

Aus dem Experimental and Clinical Research Center (ECRC)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Arbeitsgruppe Kardiale MRT

DISSERTATION

Parametrische Mappingtechniken für die Diagnose der
myokardialen Inflammation bei akuter Myokarditis mittels
kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie
zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johannes Schüler
aus Berlin

Datum der Promotion: 18.09.2020

Für meine Frau Maya und meine Tochter Emilia

Vorwort

Diese Monographie greift zum Teil auf bereits in der Publikation „**Detection and Monitoring of Acute Myocarditis Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance**“ von Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Johannes Schüler, Serkan Dogangüzel, Matthias A. Dieringer, Andre Rudolph, Andreas Greiser, Peter Kellman und Jeanette Schulz-Menger, erschienen im Journal Circulation: Cardiovascular Imaging (Februar 2017, Ausgabe 10, Heft 2) publizierte Daten zurück (1). PD Dr. von Knobelsdorff-Brenkenhoff und ich teilten sich die Erstautorenschaft. Die Übernahme einzelner Abbildungen und Tabellen ist durch den Verlag genehmigt und durch Literaturverweise gekennzeichnet.

Zudem wurden Teile der Ergebnisse beim Jahreskongress der Society of Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) in Los Angeles im Januar 2016 im Rahmen einer Posterpräsentation vorgestellt (Johannes Schüler, André Rudolph, Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Luisa Schmach, Matthias Dieringer, Andreas Greiser, Peter Kellman, Marcel Prothmann, Jeanette Schulz-Menger **“Combined parametric mapping allows discrimination of disease activity in myocarditis”** Posterpräsentation SCMR 01/2016).

Aus Übersichtlichkeitsgründen nutze ich in dieser Arbeit das generische Maskulinum („der Patient“ oder „die Patienten“) und bezeichne damit biologisch weibliche und männliche Individuen gleichermaßen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
Abstrakt (deutsch)	8
Abstract (English)	10
1 Einleitung	11
1.1 Definition der akuten Myokarditis	11
1.2 Epidemiologie	11
1.3 Symptomatik	11
1.4 Ätiologie	12
1.5 Pathogenese	13
1.6 Therapie	14
1.6.1 Grundlagen	14
1.6.2 Akuttherapie bei hämodynamisch stabilen Patienten	14
1.6.3 Akuttherapie bei hämodynamisch instabilen Patienten	14
1.6.4 Spezielle Therapieoptionen	15
1.7 Diagnostik der akuten Myokarditis	16
1.7.1 Elektrokardiogramm	16
1.7.2 Biomarker	17
1.7.3 Serologie	17
1.7.4 Echokardiographie	18
1.7.5 Endomyokardiale Biopsie	19
1.7.6 Diagnosestellung mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie	20
1.7.6.1 Die kardiale Magnetresonanztomographie	20
1.7.6.2 Evaluation der kardialen Pumpfunktion und Morphologie	21
1.7.6.3 Detektion der Inflammation mit konventionellen Techniken	21
1.7.6.4 Grundlagen parametrischer Mappingtechniken	24
1.7.6.5 Mapping und Myokarditis	26
1.7.6.6 Extrazelluläre Volumenfraktion	26
1.7.6.7 Inflammationsdetektion mit den aktualisierten Lake-Louise-Kriterien	26
1.8 Ziel der Arbeit	27
2 Methodik	27
2.1 Allgemeines Studiendesign	27

2.2	Einschlusskriterien	28
2.3	Ausschlusskriterien	29
2.4	Patientenakquise.....	29
2.5	Patientencharakteristika	29
2.6	Aufbau des Studienprotokolls.....	29
2.6.1	Sequenzen zur Erfassung von funktionellen und morphologischen Parametern des linken Ventrikels	30
2.6.2	T2-gewichtete Sequenzen	30
2.6.3	Parametrische Mappingsequenzen.....	31
2.6.4	Late Gadolinium Enhancement.....	31
2.6.5	Auswertung der Bilddaten	31
2.6.5.1	Bestimmung von Morphologie, Masse und Funktion des linken Ventrikels.....	31
2.6.5.2	T2-gewichtete Sequenzen.....	31
2.6.5.3	Auswertung der T1-Maps	31
2.6.5.4	Auswertung der T2-Maps	32
2.6.6	Berechnung der Fraktion des extrazellulären Volumens	33
2.7	Aufbau und Auswertung der klinischen Untersuchung	33
2.8	Statistik	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Ergebnisse der Studienuntersuchung.....	35
3.1.1	Morphologie und Funktion des linken Ventrikels	35
3.1.2	Konventionelle T2-gewichtete Sequenzen	35
3.1.3	Late Gadolinium Enhancement.....	36
3.1.4	T2-Mapping	37
3.1.5	T1-Mapping	37
3.1.6	Natives T1-Mapping.....	38
3.1.7	Extrazelluläre Volumenfraktion	39
3.1.8	Kombination verschiedener Sequenzen.....	39
3.1.9	Inflamationsdetektion nach den Lake-Louise-Kriterien II	40
3.2	Inter- und Intraobserver-Variabilität	40
3.3	Ergebnisse der klinischen kardialen Magnetresonanztomographie	40
3.3.1	Linksventrikuläre Funktion	41
3.3.2	T2 gewichtete Bildgebung.....	42

3.3.3	Early Enhancement	42
3.3.4	Late Gadolinium Enhancement.....	43
3.3.5	Auswertung nach Lake-Louise-Kriterien I.....	43
3.3.6	Aktivitätskriterien.....	43
4	Diskussion.....	43
4.1	Parametrisches Mapping.....	44
4.1.1	T1-Mapping	44
4.1.1.1	Natives T1-Mapping	44
4.1.1.2	Extrazelluläre Volumenfraktion	45
4.1.2	T2-Mapping	46
4.2	Konventionelle Techniken	47
4.2.1	Linksventrikuläre Funktion	48
4.2.2	T2-gewichtete Bildgebung	48
4.2.3	Early Enhancement	49
4.2.4	Late Gadolinium Enhancement.....	50
4.3	Vergleich Lake-Louise-Kriterien I und II.....	50
4.4	Limitationen.....	54
4.5	Zusammenfassung und Perspektiven	54
5	Literaturverzeichnis	56
6	Eidesstattliche Versicherung	65
7	Lebenslauf	67
8	Publikationsliste	69
9	Danksagung.....	71

Abkürzungsverzeichnis

AHA	- American Heart Association
AM	- Akute Myokarditis
CMR	- Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
DCM	- Dilatative Kardiomyopathie
ECV	- Extrazelluläre Volumenfraktion
EDV	- Enddiastolisches Volumen
ESC	- European Society of Cardiology
EE	- Early Enhancement
EMB	- Endomyokardiale Biopsie
EF	- Ejektionsfraktion
FLASH	- Fast Low-Angle Shot
KG	- Körpergewicht
KHK	- Koronare Herzkrankheit
LGE	- Late gadolinium enhancement
LV	- Linker Ventrikel
LVEDV	- Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVM	- Linksventrikuläre Masse
LVMI	- Linksventrikulärer Masseindex
MOLLI	- Modified look-locker inversion recovery
MRT	- Magnetresonanztomographie
SCMR	- Society of Cardiovascular Magnetic Resonance
SSFP	- Steady-state free precession
TIRM	- Turbo inversion recovery magnitude

Abstrakt (deutsch)

Hintergrund: Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) ermöglicht eine nichtinvasive Gewebecharakterisierung und die Diagnose kardialer Inflammation. Dazu werden konventionelle T1- und T2-gewichtete Sequenzen zur Detektion von Hyperämie, Ödem und Nekrose/Fibrose eingesetzt. Neuere parametrische Mappingtechniken versprechen mehr Stabilität und eine höhere diagnostische Genauigkeit. In dieser Studie werden Mappingtechniken zur Diagnose und Verlaufskontrolle der akuten Myokarditis (AM) evaluiert und mit den Ergebnissen der konventionellen CMR verglichen.

Methodik: Achtzehn prospektiv eingeschlossene Patienten mit klinischem Verdacht auf AM (neu aufgetretener Brustschmerz/Dyspnoe, Veränderungen im Elektrokardiogramm, positive Biomarker, Alter > 18 Jahre) erhielten eine konventionelle klinische CMR und nach Einschluss eine Studien CMR innerhalb von 14 Tagen nach Symptombeginn, welche nach fünf Wochen und nach sechs Monaten wiederholt wurde. Achtzehn gesunde Probanden gleichen Alters und Geschlechts wurden als Kontrollgruppe nach Studienprotokoll untersucht. Dieses beinhaltete Cine-Bildgebung, konventionelle T2-gewichtete Bildgebung, T2-Mapping, T1-Mapping nativ und zehn Minuten nach Kontrastmittelgabe und Late Gadolinium Enhancement (LGE).

