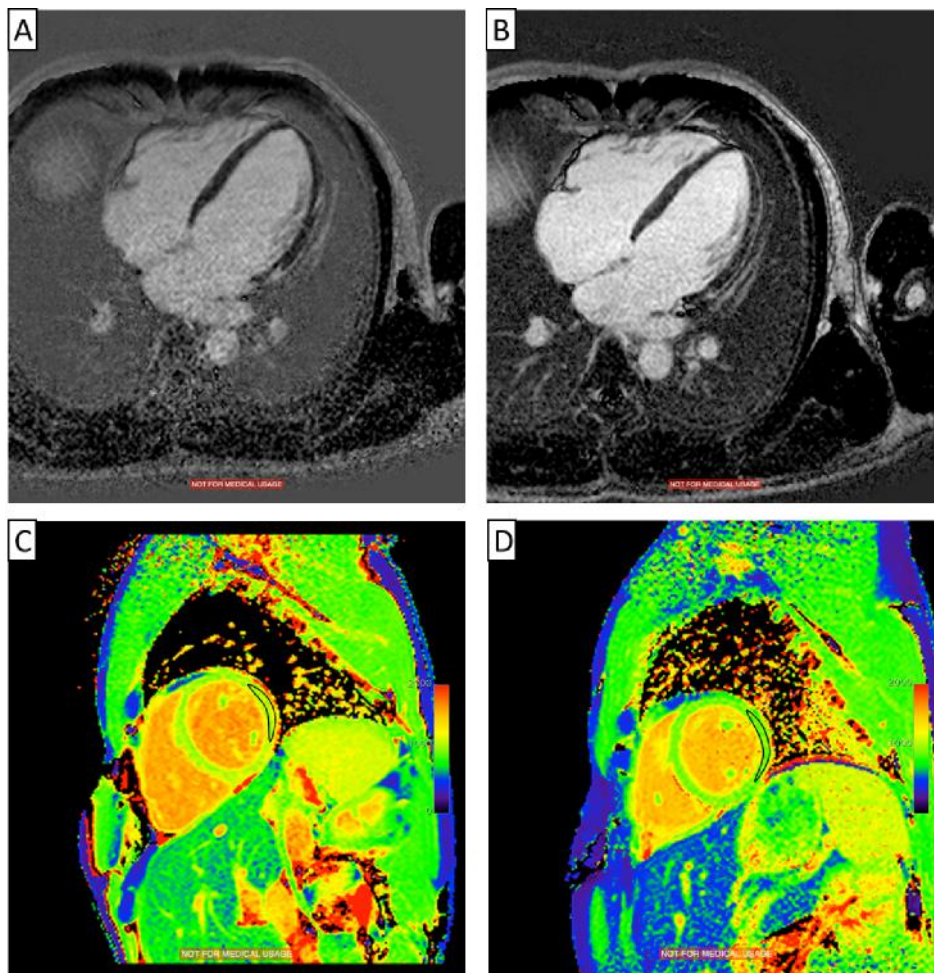


Abbildung 2 CMR- $\rho$ Bilder eines Patienten

LGE und native myokardiale T1 Zeit bei einem Patienten aus der Studienpopulation im akuten und chronischen Stadium. Die native myokardiale T1-Zeit in der lateral platzierten ROI lag im akuten Stadium bei 1134 +/- 111 ms und im chronischen Stadium bei 975 +/- 75 m

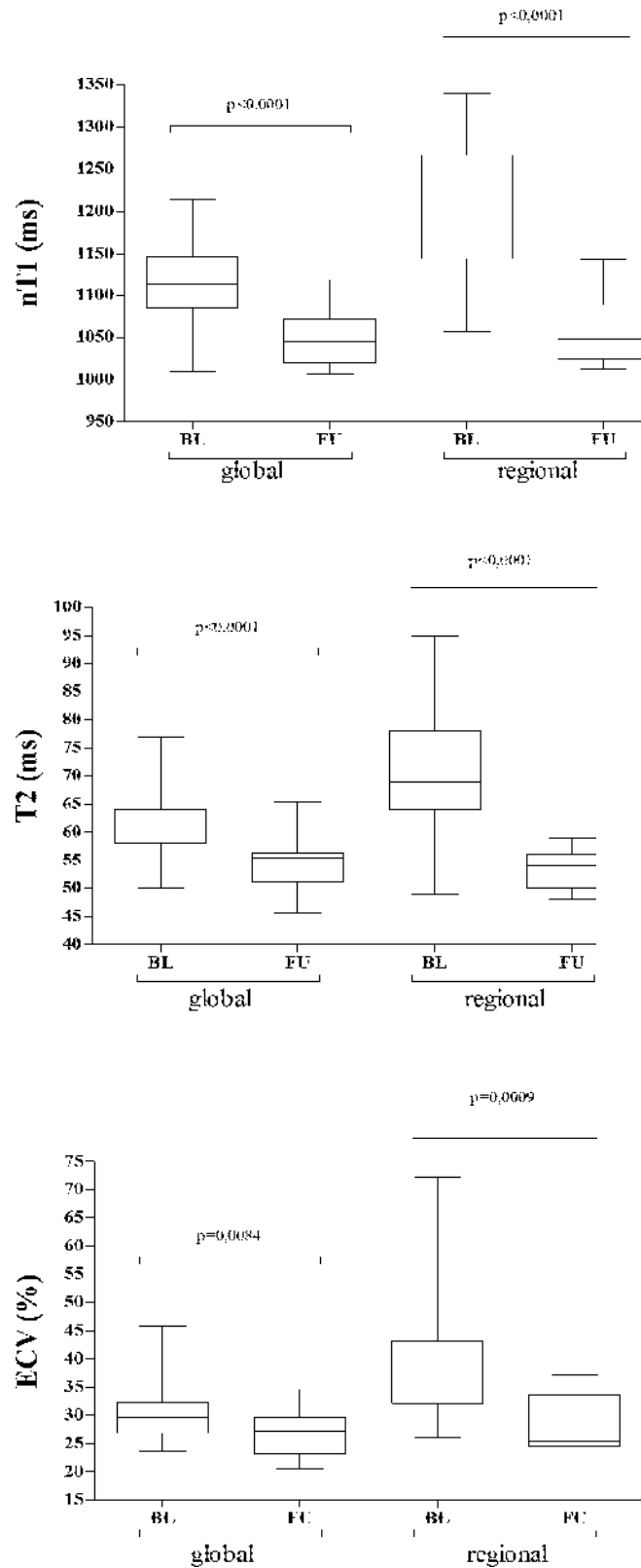


Abbildung 3 Unterschiede globaler und regionaler CMR Parameter.

Globale und regionale (in LGE positiven region of interest) myokardiale nT1 (oben), ECV (mitte) und T2 (unten) in der akuten Phase (BL) und in der Verlaufskontrolle (FU) nach 12 Monat

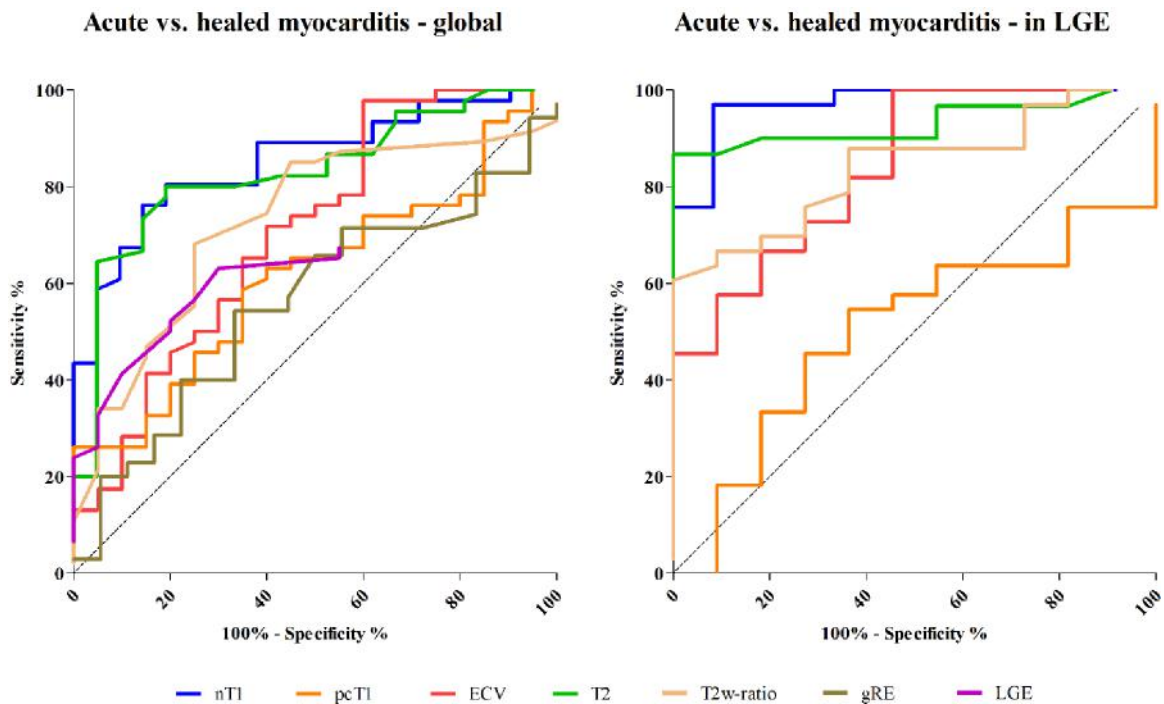


Abbildung 4 Akute versus ausgeheilte Myokarditis.