Patienten mit koronarer Herzkrankheit, stattgehabter Myokarditis, Vitien, nicht myokarditistypischen Veränderungen in der klinischen CMR, eingeschränkter Nierenfunktion oder mit Kontraindikationen für die Magnetresonanztomographie wurden ausgeschlossen.

Ergebnisse: Alle Studienuntersuchungen waren vollständig. Die globalen T2-Zeiten in der akuten Phase (55,0 [53,3–57,3] ms; $p < 0,001$) und nach fünf Wochen (52,2 [51,0–53,0] ms; $p = 0,013$) waren signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe (50,2 [49,3–51,7] ms). Nach sechs Monaten bestand kein signifikanter Unterschied (50,9 [49,9–53,1] ms; $p = 0,389$). Die globalen nativen T1-Zeiten waren im Vergleich zur Kontrollgruppe (975 [957–1004] ms) in der akuten Phase (1004 [988–1048] ms; $p = 0,002$) nach fünf Wochen (998 [990–1027] ms; $p = 0,014$) und sechs Monaten (1000 [972–1027] ms; $p = 0,044$) signifikant erhöht. Die T2-Ratio war in der Akutphase (2,2 [2,0–2,3]; $p < 0,001$) und nach fünf Wochen (1,9 [1,7–1,9]; $p = 0,001$) signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe (1,6 [1,5–1,7]). Nach sechs Monaten bestand kein signifikanter Unterschied (1,7 [1,7–1,8]; $p = 0,053$). Die

diagnostische Genauigkeit um Kranke und Gesunde zu unterscheiden, beträgt 86 % für eine T2-Zeit > 52,3 ms, 78 % für eine native T1-Zeit \geq 981 ms und 100 % für eine T2-Ratio > 1,9. In der akuten Phase war bei allen Patienten jeweils ein T1- und T2-gewichteter Parameter positiv für AM. Dreizehn konventionelle klinische Untersuchungen waren vollständig, bei zwölf waren mindestens zwei Kriterien positiv für AM.

Schlussfolgerung: Mappingsequenzen detektieren Patienten mit AM mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit. Auch konventionelle Techniken sind zuverlässig, so sie vollständig und korrekt angewendet werden. Durch T2-Mappingsequenzen ist zusätzlich eine Verlaufskontrolle der Erkrankung möglich.

Abstract (English)

Background: Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) allows a noninvasive tissue characterization and the diagnosis of cardiac inflammation. Conventional T1 and T2 weighted sequences are used for the detection of hyperemia, edema and necrosis / fibrosis. Parametric mapping techniques promise more robustness and a higher diagnostic accuracy. In this study, parametric mapping techniques for the diagnosis and follow-up of acute myocarditis (AM) are evaluated and compared to the results of the conventional CMR.

Methods: Eighteen prospective patients with clinical suspected AM (new onset of chest pain / dyspnea, changes in electrocardiogram, positive biomarkers, and age > 18 years, clinical CMR) received a study CMR within 14 days of symptom onset and after 5 weeks and 6 months. Eighteen age and sex matched healthy subjects served as control group. The study protocol included cine imaging, conventional T2 weighted imaging, T2 mapping, native T1 mapping and 10 minutes after contrast administration, late gadolinium enhancement (LGE). Patients with coronary artery disease, former myocarditis, non-myocarditis typical pathologies in clinical CMR, impaired renal function or contraindications to MRI were excluded.

Results: All study examinations were complete. T2 times in the acute phase (55.0 [53.0-57.3] ms; $p < 0.001$) and after 5 weeks (52.2 [51.0-53.0] ms; $p = 0.013$) were significantly increased compared to the control group (50.2 [49.3-51.7] ms) and equaled after 6 months (50.9 [49.9-53.6] ms; $p = 0.389$). Native T1 times were significantly higher in the acute phase (1004 [988-1048] ms; $p = 0.002$) after 5 weeks (998 [990-1027] ms; $p = 0.014$) and 6 months (1000 [972-1027] ms; $p = 0.044$) compared to the control group (975 [957-1004] ms). The T2 ratio was significantly increased in the acute phase (2.2 [2.0-2.3]; $p < 0.001$) and after 5 weeks (1.9 [1.7-1.9]; $p = 0.001$) compared to the control group (1.6 [1.5-1.7]) and equaled at 6 months (1.7 [1.7-1.8]; $p = 0.053$). The diagnostic accuracy to differentiate between diseased and healthy subjects is 86% for T2 time > 52.3 ms, 78% for native T1 time > 981 ms and 100% for a T2 ratio > 1.9. At presentation, all patients had positive T1 and T2 weighted parameters. Thirteen conventional clinical examinations were complete, in 12 at least two criteria were positive for AM.

Conclusion: Mapping sequences detect patients with AM with a high diagnostic accuracy. Conventional techniques are reliable if applied completely and correctly. T2 mapping allows a follow-up of the disease.

1 Einleitung

1.1 Definition der akuten Myokarditis

Die akute Myokarditis (AM) ist eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels, die infektiös durch Viren, Bakterien, Parasiten oder nicht-infektiös durch toxische Einflüsse oder autoimmune Mechanismen verursacht wird (2).

1.2 Epidemiologie

Die AM ist eine Erkrankung, die prinzipiell in jedem Alter auftreten kann. Statistisch gesehen haben Männer unter 40 Jahren ein höheres Risiko für einen fulminanten Krankheitsverlauf (3). Die geschätzte Inzidenz der Erkrankung liegt bei 22 pro 100000 Menschen weltweit (4). Da auf Grund des heterogenen Verlaufs und der häufig unspezifischen Symptome viele Erkrankungen nicht diagnostiziert werden, könnte die tatsächliche Inzidenz deutlich höher liegen. In einer prospektiven Studie, in der 453 an plötzlichem Herztod verstorbene Menschen in Großbritannien obduziert wurden, fanden sich bei 8,6 % der Patienten histologische Zeichen einer Myokarditis als Ursache (5). In einer anderen Studie zum plötzlichen Herztod bei jungen Menschen konnte in 44 % der Fälle eine Myokarditis als mögliche Ursache gefunden werden (6). Eine weitere Studie an amerikanischen Rekruten zeigte bei 42 % der an plötzlichem Herztod erkrankten Personen in der Autopsie histologische Zeichen einer Myokarditis (7).

1.3 Symptomatik

Die klinische Manifestation einer AM reicht von zufällig diagnostizierten, asymptomatischen Verläufen bis hin zu fulminanten Krankheitsbildern, die mit den Symptomen einer akuten Herzinsuffizienz oder eines kardiogenen Schocks infolge einer gestörten linksventrikulären Pumpfunktion und dem plötzlichen Herztod einhergehen können (8). Ein für die Myokarditis pathognomonisches Symptom existiert nicht. Unspezifische grippeähnliche Symptome wie Abgeschlagenheit, Fieber und Krankheitsgefühl, die häufig im Rahmen der vorangegangenen viralen Infekte auftreten, können die myokardiale Beteiligung maskieren.

Unter den fulminanten Krankheitsverläufen lassen sich nach Ausschluss anderer, die Symptomatik erklärender Ursachen, wie z.B. einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder einer Elektrolytentgleisung, vier klinische Präsentationstypen unterscheiden: I) Präsentation wie beim akuten Koronarsyndrom mit akut einsetzendem Brustschmerz.

II) Neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen. III) Chronische Herzinsuffizienz mit entsprechenden Symptomen wie Dyspnoe, Beinödemen oder Lungenödem. IV) Lebensbedrohliche Arrhythmien, plötzlicher Herztod, kardiogener Schock, schwer eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (8).

Häufig beginnen die Symptome eine bis vier Wochen nach einer respiratorischen oder gastrointestinalen Infektion (9). Die überwiegende Zahl der Krankheitsfälle verläuft zumeist mild mit nur einzelnen der oben aufgeführten Symptome und heilt im Großteil der Fälle folgenlos aus. Bei fünf bis zehn Prozent der Patienten kommt es zur Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM), einer Hauptursache für herzbedingte Mortalität und Morbidität unter jungen Erwachsenen (10-12). Der frühen Prädiktion ungünstiger Verläufe kommt daher eine besondere Rolle zu, um durch eine frühzeitige Biopsie in dieser Patientengruppe Therapieentscheidungen nicht zu verzögern und so die Prognose zu verbessern (13). Anhand der Klinik wird in der englischsprachigen Literatur häufig, wörtlich übersetzt, die „infarktartige“ Präsentation der Myokarditis, mit Angina pectoris und Brustschmerz als Leitsymptom von der „herzinsuffizienzartigen“ Präsentation unterschieden, wo die Leitsymptome Leistungsminderung und Luftnot sind.

1.4 Ätiologie

Die AM wird in Westeuropa und Nordamerika häufig durch kardiotope Viren verursacht und tritt in Folge einer Virusinfektion auf. Die nach Biopsien am häufigsten im Herzgewebe identifizierten viralen Genome sind das humane Herpesvirus 6 sowie Parvovirus B19, daneben Enteroviren (z.B. Coxsackie A und B-Virus) und andere Herpesviren (z.B. Zytomegalievirus und das Epstein-Barr-Virus) (14-16). Auch Pilze oder Bakterien (Staphylokokken, Enterokokken, Borrelien u.a.) können insbesondere im Rahmen von septischen Erkrankungen eine Myokarditis verursachen. In Mittel- und Südamerika wird die Myokarditis häufig durch kardiale Beteiligung nach Infektion durch den Parasiten *Trypanosoma cruzi* verursacht, dem Erreger der Chagas-Krankheit.

Einer Myokarditis können auch nicht-infektiöse Ursachen zu Grunde liegen. Im Rahmen von Autoimmunerkrankungen kann eine begleitende entzündliche Infiltration des Herzens auftreten (14, 15). Auch Überempfindlichkeitsreaktionen auf Medikamente wie Antibiotika, Impfstoffe oder Antidepressiva können eine Myokarditis auslösen. Des Weiteren können Schädigungen des Myokards durch Strahlen, Metalle oder Noxen verursacht werden (16).

1.5 Pathogenese

Die Pathogenese der viralen AM ist vor allem durch direkte virale sowie indirekte autoimmune Mechanismen charakterisiert. Dabei spielt die individuelle genetische Prädisposition, sowohl zur Empfänglichkeit einer viralen Infektion als auch der Fähigkeit des Immunsystems zur Abwehr derselben, eine zentrale Rolle (17, 18).

Liu et al. postulierten 2001 drei Phasen der Myokarditis. In der ersten Phase der viralen Infektion findet eine direkte Schädigung und Infiltration der Kardiomyozyten durch kardiotope Viren statt, sowie die konsekutive Aktivierung des Immunsystems, um eine weitere Vermehrung der Viren zu verhindern. Die zweite Phase ist durch eine überschießende Immunantwort, welche über die Viruselimination hinausgeht, charakterisiert. Es kommt zur Bildung autoreaktiver T-Zellen, die durch molekulares Mimikry körpereigenes Gewebe zerstören. Die Ausschüttung verschiedener proinflammatorischer Zytokine sowie die Bildung kreuzreaktiver Antikörper aggravieren diesen Prozess. Durch die weitere Zerstörung der Kardiomyozyten kann es zur Beeinträchtigung der kontraktile Funktion des Herzens und einem kardialen Remodeling kommen, welches zur DCM, der dritten Phase, führen kann (19).

Eine Heilung ist prinzipiell in allen drei Stadien spontan möglich, die Chancen dafür sind im ersten Stadium durch eine geringere Zahl geschädigter Kardiomyozyten am besten. Liu et al. betrachteten allerdings hauptsächlich Adenoviren, insbesondere Coxsackievirus B3 und B4. Die Mechanismen und Muster der Schädigung sind jedoch nicht bei allen Viren gleich. In Studien des letzten Jahrzehnts wurden molekularbiologisch häufiger virale Genome von Erythroviren, wie Parvovirus B19, und Herpesviren, wie dem humanen Herpesvirus 6 und dem Epstein-Barr-Virus, nachgewiesen (20). Parvoviren befallen primär myeloische Progenitorzellen im Knochenmark sowie Endothelzellen und führen so zu einer asymptomatischen, latenten Infektion (21). Bei Virusreaktivierung kann es durch endotheliale Dysfunktion zu Angina-pectoris-Beschwerden kommen (22). Unabhängig von unterschiedlichen molekularen und zellulären Schädigungsmechanismen durch die verschiedenen Ätiologien der AM, kommt es in der Konsequenz im Akutstadium zu einer zellulären Infiltration und der Ausbildung eines myokardialen Ödems, sowie fakultativ zur Ausbildung von Nekrosen und Narben (23).

1.6 Therapie

1.6.1 Grundlagen

Die Therapie der viralen AM ist bei kardiopulmonal stabilen Patienten hauptsächlich symptomatischer Natur (24). Kernelement der Therapie ist das Vermeiden physischer Aktivität, insbesondere in der akuten Phase der Erkrankung, bis zur vollständigen Ausheilung (25, 26). Sportler sollten unabhängig von Alter, Geschlecht, Schwere der Symptome oder Therapieregime frühestens sechs Monate nach erfolgter ärztlicher Reevaluation wieder am Wettkampfsport teilnehmen (25, 26). Die Empfehlung, schwere körperliche Belastung für 6 Monate zu vermeiden gilt analog auch für Nichtsportler (8). Rhythmusstörungen und Herzinsuffizienz sollten entsprechend aktueller Leitlinien behandelt werden (27, 28). Im Falle bedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien oder hochgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (EF) kann die temporäre Nutzung einer Defibrillatorweste zur Sekundärprävention eines plötzlichen Herztodes hilfreich sein (29). Bei ungünstigem Verlauf der Erkrankung mit Viruspersistenz und Ausbildung einer DCM mit hochgradig eingeschränktem Schlagvolumen bleibt die Herztransplantation als ultima ratio.

1.6.2 Akuttherapie bei hämodynamisch stabilen Patienten

Patienten mit milder Symptomatik sollten trotz initial erhaltener EF bis zur definitiven Diagnose stationär aufgenommen und überwacht werden, da eine rapide kardiopulmonale Verschlechterung durch einen schweren atrio-ventrikulären Block oder lebensgefährliche Arrhythmien auftreten kann (30). Medikamentös können bei Patienten mit eingeschränkter EF Diuretika, Angiotensin-Conversion-Enzyme (ACE) Inhibitoren, Angiotensin1-Rezeptorblocker (AT1-Antagonisten) oder Betarezeptorenblocker zum Einsatz kommen (8). Zusätzlich kann die Einnahme eines Aldosteronantagonisten erwogen werden (28).

1.6.3 Akuttherapie bei hämodynamisch instabilen Patienten

Hämodynamisch instabile Patienten sollten auf einer kardiologischen Intensivstation mit Expertise für eine endomyokardiale Biopsie (EMB) und mit Geräten für eine respiratorische oder mechanische kardiopulmonale Unterstützung nach den aktuellen Leitlinien für Herzinsuffizienz behandelt werden (8, 28). Bei fulminanten Krankheitsverläufen, z.B. bei Auftreten eines kardiogenen Schocks oder schwerer ventrikulärer Dysfunktion kann der Einsatz eines Gerätes zur ventrikulären

Unterstützung oder eines extrakorporalen Membranoxygenators indiziert sein, um eine temporäre Entlastung des Herzens zu ermöglichen oder die Zeit bis zu einer möglichen Herztransplantation zu überbrücken (31).

1.6.4 Spezielle Therapieoptionen

Spezielle, gezielte Therapieoptionen sollten grundsätzlich nur in schweren Fällen und nach durchgeführter EMB und bekannter Ätiologie der AM erfolgen. Kuhl et al. zeigten in einer Studie, dass die Behandlung mit Interferon beta die entero- und adenoviralen Genome bei einer Subgruppe von Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion entfernen, die Symptomatik verbessern und zu einer höheren 10-Jahres-Überlebensrate führen kann (32, 33). Da die Studienlage noch sehr begrenzt ist, wird eine antivirale Therapie von den Fachgesellschaften derzeit nicht empfohlen (8).

Eine weitere Therapieoption ist die hochdosierte Gabe von Immunglobulinen. Diese modulieren über verschiedene Mechanismen die Immunantwort und werden bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen eingesetzt (34). Gullestad et al. berichten von einer verbesserten EF bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nach Immunglobulingabe (35). Insgesamt ist die Studienlage aber uneinheitlich und randomisierte, kontrollierte Studien fehlen, so dass ein Therapieversuch bei therapierefraktärer Myokarditis auch auf Grund des geringen Nebenwirkungspotentials zwar gerechtfertigt ist, jedoch nicht grundsätzlich empfohlen wird (8).

Bei Patienten mit Myokarditis und DCM konnten verschiedene Autoantikörper nachgewiesen werden. Daher ist auch eine Immunadsorption zur Entfernung der Antikörper eine Therapieoption. Felix et al. konnten in einer kleinen randomisierten Studie einen positiven Effekt auf Inflammation und linksventrikuläre Funktion nachweisen (36).

Eine immunsuppressive Therapie hat bei viraler Myokarditis keinen größeren Nutzen gezeigt, kann aber bei der Behandlung einer autoimmunen Myokarditis wirksam sein (37). Bei der Riesenzellerarteriitis zeigte die Behandlung mit Ciclosporin, Glukokortikoiden und monoklonalen Antikörpern Vorteile im transplantationsfreien Überleben für die Patienten (38). Die Studienlage ist insgesamt widersprüchlich, die immunsuppressive Therapie wird bei mittels EMB diagnostizierten, chronischen, autoimmunen, virusnegativen Fällen empfohlen (39).