ROC Kurve der globalen myokardialen nT1, pcT1, ECV, T2, T2w-□Ratio, gRE und LGE Masse (links) und regionalen myokardialen nT1, pcT1, ECV, T2, T2w-□Ratio in LGE positivem Myokard (rechts) zur Differenzierung akuter von ausgeheilter Myokarditis.

Tabelle 2 Akute (BL) versus ausgeheilte (Jahres-Verlaufskontrolle) Myokarditis

Parameter (unit)	AUC (95 % CI)	Optimaler Cut-off	Sensitivität/Spezifität/Genauigkeit
Global nT1	0.85 (0.76 to 0.94)	> 1099 ms	59/95/70 %
Global pcT1	0.62 (0.48 to 0.75) * †	< 540 ms	57/65/59 %
Global ECV	0.71 (0.57 to 0.85)	> 28 %	57/70/60 %
Global T2	0.83 (0.73 to 0.93)	> 60 ms	64/95/74 %
T2w-- ratio	0.73 (0.60 to 0.86)	> 2.3	68/75/70 %
gRE	0.57 (0.41 to 0.73)* †	> 4.1	56/67/62 %
LGE mass	0.67 (0.55 to 0.80)	> 4 g/m <sup>2</sup>	53/80/60 %
nT1 in LGE	0.97 (0.93 to 1.02)	> 1108ms	97/92/97 %
pcT1 in LGE	0.50 (0.32 to 0.69) * †	< 506 ms	55/64/57 %
ECV in LGE	0.84 (0.71 to 0.97)*	> 33 %	68/82/71 %

T2 in LGE	0.93 (0.85 to 1.01)	> 59 ms	87/91/88	%
T2w-- ratio in LGE	0.83 (0.72 to 0.95)*	> 2.9	64/91/71	%

Sternchen (\*) zeigen einen signifikanten Unterschied in der AUC zwischen einem Parameter und globalem/regionalem nT1. Kreuzsymbole (†) geben einen signifikanten Unterschied in der AUC zwischen einem Parameter und globalem/regionalem T2. Die Signifikanz wurde unter Verwendung der De Long-Methode berechnet.

#### 4.4 Differenzierung akuter Myokarditis von ausgeheilter Myokarditis

Zur Differenzierung akuter von ausgeheilter Myokarditis eignen sich globale native T1 und T2 mit AUCs von 0,85 (95% Konfidenzintervall, 0,76-0,94) und 0,83 (95% Konfidenzintervall, 0,73-0,93). Als optimalen Cut-off Wert der globalen nativen T1 und T2 zur Identifizierung einer akuten Myokarditis wurden >1099 und >60 ms mit einer Sensitivität/ Spezifität/ Genauigkeit von 59/95/70 bzw. 64/95/74% festgestellt.

Das globale T2w-□Ratio zeigte mit einer AUC von 0,73 (95% Konfidenzintervall, 0,60--0,86) zwar eine nur ausreichende Leistung zur Unterscheidung akuter von ausgeheilten Krankheitsstadien, war im Vergleich zu den Mapping-Techniken diesen allerdings nicht signifikant unterlegen.

Regionale native T1 und T2 zeigten dagegen im LGE-□positiven Myokard ausgezeichnete AUCs mit 0,97 (95% Konfidenzintervall, 0,93-1,02) und 0,93 (95% Konfidenzintervall, 0,85- 1,01). Als optimale Cut-off-Werte von regionalen nativen T1 und T2 in LGE-□positivem Myokard zur Identifizierung akuter Myokarditis wurden >1108 und >59 ms mit einer Sensitivität/ Spezifität/ Genauigkeit von 97/92/97 bzw. 87/91/88% berechnet. Die regionale T2w-□Ratio zeigte im LGE-□positiven Myokard eine AUC mit 0,83 97 (95% Konfidenzintervall, 0,72-0,95) und war somit im Vergleich zum regionalen nT1 diesem signifikant unterlegen.

## 5 Diskussion

In dieser Studie wurden T1- und T2-Mapping CMR Techniken bei Patienten mit Myokarditis bezüglich der Möglichkeit einer Verlaufsbeurteilung und einer Differenzierung akuter Myokarditis von abheilender, chronisch nicht aktiver Myokarditis untersucht. Dabei zeigte sich, dass mit beginnender Genesung die myokardialen T1 und T2-Werte abnehmen und somit eine Verlaufsbeurteilung mittels T1- und T2-Mapping-Techniken möglich ist. Eine Unterscheidung von akut erkrankten und ausgeheilten Patienten ist durch das globale myokardiale T2 und das native T1 möglich. Im Gegensatz dazu zeigten weder klinische Merkmale, Lake-Louise-Parameter, globale myokardiale postkontrast-T1 noch ECV signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne aktiver Myokarditis.

### 5.1 Klinische Parameter

Die Myokarditis bietet ein breites Spektrum an klinischen Symptomen und Verlaufsformen. (Greulich et al. 2015) Diese können von vollständiger Heilung bis zum plötzlichen Herztod reichen. Die rechtzeitige und richtige Diagnostik ist daher sehr wichtig. (Greulich et al. 2015)

In der vorliegenden Studie hatten zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle keine der Patienten rezidivierende Brustschmerzen oder Dyspnoe (in Ruhe oder bei leichter Belastung) angegeben. Die medianen Troponin T- und NT-proBNP-Werte waren initial signifikant erhöht und normalisierten sich bis zur Verlaufskontrolle. Auch in der Herzfrequenz waren signifikante Unterschiede zu erkennen.

Echokardiographisch war die linksventrikuläre Funktion zwar initial niedriger als in der Verlaufskontrolle, es zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied.

### 5.2 Lake-Louise-Kriterien

Die konventionellen Lake-Louise-Parameter gehören zu den wichtigen CMR-Diagnosekriterien der Myokarditis. (Friedrich et al. 2009;; Hinojar et al. 2015) Dabei spielt das LGE eine zentrale Rolle. (Friedrich et al. 2009) Zagrosek et al. und Bohnen et al. konnten allerdings in ihren Arbeiten zeigen, dass dieses auch bei Patienten ohne anhaltende Myokardinflammation persistiert. (Bohnen et al. 2015;; Zagrosek et al. 2009)

In unserer Studienpopulation konnten wir in Zusammenhang mit einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion eine Abnahme der LGE-Masse nachweisen. LGE-Läsionen waren allerdings auch nach Wiederherstellung der linksventrikulären Funktion nachweisbar. Zum einen lässt sich daraus schließen, dass sich das LGE als Kriterium zur Unterscheidung erkrankter Patienten unabhängig vom Krankheitsstadium von gesunden Individuen eignet. Auf der anderen Seite zeigt diese Beobachtung aber auch, dass bei einem positiven LGE-Befund bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis weitere Informationen notwendig sind, um Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität schließen zu können.

Zagrosek et al. berichteten, dass über die T2w und das gRE eine Überwachung der Myokardverletzung in der CMR bei klinisch definierter Myokarditis möglich sei. (Zagrosek et al. 2009) Diese Beobachtung konnten wir in unsere Studie teilweise bestätigen. Mit Heilung der aktiven Myokarditis beobachteten wir eine Abnahme der T2w, allerdings keine des gRE. Zudem konnten beide Parameter nicht die Leistung der nativen T1 und T2 erreichen, um zwischen akutem und abgeheiltem, nicht aktivem Krankheitsstadium zu unterscheiden. Auch neuere Daten stimmen mit unseren Ergebnissen überein. So konnten Bohnen et al. und Lurz et al. in ihren Arbeiten auch nur eine geringe Assoziation der T2w und des gRE mit einer EMB-definierten Myokardentzündung zeigen. (Bohnen et al. 2015;; Lurz et al. 2016)

Lurz et. al untersuchten in einer Studie die diagnostische Leistungsfähigkeit der CMR im Vergleich zur EMB bei Patienten mit Verdacht auf akute und chronische Myokarditis. Dabei wurden 132 Patienten mit Verdacht auf eine akute oder chronische Myokarditis einer EMB und CMR, einschließlich T2w-, prä- und post-Kontrastmittel T1w- und LGE-Bildgebung, unterzogen. (Lurz et al. 2012) Die akute Myokarditis (n=70) definierte sich mit einer Symptombdauer von unter 14 Tagen und die chronische Myokarditis (n= 62) definierte sich mit einer Symptombdauer von über 14 Tagen. Bei zwei von drei positiven CMR-Kriterien wurde die Diagnose einer Myokarditis gestellt. Die beste diagnostische Leistung wurde bei Patienten mit Verdacht auf akute Myokarditis mit einer Sensitivität von 81%, Spezifität von 71% und Genauigkeit von 79% erzielt. Die diagnostische Leistung der CMR bei Verdacht auf chronische Myokarditis war dagegen nicht zufriedenstellend. So wird nahegelegt, dass die untersuchten CMR Techniken signifikant zur diagnostischen Abklärung bei Verdacht auf akute Myokarditis beitragen, bei einem Verdacht auf eine chronische Myokarditis allerdings nicht empfohlen werden können. (Lurz et al. 2012)

In Übereinstimmung mit Daten neuerer Studien, konnte in der vorliegenden Studie vor allem in der gRE- $\square$ Bildgebung keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne aktiver Myokarditis nachgewiesen werden. (Bohnen et al. 2015;; Lurz et al. 2012)

### 5.3 Myokardiales T1-Mapping

Das T1-Mapping zeigt eine ausgezeichnete diagnostische Leistung bei der Erkennung von Veränderungen in der Myokarditis. (Ferreira et al. 2013) Vor dem Einsatz von Kontrastmittel wird das native T1 (nT1) erfasst. Nach Applikation des Kontrastmittels dagegen wird das postkontrast T1 (pcT1) erfasst. (Messroghli et al. 2017)

#### 5.3.1 nT1-- Relaxationszeit

Hinojar et al. beschrieben in ihrer Arbeit eine Überlegenheit des nativen T1 im Vergleich zu T2w-- und LGE- $\square$ Bildern zur Bestimmung des Krankheitsstadiums bei klinisch definierter Myokarditis. (Hinojar et al. 2015) Dabei zeigten sie, dass die T1--Werte bei Patienten mit klinisch diagnostizierter Myokarditis signifikant erhöht waren. Außerdem beschrieben sie, dass die T1-Werte bei akuter Myokarditis im Vergleich zur ausgeheilten Myokarditis höher waren. Sie stellten einen stetigen Rückgang der T1--Werte vom akuten Stadium bis zur Rekonvaleszenz dar. Demnach eignet sich das T1 zur Differenzierung zwischen Gesundheit und Krankheit und zwischen akuter und ausgeheilten, chronisch nicht aktiver Myokarditis. (Hinojar et al. 2015) Eine akute Myokarditis kann demnach bei einem nativen T1, welches größer als 5 Standardabweichung (SD) über dem Mittelwert des normalen Bereichs liegt, diagnostiziert werden. (Hinojar et al. 2015) Eine Heilung definierten sie durch abnormales natives T1 ( $>2SD$ ) oder das Vorliegen eines LGE. (Hinojar et al. 2015) Auch Jeuthe et al. konnten in ihrer Arbeit eine Abnahme der nativen myokardialen T1-Zeit bei Myokarditis zeigen und deuteten diese Technik als geeignet zur Verlaufsbeurteilung. (Jeuthe et al. 2016) Dabei untersuchten sie im Tiermodell die autoimmune Myokarditis. Hierfür immunisierten sie Ratten an Tag 0 mit Schweine-Myokard- $\square$ Myosin und untersuchten sie an Tag 14, 21 und 35 mittels CMR. Diese Ergebnisse wurden mit pathologischen Befunden verglichen. (Jeuthe et al. 2016) Natives T1 spiegelte die histologischen Befunde wider, indem es an Tag 21, wie die entzündliche Phase, seinen Höhepunkt erreichte um bis Tag 35 wieder abzunehmen und somit den chronischen Prozess anzuzeigen. (Jeuthe et al. 2016)

Jedoch lassen einige Daten erkennen, dass das native T1 auch bei Myokardfibrose verändert ist (Bull et al. 2013) und somit den Einsatz dieser Technik als alleiniges Instrument zur Beurteilung einer akuten Myokardentzündung ungeeignet macht, zumindest bei 3 Tesla. (Lurz et al. 2016) Bohnen et al. und Von Knobelsdorff- Brenkenhoff et al. konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen aktiver und nicht-aktiver Myokarditis darstellen. (Bohnen et al. 2015;; Von Knobelsdorff- Brenkenhoff et al. 2017) Bohnen et al. untersuchten 31 Patienten mit neu aufgetretener Herzinsuffizienz, einer reduzierten linksventrikulären Funktion und einer klinisch vermuteten Myokarditis mittels EMB und CMR bei 1,5 Tesla. Dabei fanden sie ähnlich hohe native T1-Werte bei Patienten mit und ohne aktiver Myokarditis. (Bohnen et al. 2015) Die erhöhten nativen T1-Werte könnten für Ödeme und Nekrosen in der akuten Phase oder für eine Fibrose in der nicht-aktiven Phase sprechen. (Bohnen et al. 2015) Des Weiteren konnten sie in einer anderen Studie eine gute Fähigkeit zur Differenzierung zwischen erkrankten und gesunden Individuen unabhängig vom Stadium der Erkrankung darstellen. (Radunski et al. 2014) Die Ergebnisse der absoluten T1-Werte von Bohnen et al. stimmten mit unseren nicht überein. Ein Grund hierfür könnten die unterschiedlichen Patientenpopulationen sein. Während Bohnen et al. hauptsächlich Patienten vom Kardiomyopathie-□Typ untersuchten, waren in unserer Patientenpopulation überwiegend Patienten vom Infarkt-Typ vertreten.

Von Knobelsdorff- Brenkenhoff et al., die in ihrer Arbeit Patienten in der akuten Phase und im Verlauf untersuchten, konnten in der Verlaufskontrolle nach 6 Monaten zwar einen leichten Rückgang der nativen T1-Werte zeigen, im Vergleich zur Kontrollgruppe war dieser allerdings weiterhin erhöht. Den Rückgang erklärten sie als Zeichen einer möglichen Auflösung des Myokardödems. Da das in der akuten Phase erhöhte native T1, welches zwischen erkrankt und gesund differenzieren kann, im Verlauf weiterhin erhöht war, dient es somit auch als Marker für irreversible Myokardverletzung. (Von Knobelsdorff- Brenkenhoff et al. 2017) Laut von Knobelsdorff- Brenkenhoff et al. kann es allerdings nicht zwischen akuter und abgeheilter Myokarditis unterscheiden. (Von Knobelsdorff- Brenkenhoff et al. 2017) Im Gegensatz zur vorliegenden Studie hatten Von Knobelsdorff- Brenkenhoff et al. die letzte Verlaufskontrolle schon nach 6 Monaten durchgeführt.

Auch Lurz et al. beschrieben das native T1 als ungeeignet zur Differenzierung zwischen akuter und chronischer Myokarditis. Auch wenn das native T1, ähnlich wie das ECV durch signifikante Erhöhung in der akuten Phase als Ausdruck von Ödemen



und Hyperämie erkrankte Patienten von gesunden Individuen unterscheidet, differenziert es als gleichzeitiger Marker der Myokardfibrose keine inflammatorischen von nicht-inflammatorischen Formen. (Lurz et al. 2016)

Nichtsdestotrotz konnten wir in unserer Studie eine Normalisierung des myokardialen T1 bei 1,5 Tesla mit Heilung der Myokarditis, auch bei LGE-positivem, vernarbtem Gewebe, unabhängig vom klinischen Subtyp beobachten. Vor allem zeigte das regionale native T1 nahezu perfekte Ergebnisse zwischen akuter und abgeheilter, chronisch nicht aktiver Myokarditis. Somit zeigte unsere Arbeit in Übereinstimmung mit denen von Hinojar et al. und Jeuthe et al., dass erhöhte T1-Werte mehr für eine akute Genese als einen chronischen Prozess sprechen. (Hinojar et al. 2015;; Jeuthe et al. 2016)

### 5.3.2 pcT1-Relaxationzeit

Jeuthe et al. beurteilten im Tiermodell neben dem nativem T1 auch das pcT1. Auch pcT1-Werte spiegelten wie die nT1-Werte den Krankheitsverlauf wider und verliefen umgekehrt proportional zu den nT1 Werten. (Jeuthe et al. 2016) An Tag 21 erreichten sie ihren Tiefpunkt, bevor sie bis Tag 35 wieder anstiegen. Somit kennzeichnen sie die chronische Phase. (Jeuthe et al. 2016) Allerdings ist zu beachten, dass bei der angegebenen Studie eine autoimmune Myokarditis untersucht wurde und die Übertragbarkeit auf virale Myokarditiden, welche den Großteil der humanen Myokarditiden ausmacht, kontrolliert werden muss. (Jeuthe et al. 2016)

Von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass das pcT1 bei akut erkrankten Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant reduziert war, was als Zeichen eines Kapillarverlustes oder einer Hyperämie angesehen werden kann. Damit zeigt der pcT1-Parameter eine gute diagnostische Leistung. (Von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. 2017) Auch wenn der Wert in den Verlaufskontrollen anstieg, war er nicht mit der Kontrollgruppe vergleichbar. Somit ist die pcT1-Zeit nicht geeignet um akute Myokarditiden von abgeheilten Myokarditiden zu differenzieren. (Von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. 2017)

In der vorliegenden Studie konnten sowohl im globalen als auch im regionalen myokardialen pcT1 keine signifikanten Unterschiede zwischen akuter und abgeheilter Myokarditis nachgewiesen werden. Auch wenn ein Anstieg des pcT1 im LGE-positiven Myokard zu beobachten war, war dieser für eine statistische Signifikanz nicht ausreichend. Durch den Einsatz von Kontrastmittel sind pcT1-Werte von der

Dosierung des Kontrastmittels, der Nierenfunktion und dem Herzzeitvolumen abhängig. (Von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. 2017) Folglich ist der pcT1-Parameter zur Beurteilung der Krankheitsaktivität nicht zu empfehlen.