1.7 Diagnostik der akuten Myokarditis

Die Diagnose der AM ist auf Grund der heterogenen Symptomkonstellation im klinischen Alltag eine Herausforderung und stellt häufig eine Ausschlussdiagnose dar. Es sollte eine ausführliche Anamnese durchgeführt werden, u.a. mit Fragen nach Symptombeginn und –ausprägung, Belastungsabhängigkeit, kürzlich durchgemachten Infekten, kardiovaskulärem Risikoprofil, bekannten Autoimmunerkrankungen beim Patienten selbst oder in dessen Familie, kardialen Vorerkrankungen oder ob der Patient bereits in der Vergangenheit an einer Myokarditis erkrankt war. In der körperlichen Untersuchung sollte auf Zeichen einer Herzinsuffizienz, systemischer Autoimmunerkrankungen oder Fieber geachtet werden. Die weitere Standarddiagnostik beinhaltet die Beurteilung der kardiopulmonalen Stabilität durch Messung von Blutdruck, Herzfrequenz und peripherer Sauerstoffsättigung, sowie das Anfertigen eines 12-Kanal-Echokardiogramms und einer Blutentnahme zur Bestimmung der Elektrolyte, der Retentionsparameter, der kardialen Biomarker, der Inflammationsparameter sowie des Blutbildes. Zusätzlich sollte eine transthorakale Echokardiographie erfolgen, um Informationen zur Herzfunktion und -morphologie zu erhalten. Eine sorgfältige Anamnese kann in Verbindung mit klinischer Symptomatik, einer gründlichen körperlichen Untersuchung und Zusammenschau aller Untersuchungsbefunde die Verdachtsdiagnose einer AM erhärten. Der invasive Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit mittels Koronarangiographie ist vor allem bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren obligat (8). Mittels invasiver endomyokardialer Biopsie (EMB) kann die Ätiologie der Erkrankung eruiert werden. Die EMB wird jedoch auf Grund der Invasivität und hohen Spontanheilungsrate nicht in allen Fällen empfohlen (40). Entscheidend ist, die AM als Differentialdiagnose frühzeitig in Betracht zu ziehen, wenn ein junger Patient sich mit akutem Brustschmerz oder Dyspnoe und Zeichen einer kardialen Dekompensation vorstellt und eine KHK invasiv ausgeschlossen oder sehr unwahrscheinlich ist.

1.7.1 Elektrokardiogramm

Das Schreiben eines Elektrokardiogramms (EKG) sollte als basisdiagnostisches Verfahren am Anfang des diagnostischen Algorithmus erfolgen, um Rhythmusstörungen und Veränderungen der Erregungsausbreitung des Herzens frühzeitig zu erkennen. EKG-Veränderungen finden sich häufig bei Patienten mit AM,

diese sind aber oft unspezifisch und wenig sensitiv (41). Folgende Veränderungen im EKG können beispielsweise auftreten:

- Konkave ST-Streckenveränderungen ohne reziproke Veränderungen, die keinem direkten koronaren Versorgungsgebiet zuordenbar sind (im Unterschied zum ST-Hebungsinfarkt)
- T-Negativierungen
- Rhythmusstörungen
- Neu aufgetretener atrioventrikulärer Block
- Ventrikuläre Rhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardien

1.7.2 Biomarker

Die Blutentnahme gehört zur frühen Basisdiagnostik. Biomarker stellen objektiv messbare biologische Blutbestandteile dar, die als Indikator für pathologische Prozesse dienen. Von Interesse sind auch Entzündungsmarker, wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit, das C-reaktive Protein oder die Leukozytenzahl, welche bei viraler Myokarditis im Kontext einer Infektanamnese erhöht sein können. Informationen über eine Schädigung des Myokards können aus kardialen Biomarkern gewonnen werden. Die sensitivsten Marker dieser Gruppe sind intrazellulär befindliche Troponin-Proteinkomplexe, welche bei Schädigung der Kardiomyozyten in das Blutplasma freigesetzt und über verschiedene Schnelltests quantifiziert werden können. Die Sensitivität dieses Parameters ist am größten, wenn die Blutentnahme zwei bis drei Stunden nach Symptombeginn durchgeführt wird (42). Eine Erhöhung des Troponins ist allerdings weder spezifisch für eine akute Myokarditis, noch schließt ein normwertiges Troponin eine Myokarditis aus (43).

1.7.3 Serologie

Der Nachweis von Antikörpern gegen virale Antigene ist kein Nachweis für eine Affektion des Myokards, sondern weist die aktuelle (Antikörper vom IgM-Typ) oder stattgefundenene (Antikörper vom IgG-Typ) Auseinandersetzung des Immunsystems mit einem infektiösen Erreger nach. Durch die hohe Prävalenz zirkulierender IgG-Antikörper gegen kardiotope Viren in der Population bringt der Nachweis dieser Antikörper keinen zusätzlichen Nutzen für die Diagnose der AM (44-46). In einer Studie von Mahfoud et al. konnte kein Zusammenhang zwischen dem serologischen Nachweis von Antikörpern gegen kardiotope Viren und positiven Ergebnissen in der EMB nachgewiesen werden (46). Der indirekte serologische Nachweis von Hepatitis-

C-Viren, Rickettsien, Borrelien und dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) kann hingegen auf Grund potentieller Behandlungsoptionen hilfreich sein (8).

Bei Verdacht auf kardiale Mitbeteiligung im Rahmen von Autoimmunerkrankungen wie z.B. dem systemischen Lupus erythematoses oder Vaskulitiden wie der Granulomatose mit Polyangiitis kann ein Vaskulitisscreening inklusive Untersuchung auf antinukleäre Antikörper (ANA) und antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) sinnvoll sein.

Eine große Anzahl verschiedener Autoantikörper gegen kardiale Antigene (AKA) können serologisch bei Patienten mit AM oder DCM nachgewiesen werden (47, 48). Kann in der EMB kein virales Genom nachgewiesen werden, im Serum sind jedoch AKA detektierbar, kann dies für eine autoimmune Genese der AM oder DCM sprechen (47). Der Nachweis der krankheitsspezifischen AKA kann dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, welche, falls keine aktive Infektion des Myokards nachweisbar ist, von einer Immunsuppression profitieren könnten (48, 49).

1.7.4 Echokardiographie

Eine transthorakale Echokardiographie wird für alle Patienten mit AM empfohlen, da mit Hilfe dieser Untersuchung Hinweise auf eine nicht-entzündliche Genese der kardialen Symptomatik z.B. durch Herzklappenveränderungen oder -defekte gewonnen sowie die Morphologie des Herzens (Größe der Herzkammern, Dicke der Herzwände, ventrikuläre Funktion) beurteilt und eventuell begleitende Perikardergüsse zuverlässig evaluiert werden können (8). Weitere pathologische Veränderungen wie ventrikuläre Dysfunktion, regionale Wandbewegungsstörungen und diastolische Dysfunktion mit erhaltener EF, die häufiger bei AM auftreten, können ebenfalls durch die Echokardiographie detektiert werden (50, 51). Die chronische Myokarditis stellt sich häufig ähnlich einer dilatierten, hypertrophen oder restriktiven Kardiomyopathie dar, während sich bei der fulminanten AM häufig ein nicht-dilatierter, verdickter und hypokontraktiler Ventrikel findet (50, 51). Die hohe Verfügbarkeit, die Nichtinvasivität und die niedrigen Untersuchungskosten sowie die schnelle und zuverlässige Evaluation von Funktion und Morphologie des Herzens machen die Echokardiographie zum Mittel der ersten Wahl in der Initialdiagnostik und für Verlaufskontrollen.

1.7.5 Endomyokardiale Biopsie

Bei der endomyokardialen Biopsie werden Gewebeproben mit Hilfe eines Herzkatheters aus dem rechten oder linken Ventrikel entnommen und anschließend histologisch, immunhistochemisch oder zum Virus-DNA-Nachweis mittels Polymerase Kettenreaktion (PCR) aufbereitet.

Ursprünglich erfolgte die Diagnose der AM auf Basis der 1986 entwickelten Dallas-Kriterien, welche auf der lichtmikroskopischen Detektion inflammatorischer Infiltrate in mit Hämatoxylin und Eosin gefärbten Biopsaten basierte (52). Nach Einführung der Immunhistochemie konnten diese Infiltrate später durch den Einsatz spezifischer Antikörper gegen Leukozyten, T-Lymphozyten und Makrophagen besser charakterisiert werden (53). Derzeit wird eine AM diagnostiziert, wenn mehr als 14 Leukozyten pro 1 mm² sowie eine erhöhte HLA Expression und Myozytolyse detektiert werden (54). Die PCR ermöglicht zusätzlich die Detektion viraler Genome in den Biopsiepräparaten (55).