#### 5.4 Extrazellulärvolumen

Eine Ausdehnung des ECV kann durch Ödeme, Entzündungen sowie Nekrosen und Fibrosen bedingt sein. (Kellman et al. 2012)

Das ECV enthält Informationen über native und post-kontrastmittel T1-Werte, welche diese Technik für akute, aber auch eher chronische, post-inflammatorische myokardiale Gewebsveränderungen wie Myokardfibrosen sensitiv machen. (aus dem Siepen et al. 2015) Diese Eigenschaft macht das ECV zu einem wichtigen Werkzeug, um erkrankte Patienten von gesunden Individuen zu unterscheiden. (Radunski et al. 2014) Hierfür eignet sich vor allem die von Radunski et al veröffentlichte Kombination aus LGE- und ECV-Werte, welche sich als hervorragendes Diskriminationsmerkmal herausstellte. (Radunski et al. 2014)

Radunski et al. untersuchten 104 Patienten mit Myokarditis mittels CMR. Die Untersuchung wurde zwei Wochen nach Auftreten einer Herzinsuffizienz oder akuter Brustschmerzen durchgeführt. Das Standard-CMR-Protokoll wurde um T1- und T2-Mapping Techniken ergänzt. (Radunski et al. 2014) Dabei konnten Radunski et al. im Wesentlichen darstellen, dass das ECV zusammen mit einer LGE Bildgebung die diagnostische Genauigkeit der CMR im Vergleich zu den Standard-Lake-Louise-Kriterien signifikant verbessert. Die diagnostische Genauigkeit stieg auf 90%. Dabei wurde die Anwesenheit von LGE oder ein erhöhtes globales myokardiales ECV über 27% als positives Kriterium angegeben. Die diagnostische Genauigkeit der Standard-Lake-Louise-Kriterien lag bei 79 %. Die Kombination der LGE und ECV Kriterien war allen andern Parametern in der diagnostischen Genauigkeit überlegen. (Radunski et al. 2014) Mit diesem Ansatz wurden mehr Patienten mit diffuser Myokardbeteiligung erfasst, als mit Hilfe der Standard-Kriterien erfasst worden wären. (Radunski et al. 2014)

Ein wichtiger Vorteil der ECV Bildgebung gegenüber CMR-Standardtechniken ist die Fähigkeit, diffuse Myokardverletzungen unabhängig von Referenzgewebe zu beurteilen. (Mahrholdt et al. 2006;; Radunski et al. 2014)

Von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. dagegen konnten zwar eine ECV-Erhöhung bei akuter Myokarditis nachweisen, diese war allerdings statistisch nicht signifikant. Die

Erhöhung hielt auch während der Verlaufskontrollen an. (Von Knobelsdorff-  
- Brenkenhoff et al. 2017) Auch wenn Von Knobelsdorff- Brenkenhoff et al.  
verschiedene Gründe für das Fehlen der Signifikanz aufzeigen können, wird das ECV  
den anderen Parametern gegenüber nicht als überlegen angesehen. (Von  
Knobelsdorff- Brenkenhoff et al. 2017)

Nichtsdestotrotz unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Studie durch die in  
der akuten Phase erhöhten Werte das hohe Potenzial der Kombination aus LGE und  
ECV, eine Differenzierung zwischen erkrankt und gesund zu erzielen. Damit wäre in  
allen Krankheitsstadien eine Unterscheidung zwischen „krank“ und „gesund“ mittels  
LGE/ECV möglich. Allerdings scheint das ECV im Vergleich zum nativen T1 oder T2  
auf akute myokardiale Entzündung weniger empfindlich zu sein. (Bohnen et al. 2015;;  
Luetkens et al. 2015). Auch wenn wir mit Heilung der Myokarditis eine Abnahme der  
ECV-□Werte beobachten konnten, waren diese im Vergleich zu anderen  
diagnostischen Mittel weniger gut geeignet, um zwischen akut erkrankten und  
ausgeheilten Patienten zu unterscheiden. Dennoch lässt sich abschließend sagen,  
dass das ECV, vor allem in Kombination mit dem LGE, sich hervorragend zur  
Unterscheidung von gesunden und erkrankten Patienten, unabhängig vom  
Krankheitsstadium, eignet. Damit erfüllt es ein wichtiges diagnostisches Ziel, auch  
wenn dabei eine Beurteilung des Krankheitsstadiums nicht möglich ist. (Bohnen et al.  
2015;; Radunski et al. 2014) Unterstützt werden unsere Ergebnisse von Lurz et al.,  
welche von ähnlichen Befunden berichtet haben. Sie konnten für das ECV eine gute  
diagnostische Leistung nachweisen, womit eine Unterscheidung zwischen erkrankter  
und gesunder Probanden möglich war. Zur Differenzierung inflammatorischer von  
nicht inflammatorischer Prozesse trug das ECV zu den Lake-Louise-Kriterien  
allerdings nicht signifikant bei. (Lurz et al. 2016)

Dementsprechend müssten zur Differenzierung der akuten Myokarditis von einer  
chronischen Verlaufsform andere Parameter herangezogen werden.

## 5.5 Myokardiales T2-Mapping

Es existieren einige Studien zur Fähigkeit des myokardialen T2, aktive Inflammationen bei  
Myokarditis zu beurteilen. (Bohnen et al. 2015;; Lurz et al. 2016;; Thavendiranathan et al.  
2012). Von Knobelsdorff- Brenkenhoff et al. untersuchten in ihrer Studie 18 Patienten mit  
der klinischen Diagnose einer akuten Myokarditis. Diese wurden im Schnitt 7 Tage nach  
Symptombeginn, nach 5 Wochen und nach 6 Monaten einer CMR

bei 1,5 Tesla unterzogen. Die Studienkohorte wurde mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Das CMR Protokoll enthielt neben T2w- und LGE-Techniken auch die ECV-, T1- und T2-Mapping Techniken. (Von Knobelsdorff- Brenkenhoff et al. 2017) Sie konnten aufweisen, dass die globale T2-Zeiten der Studienkohorte zum Zeitpunkt des Einschlusses im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher waren. Im Verlauf konnten sie einen Rückgang der T2-Zeiten beobachten, bis sie sich nach 6 Monaten normalisierten und sich statistisch von denen der Kontrollgruppe nicht unterschieden. So stellten sie dar, dass T2-Mapping Techniken die Unterscheidung zwischen akuter und abgeheilter Myokarditis ermöglichen. Vor allem stellten sie den Vorteil der T2-Mapping Technik gegenüber der T2w dar, unabhängig von Skelettmuskulatur als Referenzwert, die während einer Myokarditis am Entzündungsprozess beteiligt sein kann, bestimmt werden zu können. (Von Knobelsdorff- Brenkenhoff et al. 2017)

Luetkens et al. stellten in ihrer Arbeit die Fähigkeit der T2-Mapping Technik dar, akute Myokarditis von subakuten/chronischen Phasen zu unterscheiden. (Luetkens, Homs, Sprinkart, et al. 2016)

In einer weiteren Arbeit untersuchten Luetkens et al. 24 Patienten mit Verdacht auf Myokarditis in der akuten Phase und im Verlauf mittels CMR. Die Studienkohorte wurde mit einer Kontrollgruppe verglichen. Das CMR Protokoll enthielt die Standard-Lake-Louise-Techniken, sowie das ECV und die T1- und T2-Mapping-Techniken. (Luetkens, Homs, Dabir, et al. 2016) Sie konnten für alle CMR-Parameter eine signifikante, kontinuierliche Abnahme im Verlauf aufweisen. Dabei konnten sie beobachten, dass die T1- und T2-Mapping Techniken die einzigen Parameter waren, die auch in den Verlaufskontrollen sich von der Kontrollgruppe signifikant unterschieden. Daraus wird geschlossen, dass sich Mapping Techniken insbesondere zur Differenzierung verschiedener Krankheitsstadien eignen. (Luetkens, Homs, Dabir, et al. 2016) Insbesondere eignet sich das myokardiale T2-Mapping mit einer Sensitivität von 70% und einer Spezifität von 67 % zur Diagnose einer anhaltenden Inflammation in den Verlaufskontrollen. (Luetkens, Homs, Dabir, et al. 2016)

Bohnen et al. berichteten in ihrer Studie, dass das globale myokardiale T2 der einzige Parameter ist, der einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne aktiver Myokarditis vom „Kardiomyopathie-Typ“ aufweist. (Bohnen et al. 2015) Dabei konnten sie für ein  $T2 > 59$  ms eine hohe Sensitivität aufzeigen. Aus der ausgezeichneten Sensitivität und dem hohen negativ prädiktiven Wert lässt sich

schließen, dass die Wahrscheinlichkeit einer aktiven Myokarditis in der EMB bei Patienten mit globaler myokardiale T2 < 60 ms gering ist. (Bohnen et al. 2015)

Ähnlich wie Bohnen et al., haben auch Lurz et al. in ihrer Arbeit vor allem das T2-Mapping mit chronischen Verlaufsformen in Verbindung gebracht. (Lurz et al. 2016) Dabei konnten sie in ihrer Studie, in der sie die CMR mit biventrikulären EMB bei Patienten mit akuter und chronischer Myokarditis verglichen haben, zeigen, dass die T2-Zeit der einzige Parameter ist, der bei einer chronischen Myokarditis eine zuverlässig diagnostische Leistung aufweist. Dabei handelte es sich bei der Studienpopulation überwiegend um Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion und weniger um infarktähnliche Formen. (Lurz et al. 2016) Sie begründeten vor allem die Leistungsfähigkeit des T2-Mapping mit der Annahme, dass T2 zuverlässig Ödeme detektiert und weniger anfällig für eine Fibrose ist. (Lurz et al. 2016)

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten diese These bestätigen. Wir konnten beobachten, dass sich das regionale, myokardiale T2 mit Heilung der Myokarditis normalisierte. Daraus lässt sich schließen, dass sich das T2 hervorragend zur Differenzierung akuter von abgeheilten, chronisch nicht aktiver Myokarditis eignet. Auch in LGE-positivem Myokard konnte mittels T2 ausgezeichnet zwischen akut und abgeheilten Myokarditis unterschieden werden. Unsere optimalen diagnostischen Cut-offs waren denen anderer Studien, die bei 1,5 Tesla durchgeführt wurden sehr ähnlich. (Bohnen et al. 2015;; Lurz et al. 2016) Dies unterstreicht die Übertragbarkeit unserer Cut-off Werte bei Myokarditis.