Die Sensitivität der EMB wird durch den sogenannten „sampling error“ beeinträchtigt, da sich die Inflammation in den meisten Krankheitsfällen nicht disseminiert, sondern fokal zeigt. Durch Biopsien außerhalb der fokalen Läsionen können falsch negative Resultate entstehen. Studien zur diagnostischen Genauigkeit, in denen die Ergebnisse von EMBs mit denen in Autopsien und transplantierten Herzen verglichen wurden, zeigten, dass die Sensitivität der EMB von der Anzahl der akquirierten Biopsieproben abhängig ist und bei zehn Proben eine Sensitivität von nur 50 % aufweist (56). 17 Proben sind notwendig um eine Sensitivität von 80 % zu erreichen (57). Eine weitere Limitation der EMB ist die hohe Interobservervariabilität bei der Beurteilung der Biopsiepräparate (58). Ein zusätzlicher Aspekt ist die Invasivität und die Sicherheit der Untersuchung. Zwar ist die EMB, wenn von erfahrenen Ärzten durchgeführt, eine relativ sichere Untersuchung mit Komplikationsraten zwischen unter 1% und 3 % (59, 60), dennoch wird die EMB in der klinischen Praxis häufig nicht praktiziert. Die Durchführung wird nach aktuellen Leitlinien nur in bestimmten Fällen und an spezialisierten Zentren empfohlen (61). Die American Heart Association sowie die European Society of Cardiology veröffentlichten eine Konsensusleitlinie, in welcher der diagnostische, prognostische und therapeutische Nutzen gegen das Risiko der EMB in 14 klinischen Szenarien abgewogen wird. Nach diesen sollte die EMB bei Patienten mit akuter, schwerer Herzinsuffizienz mit hämodynamischer Relevanz, dilatiertem Ventrikel oder ventrikulären Arrhythmien,

höhergradigem atrioventrikulärem Block oder fehlendem Therapieansprechen erwogen werden (40). Für die häufige infarktartige Präsentation der AM, die meist mit einer guten Prognose einhergeht, wird die EMB in dieser Leitlinie nicht explizit empfohlen (40).

1.7.6 Diagnosestellung mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie

Mit Hilfe der CMR als nicht-invasives Schnittbildverfahren können Funktion und Struktur des Herzens zuverlässig beurteilt werden (62). Durch Anwendung verschiedener Sequenzen, durch die Signalintensitäten spezifischer Weichgewebe hervorgehoben oder unterdrückt werden können, ist die CMR zur Detektion pathologischer Gewebeveränderungen exzellent geeignet (63). Grundlage dafür bildet die unterschiedliche Zusammensetzung und die daraus resultierenden veränderten magnetischen Eigenschaften von Geweben. Jüngere Leitlinien zur Herzinsuffizienz empfehlen die Durchführung einer CMR bei Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz (64).

1.7.6.1 Die kardiale Magnetresonanztomographie

Die CMR unterscheidet sich von der herkömmlichen Magnetresonanztomographie (MRT) insbesondere dadurch, dass ein sich permanent bewegendes Organ im Fokus der Untersuchung steht. Am Patienten wird während der Untersuchung ein EKG abgeleitet, welches zur Steuerung des Zeitpunktes der Bildakquise dient. Nicht nur die Eigenbewegung des Herzens, sondern auch die Bewegung von kranial nach kaudal durch Atmung ist bei der Bildakquise zu berücksichtigen. Bei vielen Sequenzen ist der Patient daher angehalten, während der Bildakquise nicht zu atmen.

Mit Hilfe der CMR können verschiedene für die akute Myokarditis typische Veränderungen wie Ödeme, inflammatorische Hyperämie, Narben, begleitende Perikardergüsse, Wandbewegungsstörungen und Einschränkungen der Funktion detektiert werden (65). Zudem können Veränderungen der Myokardtextur auch bei erhaltener Pumpfunktion detektiert werden. Diese herausragenden Eigenschaften haben den Einsatz der CMR zur Detektion von myokardialen Erkrankungen in den letzten 20 Jahren stetig wachsen lassen. Der Verdacht auf akute Myokarditis ist eine der häufigsten Indikationen für die Durchführung einer CMR-Untersuchung und macht in Europa etwa ein Drittel der Untersuchungen aus (66).

1.7.6.2 Evaluation der kardialen Pumpfunktion und Morphologie

Zur Diagnose morphologischer oder funktioneller Veränderungen eignen sich Gradientenechosequenzen im cine-Modus mit steady-state free precession (SSFP)-Technik, welche EKG-getriggert über einen vollständigen Herzzyklus akquiriert werden. Die daraus errechneten Bilder können anschließend zur Detektion von Wandbewegungsstörungen in einer Endlosschleife dargestellt werden. In den Einzelbildern kann die Größe von Vorhof und Ventrikeln beurteilt werden und durch Messung von Volumina und Masse die Berechnung von Funktionsparametern erfolgen (67). Im Rahmen einer AM, insbesondere bei schwerer Symptomatik, kann die EF erheblich reduziert sein. Gelegentlich finden sich bei Patienten mit AM regionale oder globale Wandbewegungsstörungen. Diese sind jedoch nicht spezifisch für die AM und treten auch bei anderen myokardialen Erkrankungen auf (23). Dilatationen oder Hypokinesien des linken Ventrikels können Hinweise auf Stadium, Schwere und Prognose der Erkrankung geben. Zagrosek et al. zeigten in einer Publikation von 2008, dass das die Inflammation begleitende Ödem zu einer reversiblen Erhöhung der linksventrikulären Masse führen kann (68).

1.7.6.3 Detektion der Inflammation mit konventionellen Techniken

Charakteristische Gewebeveränderungen bei Inflammationen sind Ödem, Hyperämie und Fibrose. 2009 wurde von Friedrich et al. ein Konsensuspaper publiziert, in welchem die Kombination verschiedener konventioneller Sequenzen zur Detektion von inflammationstypischen Gewebeveränderungen empfohlen wurde, die sogenannten Lake-Louise-Kriterien, welche nachfolgend Lake-Louise-Kriterien I benannt werden (23). Tabelle 1 zeigt die typischen Veränderungen bei Inflammation, welche im Rahmen der Lake-Louise-Kriterien I detektiert werden.

Das Ödem, als charakteristisches Merkmal potentiell reversibler inflammatorischer Zellschädigung, entsteht durch die zunehmende Permeabilität der Zellmembranen durch Membrandefekte, welche durch vermehrten Natriumeinstrom zu einem intrazellulären Ödem, bei schweren Zellschäden auch zum Verlust der Zellintegrität mit transmembranösem Ausfluss von Wasser und größeren Molekülen führen kann (23). Durch T2 gewichtete Bildgebung kann ein kardiales Ödem sensitiv detektiert werden, da wassergebundene Protonen zu einer verlängerten T2-Zeit und einer höheren Signalintensität führen. Regionale Anhebungen der Signalintensitäten

lassen sich visuell detektieren und ließen sich bei 36 % der Patienten mit histologisch nach den Dallas-Kriterien validierter AM nachweisen (69). Mittels semiquantitativem Vergleich des Verhältnisses der Signalintensität eines Skelettmuskels mit der des Myokards lässt sich auch in Abwesenheit einer regionalen Signalanhebung ein diffuses Ödem detektieren. Dieser Quotient wird T2-Ratio oder Edema Ratio genannt. Die Sensitivität und Spezifität für T2-gewichtete Bildgebung zur Diagnose der Inflammation für gepoolte Daten verschiedener Studien, die in der Mehrzahl klinisch, zum Teil auch histologisch validiert waren, liegt bei 70 % bzw. 71 % bei einer diagnostischen Genauigkeit von 70 % (23). Ein Kritikpunkt der T2-gewichteten Spinechosomequenzen ist die große Anfälligkeit für Bewegungsartefakte, ein geringer Signal-Rauschabstand sowie eine eventuelle Mitbeteiligung des Skelettmuskels bei Systemerkrankungen oder bei koexistierenden Myositiden, welche die T2-Ratio verfälschen können.

Die Hyperämie ist ein weiteres Merkmal einer Inflammation. Sie entsteht durch die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aus Endothelzellen, Mastzellen, Leukozyten, Makrophagen und weiteren Zellen sowie durch die Aktivierung von plasmatischen Komplement-, Gerinnungs- sowie Fibrinolysefaktoren und dem Kallikrein-Kininsystem. Dies resultiert in einer regionalen Vasodilatation und Zunahme der Gefäßpermeabilität. Das erhöhte Blutvolumen im Inflammationsgebiet führt zu einer erhöhten Kontrastmittelaufnahme im Gewebe in den ersten Minuten nach Kontrastmittelgabe. Friedrich et al. empfahlen 1998 die Durchführung einer T1-gewichteten Bildgebung vor und nach Kontrastmittelgabe, das sogenannte Early Enhancement (70). Für die Early Gadolinium Enhancement ratio (EGEr) wird der Quotient aus der Signalintensität des Myokards und der Skelettmuskulatur vor und nach Kontrastmittelgabe gebildet. Ein pathologischer Befund liegt ab einer EGEr ≥ 4 vor. Man geht davon aus, dass eine erhöhte EGEr die Hyperämie repräsentiert und somit ein reversibles Phänomen darstellt. Die Sensitivität und Spezifität für die EGEr liegt bei 74 % bzw. 83 % bei einer diagnostischen Genauigkeit von 78 % (23). Die diagnostische Verwertbarkeit dieser Methode kann durch Magnetfeldinhomogenitäten des Skelettmuskels eingeschränkt sein. Zudem wird bei dieser T1-gewichteten Sequenz der Skelettmuskel als Referenz gemessen, so dass eine koexistierende Myositis oder Muskelbeteiligung im Rahmen einer Systemerkrankung die Ergebnisse verfälschen kann. Für diesen Fall kann das globale relative Enhancement (gRE) ermittelt werden, wo ein Quotient aus

Signalintensität des Myokards vor und nach Kontrastmittelgabe gebildet wird. Ein Anstieg der Signalintensität > 45 % gilt als pathologisch (23). Die Interpretation der Befunde ist untersucherabhängig und erfordert eine strikte Qualitätskontrolle. Arrhythmien, eine schwankende Herzfrequenz oder unregelmäßige Atmung während der Untersuchung können zu reduzierter bzw. diagnostisch nicht ausreichender Bildqualität führen. Weiterer Nachteil der Early Enhancement Bildgebung ist die Notwendigkeit der Kontrastmitteladministration.

Das Late Gadolinium Enhancement (LGE), die späte, fokale Anreicherung von Kontrastmittel (KM) repräsentiert potentiell irreversibel geschädigte Herzmuskulatur, Nekrose und Fibrose. Zum Einsatz kommt eine T1-gewichtete Inversion Recovery Gradientenechosequenz, die durch einen justierbaren Inversionspuls das Signal des normalen Myokards unterdrückt, wodurch Regionen, in denen das KM akkumuliert, hell erscheinen. Im frühen Stadium der Nekrose kann das KM, welches sich physiologisch nur extrazellulär verteilt, über Zellmembranen geschädigter Herzmuskelzellen nach intrazellulär diffundieren (19). Durch das erhöhte Verteilungsvolumen verbleibt das KM länger vor Ort und kann auf nach 10-15 Minuten nach KM-Gabe akquirierten Bildern Narben und Nekrosen anzeigen. In der Spätphase der Nekrose ist der Extrazellulärraum durch den fibrotischen Umbau vergrößert und das KM bleibt länger nachweisbar (23).

Diese Technik wurde zunächst genutzt, um myokardiale Infarkte zu visualisieren. Ausmaß und Verteilungsmuster der Narbe stellten sich dabei als wichtiger prognoserelevanter Faktor heraus, da transmurale, ausgedehnte Narben das Risiko der Entwicklung einer Herzinsuffizienz oder maligner Arrhythmien erhöhen (71-73). Auch bei vielen anderen Herzerkrankungen finden sich LGE-positive Areale, wobei das Verteilungsmuster der Narben Hinweise auf die Ätiologie geben kann (73). So finden sich bei einem Teil der Patienten mit AM fokale Fibrosen, welche typischerweise subepikardial, vorzugsweise in inferolateralen, seltener in anteroseptalen Segmenten des linken Ventrikels zur Darstellung kommen (23). Die Sensitivität und Spezifität von LGE zur Diagnose der AM liegt bei 59 % bzw. 86 % bei einer diagnostischen Genauigkeit von 68% (23).

Nachteil der LGE Bildgebung ist, dass sie nur fokale Fibrosen detektiert und so einen Teil der Patienten mit diffusen Fibrosen nicht erfasst. Auf der anderen Seite können, wie oben beschrieben, auch reversibel geschädigte Areale z.B. mit fokalem Ödem LGE-positiv dargestellt werden. Demnach kann in der Akutsituation eine

Unterscheidung zwischen aktiver Inflammation und inaktiver Narbe schwierig sein (73). Die fokale Narbe demarkiert sich außerdem durch eine gesteigerte Signalintensität im Vergleich zu gesund aussehendem Referenzmyokard, welches vom Untersucher festgelegt wird. Auch für die LGE-Bildgebung ist die Gabe von KM notwendig.

Durch die Kombination der verschiedenen Sequenzen kann die diagnostische Genauigkeit verbessert werden. Sind von Ödem-, Hyperämie- oder Fibrosebildung zwei Parameter pathologisch, kann eine myokardiale Inflammation mit einer diagnostischen Genauigkeit von 78 % diagnostiziert oder im negativen Fall ausgeschlossen werden (23). Die diagnostische Genauigkeit war zunächst nur auf Basis der zum Zeitpunkt der Publikation der Lake-Louise-Kriterien vorhandenen klinischen Studien berechnet worden. Die Kriterien waren in den darauffolgenden Jahren weltweit der Standard zur nichtinvasiven Diagnose der akuten Inflammation mittels CMR, so dass im Verlauf deutlich mehr Daten zur Verfügung standen. In Metaanalysen mit größeren Fallzahlen fand sich eine gepoolte diagnostische Genauigkeit für die LLC von 83 % (74, 75).

Tabelle 1. Kriterien für inflammatorische Veränderungen nach den 2009 publizierten Lake-Louise-Kriterien. Die Diagnose ist wahrscheinlich, wenn zwei von drei Hauptkriterien positiv sind (23).

Hauptkriterium	Typische Veränderungen bei akuter Inflammation
Ödem	Fokales Ödem, global erhöhte T2-Ratio
Hyperämie	Erhöhte Early Gadolinium Enhancement Ratio
Fibrose	Subepikardiales oder fleckiges Late Gadolinium Enhancement,
Unterstützende Kriterien	Regionale oder globale systolische Dysfunktion, Perikarderguss

1.7.6.4 Grundlagen parametrischer Mappingtechniken

Parametrische Mappingsequenzen sind Sequenzen, mit deren Hilfe hochauflösende Maps (Karten) errechnet werden, in denen Relaxationszeiten von Geweben pixelweise quantifiziert und in farbkodierten Parameterkarten visualisiert werden können. Dies eröffnet neue Wege der Gewebecharakterisierung, da eine veränderte Zusammensetzung des Gewebes auch zu veränderten Relaxationszeiten führt. Ermöglicht wird dies durch die Akquise von Rohbildern in einer Schnittebene über mehrere Herzzyklen zu unterschiedlichen Inversionszeiten. Die Rohbilder werden

anschließend bewegungskorrigiert, um sicherzustellen, dass diese möglichst optimal zur Deckung gebracht werden. Dann werden die Rohbilder pixelweise mittels einer dreifach parametrischen Relaxationskurvenanpassung verrechnet und es entsteht eine parametrische Map, in der die Relaxationszeiten pixelweise quantifizierbar sind. Basis der Mappingtechnik ist die Look-Locker-Sequenz, auch als TI Scout bekannt, die nach einem einzelnen 180° Hochfrequenzimpuls kontinuierlich Bilder zu verschiedenen Inversionszeiten (TI) akquiriert. Sie wird heute ubiquitär genutzt, um vor der Aufnahme der LGE-Bildgebung die TI zu bestimmen, bei der das gesunde Myokard kein Signal mehr abgibt (76). Durch die kontinuierliche Bildakquise und die Bewegung des Herzens ist die Look-Locker-Sequenz zur Berechnung pixelweiser T1-Maps nur begrenzt geeignet. Messroghli et al. publizierten 2004 eine Arbeit zu einer modifizierten Sequenz, der „modified look-locker inversion recovery“-Sequenz (MOLLI), mit der Rohbilder EKG-getriggert über verschiedene Herzzyklen in derselben Herzphase akquiriert werden konnten (77). Durch ein schmales Akquisitionsfenster konnten Störungen durch die Herzbewegung minimiert werden. Verschiedene Studien bestätigten eine hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der T1-Relaxationszeiten und geringe Inter- und Intraobservervariabilitäten (76, 78). Nachteil der MOLLI-Sequenz ist, dass Patienten lange den Atem anhalten müssen, da die Bildakquise über initial über 17, später 11 Herzschläge erfolgt. Weiterentwickelte Mappingtechniken wie die Short modified look-locker inversion recovery (ShMOLLI) zielten darauf ab, die Akquisitionszeiten zu verringern, um Mapping auch bei Patienten einsetzen zu können, die krankheitsbedingt nicht zu langem Atemanhalten in der Lage sind. Die Anzahl der Herzschläge konnte für die ShMOLLI auf 9 gesenkt werden, die mit der ShMolli-Sequenz erhobenen Relaxationszeiten zeigten in einer Studie von Piechnik et al. eine gute Übereinstimmung mit denen der MOLLI-Sequenz (79). Aktuell werden Mappingsequenzen entwickelt, bei denen der Patient den Atem nicht anhalten muss, sowie dreidimensionale T1-Mapping-Sequenzen (80, 81). Durch die EKG-getriggerte Rohbildakquise können Arrhythmien zu nicht-diagnostischen Maps führen, zudem kann die Auswertung durch die niedrige räumliche Auflösung des Mappings bei Patienten mit dünnen Herzwänden eingeschränkt sein, weshalb die Empfehlung zur Anwendung von Mapping bei diesen Patienten eingeschränkt ist (82).