Unterstützt wird unser Ergebnis zum einen durch die These, dass das T2 im Vergleich zu T1-basierten Techniken enger mit dem Wassergehalt des freien Gewebes korreliert und somit prinzipiell in der Beurteilung bei Verdacht auf Myokardinfektionen diesen überlegen ist. (Bohnen et al. 2017;; Higgins et al. 1983) Darüber hinaus wiesen Patienten mit einer aktiven Myokarditis unserer Studie im Vergleich zu Patienten mit aktiver Myokarditis anderer Studien ähnliche globale myokardiale T2 Werte. Bohnen et al. und Thavendiranathan et al. veröffentlichten ähnliche Ergebnisse. (Bohnen et al. 2017;; Thavendiranathan et al. 2012) Damit wird die Plausibilität unseres Cutoff-Wertes durch ähnliche Cutoff-Werte in den Studien von Bohnen et al. und Thavendiranathan et al. gestützt. (Bohnen et al. 2017;; Thavendiranathan et al. 2012)

## 5.6 Klinischer Ausblick

Durch die aktuelle Studienlage gewinnen die Mapping-Techniken in der Diagnostik der Myokarditis einen fortlaufend größer werdenden Stellenwert und sind mittlerweile in den aktualisierten „Lake-Louise-Kriterien“ verankert. (Ferreira et al. 2018)

Natives T1 und T2 zeigen vor allem großes Potenzial in der klinischen Anwendung zur Identifizierung von erkrankten Patienten im akuten Stadium der Myokarditis und zur Überwachung der Krankheitsaktivität. Dabei ist der Einsatz eines Kontrastmittels nicht notwendig. Dies bietet den Vorteil auch niereninsuffiziente Patienten verlässlich zu untersuchen.

Da die Bestimmung der T1- und T2- Relaxationszeit unabhängig von einer direkten Darstellung inflammatorischen Myokards oder von Signalintensitäten eines Referenzgewebes ist, sind sie vor allem zum Nachweis diffuser myokardialer Inflammation einsetzbar. (Ferreira et al. 2013;; Luetkens, Homs, Dabir, et al. 2016) Aus unseren Ergebnissen sind keine klaren Präferenzen für natives myokardiales T1 oder T2 ersichtlich. Es müssen für alle klinischen Szenarien CMR-Protokolle individuell erstellt und in die klinische Anwendung etabliert werden. Bei der Fragestellung zur Krankheitsaktivität der Myokarditis scheinen kontrastmittelfreie T1- und T2-Mapping-Techniken ausreichend zu sein. Wohin gegen zur Unterscheidung von erkrankten Patienten und strukturell gesunden Individuen unabhängig vom Krankheitsstadium der Einsatz von Kontrastmittel, trotz seiner potentiellen Nebenwirkungen notwendig sein kann. (Ramalho et al. 2016)

## 5.7 Limitationen

Die durchgeführte Studie unterliegt bestimmten Limitationen. Die niedrige Anzahl der eingeschlossenen Patienten und die niedrige Rate an Verlaufskontrollen stellen eine Einschränkung dar. Nach Anwendung unserer strengen Definition reduzierte sich die Patientenzahl von anfänglichen 73 auf 48. Die Ablehnung der Verlaufskontrolle mancher Patienten und der unumgängliche Ausschluss von Patienten, die einer ICD- oder LVAD-Implantation unterzogen wurden, führten zur niedrigen Rate an Verlaufskontrollen. Außerdem wurden dadurch Patienten mit schlechterem Ergebnis ausselektiert und nicht mittels CMR erfasst, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Kollektive eingeschränkt wird.

Unsere Definition basierte auf klinischen und labortechnischen Parametern. Wenn keine klinischen Indikationen zu Myokardbiopsien vorlagen, wurden diese aus

ethischen Gründen nicht vorgenommen. Somit wurden die CMR Parameter nicht bei allen Patienten im Akutstadium und bei keinem Patienten zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle durch Biopsien überprüft. Dadurch können wir eine persistierende myokardiale Inflammation nicht sicher ausschließen. Allerdings lassen Rückgang der Symptome, eine normale systolische und diastolische LV-Funktion und normalisierte Biomarker insgesamt von einem ausgeheilten Zustand unserer Patientenpopulation ausgehen.

Desweiteren wurden mildere Verlaufsformen durch die Anwendung unserer strikten Definition womöglich vernachlässigt. Dadurch sind die Ergebnisse und Auslegungen dieser Studie nur auf unsere spezielle Patientenpopulation anwendbar.

Zur Etablierung dieser Techniken zur Diagnosestellung einer Myokarditis im klinischen Alltag, müssten vorher multizentrische Studien mit ausreichend großer Probandenzahl durchgeführt und die CMR-□Befunde mit Kontrollbiopsien validiert werden.

Die Erfassung eines prognostischen Wertes der quantitativen CMR-□Gewebscharakterisierung bei Myokarditis war mit Hilfe der vorliegenden Studie nicht möglich. Hierfür sind große multizentrische Studien, die auch Patienten mit ungünstigem Krankheitsverlauf berücksichtigen nötig.

Zuletzt ist zu erwähnen, dass in der vorliegenden Studie, in der das 3(3)5 Schema angewandt wurde, höhere Normalwerte für natives myokardiales T1 erfasst wurden als in andern MOLLI insbesondere shMOLLI-□Sequenzen wie von Luetkens et al. (Luetkens et al. n.d.; Luetkens, Homsj, Sprinkart, et al. 2016), Hinojar et al. (Hinojar et al. 2015) und Ferreira et al. (Ferreira et al. 2013) durchgeführt. Allerdings konnten Lurz et al., die in ihrer Studie auch ein 3(3)5 Schema angewandt haben, von vergleichbaren Normalwerten und Veränderungen des nativen myokardialen T1 Wertes berichten. (Lurz et al. 2016)

Eine Vergleichbarkeit der Studien, könnte durch die Einleitung studienübergreifender standardisierter CMR-□Protokolle erleichtert werden. Standardisierte CMR-□Protokolle könnten somit zur Etablierung neuer Mapping Techniken erheblich beitragen.

## 6 Zusammenfassung

Die Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung, die vielfältige Ursachen haben kann. Durch das heterogene klinische Erscheinungsbild, ist eine Diagnosestellung schwierig. Die EMB stellt zur sicheren Diagnosestellung den Goldstandard dar. Eine persistierende Entzündung des Myokards kann schwerwiegende Folgen haben und zum Beispiel in einer dilatativen Kardiomyopathie enden. Die EMB unterliegt gewissen Limitationen, sodass diese nicht routinemäßige zur Sicherung einer Ausheilung eingesetzt werden kann. Dadurch rückt die Frage nach einer nicht-- invasiven Möglichkeit zur Differenzierung ausgeheilter, chronisch nicht aktiver Myokarditis von aktiver Inflammation mehr in den Vordergrund.

Ziel dieser Arbeit war es, den Jahresverlauf von Patienten mit Myokarditis und die Möglichkeit einer Differenzierung akuter Myokarditis von ausheilender, chronisch nicht aktiver Myokarditis mittels konventioneller CMR-□Techniken sowie neuer Mapping--Verfahren zu untersuchen.

Hierfür wurden 48 Patienten mit hochgradigem Verdacht auf akute Myokarditis in die Studie eingeschlossen. 21 dieser Patienten wurden nach zwölf Monaten u.a. mittels CMR erneut untersucht.

Es konnte beobachtet werden, dass in der akuten Phase die globalen myokardialen nT1, T2 und ECV (1113ms, 62ms und 30%) im Vergleich zur Verlaufskontrolle nach 12 Monaten (1044ms, 55 ms und 27%) signifikant erhöht waren.

Auch die regionalen myokardialen nT1, T2 und ECV zeigten ebenfalls einen signifikanten Unterschied. Hier konnte ein Abfall der nT1, T2 und ECV-- Werte von 1196ms / 69 ms/ 37% auf 1048 ms/54 ms / 25% beobachtet werden. Somit konnten die Mapping-Techniken eine Dynamik in der myokardialen Inflammation darstellen und eignen sich als Verlaufsparemeter.

Im Hinblick auf die Differenzierung akuter von ausgeheilter, nicht aktiver Myokarditis zeigten globale native T1 und T2 eine signifikant bessere Leistung als alle anderen globalen CMR-□Parameter. Regionale native T1 und T2 waren dagegen mit AUCs von 0,97 und 0,93 allen anderen CMR-□Parametern überlegen.

Hieraus kann geschlossen werden, dass die neuen Mapping-Techniken sich hervorragend zur Beurteilung des Krankheitsstadiums eignen, insbesondere ohne Einsatz von Kontrastmittel.



## 7 Abstract

Myocarditis is an inflammatory disease that can have a variety of causes. Making the diagnosis of myocarditis is difficult due to the heterogeneous clinical presentation. The gold standard for the definitive diagnosis is an EMB. Persistent myocardial inflammation can have severe consequences and can progress, for example, into dilated cardiomyopathy. The EMB has certain limitations so that it cannot be used routinely to assess healing. Thus the need for non-invasive tools to discriminate healed myocarditis from active inflammation is more in focus.