1.7.6.5 Mapping und Myokarditis

Veränderungen in der Gewebezusammensetzung durch pathologische Prozesse führen zu Veränderungen der in Maps quantifizierbaren Relaxationszeiten. Eine Verlängerung der T1-Zeiten tritt insbesondere bei Ödemen, Fibrose oder Nekrose auf (83, 84). Ferreira et al. zeigten in einer Studie zur akuten Myokarditis, dass mit Hilfe des nativen T1-Mappings Lokalisation, Ausdehnung und Muster von Fibrosen mit hoher diagnostischer Genauigkeit und ohne den Einsatz von Kontrastmittel beurteilt werden können (85). Der Parameter der T2-Relaxationszeit repräsentiert insbesondere den Gewebegehalt an freiem Wasser und ist so ein Marker für das myokardiale Ödem. Beide Parameter zusammen können Hinweise auf verschiedene inflammationsbedingte Veränderungen im Myokard geben.

1.7.6.6 Extrazelluläre Volumenfraktion

LGE-Bildgebung kann fokale Fibrose zuverlässig detektieren, die diffuse myokardiale Fibrose lässt sich jedoch aufgrund eines fehlenden Kontrastes zum gesunden Myokard nicht darstellen (86). Durch die extrazelluläre Volumenfraktion lassen sich Verteilungsstörungen zwischen dem zellulären und dem interstitiellen Kompartiment detektieren (82). Verschiedenen Studien zeigten, dass die ECV mit höherer Genauigkeit als LGE Fibrose detektieren und quantifizieren kann (87) (88). Durch ECV-Maps können die Veränderungen quantifiziert werden. Eine Vergleichsstudie mit gesunden Probanden konnte zeigen, dass Frauen höhere T1-Relaxationszeiten und ECV haben als Männer und dass die mittels MOLLI akquirierten T1-Zeiten mit dem Alter abnehmen, die ECV jedoch altersunabhängig ist (89).

1.7.6.7 Inflammationsdetektion mit den aktualisierten Lake-Louise-Kriterien

Angesichts der zunehmenden Anwendung parametrischer Mappingtechniken und der bekannten Limitationen der konventionellen Lake-Louise-Kriterien wurden 2018 durch ein Expertengremium die aktualisierten Protokollempfehlungen veröffentlicht (auch Lake-Louise-Kriterien II genannt) (90). Technische Entwicklungen wie das parametrische Mapping sollten die Limitationen der konventionellen Techniken überwinden. Auf Basis der vorhandenen Studien, insbesondere zum parametrischen Mapping, wurde in den erneuerten Lake-Louise-Kriterien die Kombination von T2-basierter Bildgebung (regionales Ödem oder hohe T2-Ratio oder erhöhte Relaxationszeit in T2-Maps) mit T1-basierter Bildgebung (erhöhte Relaxationszeit in

T1-Maps oder sichtbares LGE in nichtischämischem Verteilungsmuster) empfohlen (90). Die Diagnose kann gestellt werden, wenn jeweils mindestens ein T1- und T2-basierter Parameter positiv ist. Das Early Enhancement findet sich in den neuen Empfehlungen nicht explizit wieder, sondern kann als ergänzende Technik genutzt werden, wenn Expertise im Umgang mit der Sequenz bestehen oder Mappingtechniken nicht zur Verfügung stehen (90).

1.8 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist die Evaluation von T1- und T2-Mappingsequenzen zur Diagnose der akuten myokardialen Inflammation in der akuten Phase und im Krankheitsverlauf, sowie der Vergleich parametrischer Mappingsequenzen zu konventionellen Techniken.

2 Methodik

2.1 Allgemeines Studiendesign

In dieser prospektiven Studie wurde der Verlauf quantitativer Parameter in verschiedenen Krankheitsstadien bei Patienten mit akuter Myokarditis untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Ein Ethikantrag mit der Nummer EA1/105/13 wurde von der Ethikkommission bewilligt. Bei jedem Patienten wurde vor Einschluss in die Studie zur Sicherung der Diagnose eine klinische CMR-Untersuchung mit konventionellen Untersuchungstechniken nach dem jeweils hausüblichen Standard entweder in der jeweiligen Klinik der Erstvorstellung oder, falls dort nicht verfügbar, im Helios-Klinikum Berlin-Buch durchgeführt. Die erste Studienuntersuchung sollte zeitnah nach Auftreten der ersten Beschwerden, spätestens innerhalb von zwei Wochen erfolgen. Zwischen der klinischen Untersuchung und der Studienuntersuchung mussten mindestens 24

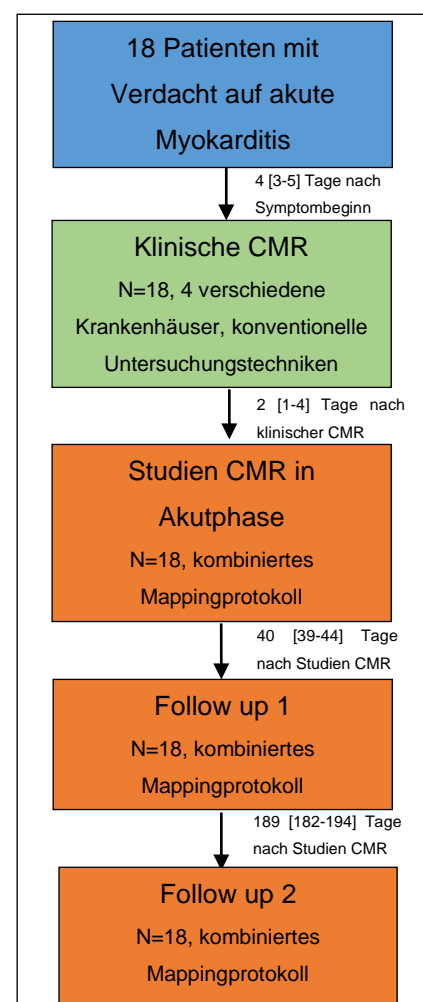


Abbildung 1. Ablauf der Studie. CMR=kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

Stunden liegen, um eine Verfälschung der Messwerte durch Kontrastmittel aus der Voruntersuchung zu vermeiden. Eine zweite Studienuntersuchung sollte fünf Wochen und eine dritte Untersuchung sechs Monate nach Erstuntersuchung erfolgen (siehe auch Abbildung 1). Zu jedem Patienten wurde ein gesunder Proband ähnlichen Alters und gleichen biologischen Geschlechts als Kontrollgruppe untersucht. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten ausführlich über Risiken der Untersuchung, Ablauf und Zweck der Studie sowie die Verwendung der patientenbezogenen Daten informiert. Der Einschluss in die Studie wurde durch die schriftliche Einwilligung der Patienten dokumentiert.

Es erfolgte eine Blutentnahme zur Ermittlung des Hämatokrits zur späteren Berechnung des extrazellulären Volumens. Die Untersuchung der Patienten erfolgte am 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen „Avento“ der Firma Siemens Healthineers (Erlangen, Deutschland) im Helios-Klinikum Berlin-Buch. Vor Beginn und am Ende einer jeden Untersuchung wurden Blutdruck und Herzfrequenz der Teilnehmer gemessen und dokumentiert. Zu jeder Untersuchung wurde ein Case Report Form ausgefüllt. Vor jeder Untersuchung wurden die Teilnehmer in einem ärztlichen Gespräch über Risiken der Untersuchung ausgeklärt und die Zustimmung zur Teilnahme auf einem Patientenaufklärungsbogen dokumentiert. Alle personenbezogenen Daten wurden pseudonymisiert gespeichert. Die Teilnehmeridentifikationslisten wurden getrennt von den pseudonymisierten Untersuchungs- und Patientendaten gespeichert.