This study aimed to evaluate the course of myocarditis at 12 months FU and the ability to differentiate persistent myocarditis from healing myocarditis using conventional CMR techniques and new mapping methods.

Therefore, 48 patients with strictly defined acute myocarditis were included in the study. Twenty-one of these patients underwent CMR at 12-months FU.

Global myocardial nT1, T2, and ECV (1113 mms, 62 ms, and 30%) were significantly increased in the acute phase compared to the follow-up after 12 months (1044 ms, 55 ms, and 27%).

Regional myocardial nT1, T2 and ECV also showed a significant difference. There was a decrease in nT1, T2 and ECV values from 1196 ms / 69 ms / 37% to 1048 ms / 54 ms / 25%. Thus, the mapping techniques were able to represent dynamics in the myocardial inflammation and are suitable as course parameters.

Global native T1 and T2 performed significantly better than all other global CMR parameters concerning discriminating acute myocarditis from healed myocarditis. In contrast, regional native T1 and T2 were superior with AUCs of 0.97 and 0.93 compared to all other CMR parameters. It can be concluded the new mapping tools provide an excellent ability to assess the disease stage and discriminate acute myocarditis from healed myocarditis, especially without the need for contrast media.

## 8 Veröffentlichung

Unter meiner Co-Autorschaft wurden Anteile dieser Arbeit im European Heart Journal Cardiovascular Imaging im Juli 2017 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.

## **9 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Patientenpopulation im Verlauf der Studie .....	<b>34</b>
Abbildung 2 CMR-- Bilder eines Patienten .....	<b>41</b>
Abbildung 3 Unterschiede globaler und regionaler CMR Parameter. ....	<b>42</b>
Abbildung 4 Akute versus ausgeheilte Myokarditis. ....	<b>43</b>

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klinische und CMR-□Parameter der Patientenpopulation .....	39
Tabelle 2 Akute (BL) versus ausgeheilte (Jahres-Verlaufskontrolle) Myokarditis ....	43

## 11 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensine converting enzyme
AG	Arbeitsgesellschaft
AHA	American Heart Association
AUC	Area under the curve
AV	Atrioventrikulär
BICC	Betaferon in chronic viral cardiomyopathy
BL	Baseline
CAR	Coxsackie-- adenovirus Rezeptor
CK	Kreatininkinase
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
CRP	C-reaktives Protein
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECV	Extrazellulärvolumen
EDMi	Enddiastolischer Masseindex
EDVi	Enddiastolischer Volumenindex
EF	Ejektionsfraktion
EGE	Early gadolinium enhancement
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardiale Biopsie
ER	edema ratio/ Ödem-Ratio
ESC	European Society of Cardiology
ESVi	Endsystolischer Volumenindex
FU	Follow-Up
Gd-- DTPA	Gadolinium- $\square$ Diethylenetriaminepentacetat
gRE	Global relative enhancement;;
HHV	Humane Herpesvirus 6
HIV	Humanes Immundefizienz-- Virus
ICD	Interne Cardioverter Defibrillatror
IR	Inversions-Recovery
ISFC	International Society and Federation of Cardiology
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
LGE	Late gadolinium enhancement
LL	Look-Locker
LVAD	Linksventrikuläres Unterstützungssystem
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVOT	Left ventricular outflow tract/ linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVSV	Linksventrikuläres Schlagvolumen

MOLLI	Modifizierte Look-Locker-Inversion-Recovery
MRT	Magnetresonanztomographie
nT1	natives myokardiales T1
NT-proBNP	N-terminales pro-B-Typ-Natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
pcT1	Postkontrast T1-Mapping
PVB 19	Parvovirus B 19
ROC	Receiver-operating characteristic
ROI	Region-of-interest
SD	Standardabweichung
SE	Spin-Echo
SENSE	Sensitivity encoded
SI	Signalintensität
SSFP	Steady-State-Free-Precession
STIR	Short-tau-inversion-recovery
Svi	Schlagvolumenindex
T1w	T1-Wichtung
T2w	T2-Wichtung
TE	Echozeit
TLRs	Toll-like-Rezeptoren
TR	Repetitionszeit
u.a.	unter anderem
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

## 12 Literaturverzeichnis

- Abdel-Aty, Hassan 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): 1815–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.069>.
- Anzini, Marco et al. 2013. "Long-Term Evolution and Prognostic Stratification of Biopsy-Proven Active Myocarditis." *Circulation* 128(22): 2384–94.
- Aquaro, Giovanni Donato et al. 2019. "Prognostic Value of Repeating Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Acute Myocarditis." *Journal of the American College of Cardiology* 74(20): 2439–48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1061>.
- 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." *European Heart Journal -- Cardiovascular Imaging* 16(2): 210–16. <https://academic.oup.com/ehjcmaging/article-lookup/doi/10.1093/ehjci/jeu183> (September 10, 2018).
- 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." *European Heart Journal* 30(23): 2869–79. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehp328> (July 25, 2018).
- Baeßler, B. et al. 2016. "Modern Imaging of Myocarditis: Possibilities and Challenges." *RöFo -- Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 188(10): 915–25. <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-108342> (September 29, 2016).
- Barton, Michelle et al. 2008. "Eosinophilic Myocarditis Temporally Associated With Conjugate Meningococcal C and Hepatitis B Vaccines in Children." *The Pediatric Infectious Disease Journal* 27(9): 831–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18664932> (July 24, 2018).
- Blauwet, Lori A, and Leslie T Cooper. 2010. "Myocarditis." *Progress in cardiovascular diseases* 52(4): 274–88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20109598> (June 12, 2018).
- Bogaert, Jan, Andre J. Duerinckx, and Frank E. Rademakers. 1999. *Magnetic Resonance of the Heart and Great Vessels : Clinical Applications*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- 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." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 8(6): e003073–e003073. <http://circimaging.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCIMAGING.114.003073> (July 17, 2016).
- . 2017. "Tissue Characterization by T1 and T2 Mapping Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging to Monitor Myocardial Inflammation in Healing Myocarditis." *European Heart Journal -- Cardiovascular Imaging* 18(7): 744–51. <http://academic.oup.com/ehjcmaging/article/18/7/744/3064186> (August 7, 2018).
- Bull, Sacha et al. 2013. "Human Non-Contrast T1 Values and Correlation with Histology in Diffuse Fibrosis." *Heart (British Cardiac Society)* 99(13): 932–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23349348> (September 8, 2018).
- Caforio, Alida L P et al. 2007. "A Prospective Study of Biopsy-Proven Myocarditis: Prognostic Relevance of Clinical and Aetiopathogenetic Features at Diagnosis."

- European heart journal* 28(11): 1326–33.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493945> (October 17, 2016).
- . 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.” *European heart journal* 34(33): 2636–48, 2648a-2648d.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23824828> (July 17, 2016).
- Cooper, Leslie T., Kenneth L. Baughman, Arthur M. Feldman, Andrea Frustaci, Mariell Jessup, Uwe Kuhl, Glenn N. Levine, Jagat Narula, Randall C. Starling, Jeffrey Towbin, and Renu Virmani. 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 .” *Journal of the American College of Cardiology* 50(19): 1914–31.  
 \_\_\_\_\_. 2007. “The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease.” *Journal of the American College of Cardiology* 50(19): 1914–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17980265> (July 9, 2018).
- Cooper, Leslie T., Gerald J. Berry, and Ralph Shabetai. 1997. “Idiopathic Giant-Cell Myocarditis — Natural History and Treatment.” *New England Journal of Medicine* 336(26): 1860–66.
- Cooper, Leslie T, and Jr. 2009. “Myocarditis.” *The New England journal of medicine* 360(15): 1526–38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357408> (June 12, 2018).
- Corssmit, E.P.M., M.D. Trip, and J.D. Durrer. 1999. “Löffler’s Endomyocarditis in the Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome.” *Cardiology* 91(4): 272–76.  
<http://www.karger.com/?doi=10.1159/000006923> (October 16, 2016).
- Deckers, Jaap W., Joshua M. Hare, and Kenneth L. Baughman. 1992. “Complications of Transvenous Right Ventricular Endomyocardial Biopsy in Adult Patients with Cardiomyopathy: A Seven-Year Survey of 546 Consecutive Diagnostic Procedures in a Tertiary Referral Center.” *Journal of the American College of Cardiology* 19(1): 43–47.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/073510979290049S> (July 9, 2018).
- Doolan, Alessandra, Neil Langlois, and Christopher Semsarian. 2004. “Causes of Sudden Cardiac Death in Young Australians.” *The Medical journal of Australia* 180(3): 110–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14748671> (October 15, 2016).
- Drory, Yaacov et al. 1991. “Sudden Unexpected Death in Persons <40 Years of Age.” *The American Journal of Cardiology*.
- Fabre, A, and M N Sheppard. 2006. “Sudden Adult Death Syndrome and Other Non-Ischaemic Causes of Sudden Cardiac Death.” *Heart (British Cardiac Society)* 92(3): 316–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15923280> (October 15, 2016).
- Felix, Stephan B. et al. 2002. “Removal of Cardiodepressant Antibodies in Dilated Cardiomyopathy by Immunoabsorption.” *Journal of the American College of Cardiology* 39(4): 646–52. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01794-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01794-6).
- Felix, Stephan B, Daniel Beug, and Marcus Dörr. 2015. “Immunoabsorption Therapy in Dilated Cardiomyopathy.” *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 13(2): 145–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494978> (July 14, 2018).
- Felker, G M et al. 2000. “Echocardiographic Findings in Fulminant and Acute Myocarditis.” *Journal of the American College of Cardiology* 36(1): 227–32.



- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898439> (June 12, 2018).
- Ferreira, Vanessa M. et al. 2013. "T1 Mapping for the Diagnosis of Acute Myocarditis Using CMR: Comparison to T2-Weighted and Late Gadolinium Enhanced Imaging." *JACC: Cardiovascular Imaging* 6(10): 1048–58.
- . 2018. "Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations." *Journal of the American College of Cardiology* 72(24): 3158–76.
- Francone, Marco et al. 2014. "CMR Sensitivity Varies With Clinical Presentation and Extent of Cell Necrosis in Biopsy-Proven Acute Myocarditis." *JACC: Cardiovascular Imaging* 7(3): 254–63.
- Friedrich, Matthias G. et al. 2009. "Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper." *Journal of the American College of Cardiology* 53(17): 1475–87.
- Fung, Gabriel et al. 2016. "Myocarditis." *Circulation Research* 118(3): 496–514.
- Fuse, Koichi et al. 2005. "Myeloid Differentiation Factor-88 Plays a Crucial Role in the Pathogenesis of Coxsackievirus B3–Induced Myocarditis and Influences Type I Interferon Production." *Circulation* 112(15): 2276 LP – 2285. <http://circ.ahajournals.org/content/112/15/2276.abstract>.
- Gai, Neville et al. 2011. "T1 Mapping of the Gadolinium-Enhanced Myocardium: Adjustment for Factors Affecting Interpatient Comparison." *Magnetic resonance in medicine* 65(5): 1407–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21500267> (August 6, 2018).
- Giri, Shivraman et al. 2009. "T2 Quantification for Improved Detection of Myocardial Edema." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 11(1): 56. <http://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1532-429X-11-56> (August 6, 2018).
- Gravanis, M B, and N H Sternby. 1991. "Incidence of Myocarditis. A 10-Year Autopsy Study from Malmö, Sweden." *Archives of pathology & laboratory medicine* 115(4): 390–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2012501> (October 16, 2016).
- Greulich, Simon, Vanessa M Ferreira, Erica Dall'Armellina, and Heiko Mahrholdt. 2015. "Myocardial Inflammation-Are We There Yet?" *Current cardiovascular imaging reports* 8(3): 6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25705323> (August 7, 2018).
- Grün, Stefan et al. 2012. "Long-Term Follow-Up of Biopsy-Proven Viral Myocarditis Predictors of Mortality and Incomplete Recovery." *JAC* 59(18): 1604–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.007>.
- Gullestad, L et al. 2001. "Immunomodulating Therapy with Intravenous Immunoglobulin in Patients with Chronic Heart Failure." *Circulation* 103(2): 220–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208680> (July 14, 2018).
- Gutberlet, Matthias et al. 2008. "Suspected Chronic Myocarditis at Cardiac MR: Diagnostic Accuracy and Association with Immunohistologically Detected Inflammation and Viral Persistence." *Radiology* 246(2): 401–9. <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2461062179> (July 29, 2018).
- Higgins, C B et al. 1983. "Nuclear Magnetic Resonance Imaging of Acute Myocardial Infarction in Dogs: Alterations in Magnetic Relaxation Times." *The American journal of cardiology* 52(1): 184–88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6858909>.
- Hinojar, Rocio 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: Cardiovascular Imaging* 8(1): 37–46.
- Hombach, Vinzenz. 2009. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Stuttgart:

- Schattauer Verlag (Thieme).
- Hundley, W. Gregory et al. 2010. "ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents." *Journal of the American College of Cardiology* 55(23): 2614–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.011>.
- JCS Joint Working Group. 2011. "Guidelines for Diagnosis and Treatment of Myocarditis (JCS 2009)." *Circulation Journal* 75(3): 734–43. <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/circj/CJ--88-0008?from=CrossRef>.
- Jeuthe, Sarah et al. 2016. "Myocardial T1 Maps Reflect Histological Findings in Acute and Chronic Stages of Myocarditis in a Rat Model." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 18(1): 19. <http://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12968-016-0241-6> (September 28, 2016).
- Kauffmann, G.W., E. Moser, and R. Sauer. 2006. *Radiologie*. 3. München: Elsevier GmbH, URBAN & FISCHER Verlag.
- Kellman, Peter et al. 2012. "Extracellular Volume Fraction Mapping in the Myocardium, Part 1: Evaluation of an Automated Method." *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 14(1): 63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22963517> (September 16, 2018).
- Kim, Pan Ki et al. 2017. "Myocardial T1 and T2 Mapping: Techniques and Clinical Applications." *Korean journal of radiology* 18(1): 113–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28096723> (August 7, 2018).
- Kindermann, Ingrid et al. 2008. "Predictors of Outcome in Patients with Suspected Myocarditis." *Circulation* 118(6): 639–48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645053> (July 17, 2016).
- . 2012. "Update on Myocarditis." *Journal of the American College of Cardiology* 59(9): 779–92.
- Von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Florian et al. 2017. "Detection and Monitoring of Acute Myocarditis Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 10(2): 1–10.
- Kühl, U. et al. 2008. "Prevalence of Erythrovirus Genotypes in the Myocardium of Patients with Dilated Cardiomyopathy." *Journal of Medical Virology* 80(7): 1243–51. <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.21187> (October 16, 2016).
- Kühl, Uwe 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): 2793–98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771005> (October 16, 2016).
- . 2005. "High Prevalence of Viral Genomes and Multiple Viral Infections in the Myocardium of Adults with 'Idiopathic' Left Ventricular Dysfunction." *Circulation* 111(7): 887–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15699250> (October 15, 2016).
- Kühl, Uwe, and Heinz-Peter Schultheiss. 2012. "Myocarditis: Early Biopsy Allows for Tailored Regenerative Treatment." *Deutsches Ärzteblatt international* 109(20): 361–68. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=22685492&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnfile:///Users/matthias/Box Sync/Papers Library/Articles/2012/Kühl/Dtsch Arztebl Int 2012 Kühl.pdf%5Cnpapers3://publication/doi/10.3238/arztebl>
- Lauer, Bernward et al. 1997. "Cardiac Troponin T in Patients With Clinically

- Suspected Myocarditis." *Journal of the American College of Cardiology* 30(5): 1354–59. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109797003173> (June 11, 2018).
- de Leeuw, N et al. 1999. "Study on Microbial Persistence in End-Stage Idiopathic Dilated Cardiomyopathy." *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 29(3): 522–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10530439> (October 15, 2016).
- Leone, Ornella et al. 2012. "2011 Consensus Statement on Endomyocardial Biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology." *Cardiovascular Pathology* 21(4): 245–74.
- Van Linthout, Sophie, and Carsten Tschöpe. 2018. "Viral Myocarditis: A Prime Example for Endomyocardial Biopsy-Guided Diagnosis and Therapy." *Current Opinion in Cardiology* 33(3): 325–33.
- Liu, P P, and J W Mason. 2001. "Advances in the Understanding of Myocarditis." *Circulation* 104(9): 1076–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11524405> (October 17, 2016).
- Liu, Peter P, and M Anne Opavsky. 2000. "Viral Myocarditis." *Circulation Research* 86(3): 253 LP – 254. <http://circres.ahajournals.org/content/86/3/253.abstract>.
- Luetkens, Julian A., Rami Homsí, Darius Dabir, et al. 2016. "Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance for Short-Term Follow-Up in Acute Myocarditis." *Journal of the American Heart Association* 5(7).
- Luetkens, Julian A., Rami Homsí, Alois M. Sprinkart, et al. 2016. "Incremental Value of Quantitative CMR Including Parametric Mapping for the Diagnosis of Acute Myocarditis." *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 17(2): 154–61. <https://academic.oup.com/ehjci/lookup/doi/10.1093/ehjci/jev246> (September 19, 2018).
- Luetkens, Julian A et al. 2015. "Incremental Value of Quantitative CMR Including Parametric Mapping for the Diagnosis of Acute Myocarditis." *European heart journal cardiovascular Imaging* 17(2): 154–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26476398> (September 10, 2018).
- \_\_\_\_\_. "Acute Myocarditis: Multiparametric Cardiac MR Imaging 1." *Radiology* 273.
- Lurz, Philipp et al. 2012. "Diagnostic Performance of CMR Imaging Compared With EMB in Patients With Suspected Myocarditis." *JACC: Cardiovascular Imaging* 5(5): 513–24.
- \_\_\_\_\_. 2016. "Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-- Trial." *Journal of the American College of Cardiology* 67(15): 1800–1811.
- Magnani, Jared W., H. Jacqueline Suk Danik, G. William Dec, and Thomas G. DiSalvo. 2006. "Survival in Biopsy-Proven Myocarditis: A Long-Term Retrospective Analysis of the Histopathologic, Clinical, and Hemodynamic Predictors." *American Heart Journal* 151(2): 463–70.
- Magnani, Jared W, and G William Dec. 2006. "Myocarditis: Current Trends in Diagnosis and Treatment." *Circulation* 113(6): 876–90. <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584532> (July 15, 2018).
- Mahfoud, F. et al. 2011. "Virus Serology in Patients with Suspected Myocarditis: Utility or Futility?" *European Heart Journal* 32(7): 897–903. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehq493> (June 11, 2018).
- Mahrholdt, Heiko et al. 2004. "Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis: A Comparison to Histology and Molecular Pathology."

- Circulation* 109(10): 1250–58.
- . 2006. "Presentation, Patterns of Myocardial Damage, and Clinical Course of Viral Myocarditis." *Circulation* 114(15): 1581–90.
- Maron, Barry J. 2003. "Sudden Death in Young Athletes." *New England Journal of Medicine* 349(11): 1064–75.  
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra022783> (July 14, 2018).
- . 2005. "Task Force 4: HCM and Other Cardiomyopathies, Mitral Valve Prolapse, Myocarditis, and Marfan Syndrome." *Journal of the American College of Cardiology* 45(8): 1340–45.
- . 2015. "Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific." *Journal of the American College of Cardiology* 66(21): 2362–71.
- Mason, Jay W. et al. 1995. "A Clinical Trial of Immunosuppressive Therapy for Myocarditis." *New England Journal of Medicine* 333(5): 269–75.  
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199508033330501>.
- Matsumori, A, Y Matoba, and S Sasayama. 1995. "Dilated Cardiomyopathy Associated with Hepatitis C Virus Infection." *Circulation* 92(9): 2519–25.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7586353> (October 15, 2016).
- Mavrouli, M D et al. 2007. "Serologic Prevalence of Coxsackievirus Group B in Greece." *Viral immunology* 20(1): 11–18.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17425417> (October 15, 2016).
- McCarthy, Robert E. et al. 2000. "Long-Term Outcome of Fulminant Myocarditis as Compared with Acute (Nonfulminant) Myocarditis." *New England Journal of Medicine* 342(10): 690–95.  
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200003093421003> (July 15, 2018).
- Mcmurray, John J.V. et al. 2012. "ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012." *European Journal of Heart Failure* 14(8): 803–69.
- McNamara, D. M. et al. 2001. "Controlled Trial of Intravenous Immune Globulin in Recent-Onset Dilated Cardiomyopathy." *Circulation* 103(18): 2254–59.  
<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.103.18.2254>.
- Messroghli, Daniel R et al. 2003. "T1 Mapping in Patients with Acute Myocardial Infarction." *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 5(2): 353–59.
- Messroghli DR et al. 2017. "Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI)." *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017 Oct 9;;19(1):75.
- Michaely, H. J., H. S. Thomsen, M. F. Reiser, and S. O. Schoenberg. 2007. "Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) - Implikationen Für Die Radiologie." *Radiologe* 47(9): 785–93.
- Mirabel, Mariana et al. "Outcomes, Long-Term Quality of Life, and Psychologic Assessment of Fulminant Myocarditis Patients Rescued by Mechanical Circulatory Support\*." <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=21336134> (July 12, 2018).
- Murphy, Joseph G et al. 2003. "Eosinophilic-- Lymphocytic Myocarditis after Smallpox Vaccination." *The Lancet* 362(9393): 1378–80.
- Naegeli Kardiologie, Barbara, and Stadtspital Triemli. 2004. "Myokarditis: Diagnostik

- Und Verlauf." *Fortbildung Kardiovaskuläre Medizin* 7: 248–57.
- Nagel, Bernhard, Albert C. van Rossum, Eckart Fleck, and Eike Schnackenburg. 2002. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Methodenverständnis Und Praktische Anwendung*. Heidelberg: Steinkopff-- Verlag.
- Pankuweit, S., and B. Maisch. 2013. "Ätiologie, Diagnose, Management Und Therapie Der Myokarditis." *Herz* 38(8): 855–61. <http://link.springer.com/10.1007/s00059--013--3988--7> (July 17, 2016).
- Pankuweit, Sabine et al. 2003. "Prevalence of the Parvovirus B19 Genome in Endomyocardial Biopsy Specimens." *Human Pathology* 34(5): 497–503.
- Pauschinger, M. et al. 2006. "Inflammation, ECG Changes and Pericardial Effusion." *Clinical Research in Cardiology* 95(11): 569–83. <http://link.springer.com/10.1007/s00392--006--0427--2> (June 12, 2018).
- Pelliccia, A. et al. 2005. "Recommendations for Competitive Sports Participation in Athletes with Cardiovascular Disease: A Consensus Document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology." *European Heart Journal* 26(14): 1422–45. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehi325> (July 12, 2018).
- Prochnau, Dirk et al. 2010. "Successful Use of a Wearable Cardioverter-Defibrillator in Myocarditis with Normal Ejection Fraction." *Clinical Research in Cardiology* 99(2): 129–31.
- Punukollu, Gopikrishna et al. 2007. "Clinical Aspects of the Chagas' Heart Disease." *International Journal of Cardiology* 115(3): 279–83.
- Puranik, Rajesh et al. 2005. "Sudden Death in the Young." *Heart Rhythm* 2(12): 1277–82.
- Radunski, Ulf K. et al. 2014. "CMR in Patients With Severe Myocarditis: Diagnostic Value of Quantitative Tissue Markers Including Extracellular Volume Imaging." *JACC: Cardiovascular Imaging* 7(7): 667–75.
- Ramalho, J. et al. 2016. "Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update." *American Journal of Neuroradiology* 37(7): 1192–98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26659341> (September 26, 2018).
- Richardson, P et al. 1996. "Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies." *Circulation* 93(5): 841–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598070> (September 28, 2016).
- Roller, F. C., S. Harth, C. Schneider, and G. A. Krombach. 2015. "T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies." *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren* 187(9): 760–70.
- Rose, Noel R. 2009. "Myocarditis: Infection Versus Autoimmunity." *Journal of Clinical Immunology* 29(6): 730–37. <http://link.springer.com/10.1007/s10875--009-9339-z> (October 17, 2016).
- Sagar, Sandeep, Peter P Liu, and Leslie T Cooper. 2012. "Myocarditis." *The Lancet* 379(9817): 738–47.
- Schäfers, Michael et al. 2008. *Nichtinvasive Kardiologie Bildgebung. Spektrum, Methodik, Indikation Und Interpretation*. Landsberg: Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, ecomed MEDIZIN.
- Schultheiss, Heinz-Peter et al. 2016. "Betaferon in Chronic Viral Cardiomyopathy (BICC) Trial: Effects of Interferon-β Treatment in Patients with Chronic Viral

- Cardiomyopathy." *Clinical Research in Cardiology* 105(9): 763–73.  
<http://link.springer.com/10.1007/s00392--016--0986--9>.
- Schulz-Menger, Jeanette 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 : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 15(1): 35.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23634753> (September 15, 2018).
- Schumm, Julia et al. 2013. "Myokarditis in Der Kardialen MRT." *Aktuelle Kardiologie* 2(02): 94–101. <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1324976> (October 11, 2016).
- Shi, Yu et al. 2009. "Cardiac Deletion of the Coxsackievirus-- Adenovirus Receptor Abolishes Coxsackievirus B3 Infection and Prevents Myocarditis In Vivo." *Journal of the American College of Cardiology* 53(14): 1219–26.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19341864> (July 24, 2018).
- Smith, Stacy C, Jack H Ladenson, Jay W Mason, and Allan S Jaffe. 1997. "Elevations of Cardiac Troponin I Associated With Myocarditis." *Circulation* 95(1): 163 LP – 168. <http://circ.ahajournals.org/content/95/1/163.abstract>.
- Thavendiranathan, P. et al. 2012. "Improved Detection of Myocardial Involvement in Acute Inflammatory Cardiomyopathies Using T2 Mapping." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 5(1): 102–10.  
<http://circimaging.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCIMAGING.111.967836> (September 28, 2016).
- Ukena, Christian et al. 2011. "Prognostic Electrocardiographic Parameters in Patients with Suspected Myocarditis." *European Journal of Heart Failure* 13(4): 398–405. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239404> (June 12, 2018).
- Vinit, J. et al. 2010. "Heart Involvement in Churg–Strauss Syndrome: Retrospective Study in French Burgundy Population in Past 10years." *European Journal of Internal Medicine* 21(4): 341–46.
- Virmani, Renu, Allen P Burke, and Andrew Farb. 2001. "Sudden Cardiac Death." *Cardiovascular Pathology* 10(6): 275–82.
- Weishaupt, Dominik, Victor D. Köchli, and Borut Marincek. 2009. *Wie Funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik Und Funktionsweise Der Magnetresonanzbildgebung*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Xiong, Dingding et al. 2007. "Inducible Cardiac-Restricted Expression of Enteroviral Protease 2A Is Sufficient to Induce Dilated Cardiomyopathy." *Circulation* 115(1): 94 LP – 102. <http://circ.ahajournals.org/content/115/1/94.abstract>.
- Zagrosek, Anja et al. 2009. "Cardiac Magnetic Resonance Monitors Reversible and Irreversible Myocardial Injury in Myocarditis." *JACC: Cardiovascular Imaging* 2(2): 131–38.

## **13 Danksagung**

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Kai Müllerleile für die langfristige und enge Zusammenarbeit sowie hervorragende Betreuung herzlich danken.

Zudem gilt mein Dank an Herrn PD Dr. Ulf Radunski und Herrn PD Dr. med. Sebastian Bohnen sowie allen weiteren Mitarbeitern der Klinik für die Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Ich möchte mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Blankenberg für die Ermöglichung einer wissenschaftlichen Mitarbeit am Universitären Herzzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-□Eppendorf bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich stets unterstützt und ermutigt haben.

## **14 Lebenslauf**

**Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.**



## **15 Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig 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: .....