2.2 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien fanden bereits in anderen Publikationen bewährte klinische Kriterien Anwendung (91, 92): Innerhalb von zwei Wochen neu aufgetretene Symptome einer Herzerkrankung wie Angina pectoris oder Dyspnoe, Zeichen einer myokardialen Schädigung sowohl in der Elektrokardiographie (EKG) wie ST-Streckenveränderungen, T-Wellen-Inversion oder Herzrhythmusstörungen als auch eine Erhöhung der Biomarker (Kreatinkinase, Troponin I oder T). Vor Einschluss in die Studie musste bei den Patienten eine klinische CMR nach konventionellem Untersuchungsprotokoll erfolgt sein (23). Ein die Verdachtsdiagnose Myokarditis bestätigendes Ergebnis in dieser Untersuchung war für einen Einschluss nicht ausschlaggebend. Das Mindestalter für die Teilnehmer lag bei 18 Jahren, es musste eine schriftliche Einwilligung des Patienten vorliegen.

2.3 Ausschlusskriterien

Patienten, die eine angeborene oder erworbene Herzkrankheit, wie eine koronare Herzkrankheit, abgelaufene Myokarditis, eine Kardiomyopathie oder eine vorbeschriebene primäre Herzklappenerkrankung hatten, konnten an der Studie nicht teilnehmen. Patienten, bei denen nicht-myokarditistypische kardiale Veränderungen in der klinischen CMR-Untersuchung (z.B. Takotsubo oder hypertrophe Kardiomyopathie) detektiert wurden, wurden von der Studie ausgeschlossen. Es galten die üblichen Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT (z.B. Herzschrittmacher, Defibrillator, zerebrale Gefäßclips, sonstige Metalle im Körper, Platzangst, Schwangerschaft) (93). Da die Untersuchung mit Kontrastmittel erfolgte, konnten Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 30 ml/min nicht teilnehmen.

2.4 Patientenakquise

14 Krankenhäuser in Berlin und Umgebung wurden schriftlich über die Studie und die Teilnahmebedingungen informiert. Acht Krankenhäuser meldeten sich zurück und sagten Mitarbeit bei der Patientenrekrutierung zu.

2.5 Patientencharakteristika

In der Zeit vom September 2013 bis Mai 2015 wurden 55 Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine akute Myokarditis bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Bei drei Patienten lag der Symptombeginn länger als 14 Tage zurück, elf Patienten hatten keine signifikanten EKG-Veränderungen, neun Patienten wiesen keine signifikante Erhöhung der Biomarker auf, acht Patienten waren an einer Studienteilnahme nicht interessiert oder waren unter 18 Jahre alt, drei Patienten hatten einen schweren Krankheitsverlauf mit der Notwendigkeit einer schnellen EMB zur weiteren Diagnostik, zwei Patienten hatten bereits eine abgelaufene Myokarditis, ein Patient war an einer koronaren Herzkrankheit erkrankt. 18 Patienten entsprachen den Kriterien und stimmten der Studienteilnahme zu.

2.6 Aufbau des Studienprotokolls

Im Studienprotokoll wurden Teile der Sequenzen für die Lake-Louise-Kriterien I mit parametrischen Mappingsequenzen kombiniert. Eine Übersicht des Untersuchungsprotokolls mit genauen Sequenzparametern findet sich auf Abbildung 2.

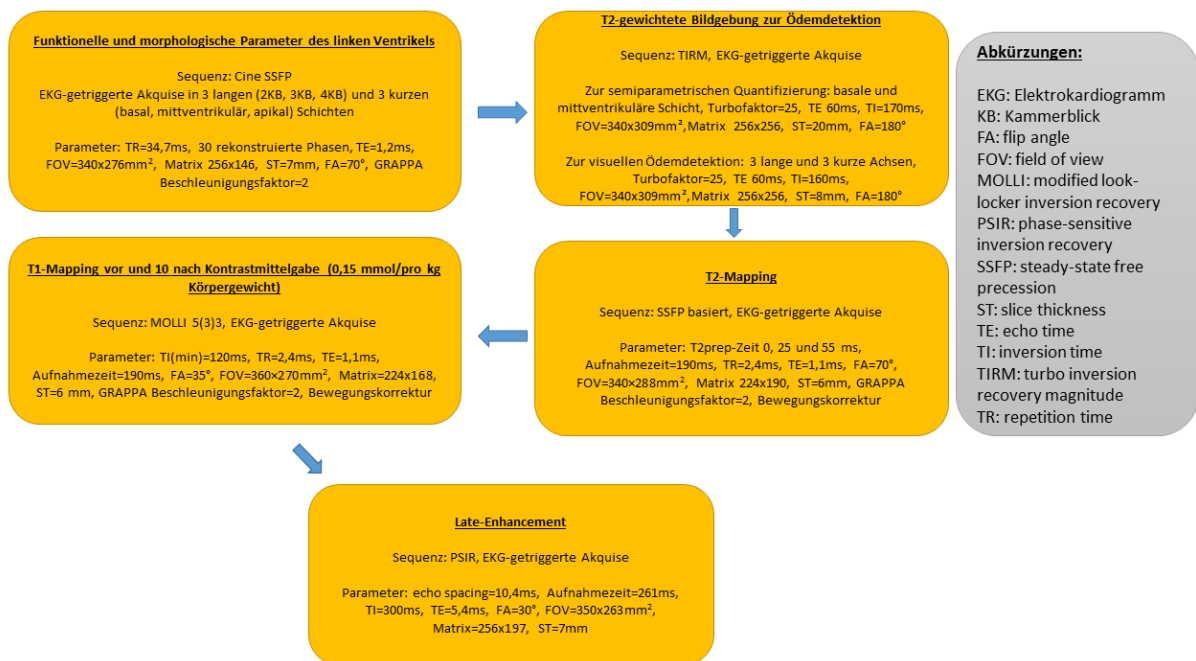


Abbildung 2. CMR Untersuchungsprotokoll

2.6.1 Sequenzen zur Erfassung von funktionellen und morphologischen Parametern des linken Ventrikels

Die Akquise der Cinebilder in steady-state free precession (SSFP)-Technik erfolgte EKG-getriggert in drei langen (Vier-, Drei- und Zweikammerblick) und drei kurzen Achsen (basal, mittventrikulär und apikal). Die Ermittlung von linksventrikulären Funktionsparametern wie Ejektionsfraktion (EF), linksventrikulärer Masse (LVM) und enddiastolischem Volumen (LVEDV) erfolgte in einem Kurzachsenpaket in SSFP-Technik mit jeweils drei Schichten pro Atemanhalte. Zur Berechnung des linksventrikulären Masseindex wurde die myokardiale Masse ins Verhältnis zur Körperoberfläche (KÖF) gesetzt. Die Berechnung der KÖF erfolgte nach der Mostellerformel (94):

$$\text{Körperoberfläche}[m^2] = \sqrt{\frac{\text{Körpergröße}[cm] \times \text{Körpergewicht}[kg]}{3600}}$$

2.6.2 T2-gewichtete Sequenzen

T2-gewichtete TIRM-Sequenzen wurden, den Empfehlungen von Abdel-Aty et al. folgend, in basaler und mittventrikulärer kurzer Achse mit einer Schichtdicke von 20 mm zur Bestimmung der Ratio zwischen Myokard und Skelettmuskel, sowie mit einer Schichtdicke von 8 mm in drei langen und drei kurzen Achsen zur visuellen Ödemdetektion akquiriert(95).

2.6.3 Parametrische Mappingsequenzen

T2-Maps wurden in SSFP-Technik mit einer Schichtdicke von 8 mm in drei langen und drei kurzen Achsen akquiriert, gefolgt von nativen T1-Maps in basaler und mittventrikulärer Schicht. Nach Gabe von 0,15 mmol pro Kilogramm Körpergewicht des Kontrastmittels Gadobutrol (Gadovist®, Bayer Healthcare, Germany) folgten T1-Mappingsequenzen in basaler und mittventrikulärer Schicht nach zehn Minuten.

2.6.4 Late Gadolinium Enhancement

Nach zwölf Minuten erfolgte die T1-Scout Sequenz sowie die Akquise der FLASH Sequenzen mit 8 mm Schichtdicke in drei langen und drei kurzen Achsen sowie ein SSFP-Kurzachsenpaket durch den linken Ventrikel (Schichtdicke 7 mm mit 3 mm Unterbrechungen) zur Detektion von LGE.

2.6.5 Auswertung der Bilddaten

Die Auswertung der Bilddaten erfolgte mit dem Programm cvi42 Version 5.0 (circle cardiovascular imaging, Calgary, Canada).

2.6.5.1 Bestimmung von Morphologie, Masse und Funktion des linken Ventrikels

Die Kinetik des linken Ventrikels wurde in Cinesequenzen in langen und kurzen Achsen beurteilt. Die Berechnung der linksventrikulären Funktionsparameter erfolgte im Kurzachsenpaket durch manuelle Konturierung von Endo- und Epikard jeweils in maximaler systolischer und diastolischer Phase. Die Papillarmuskeln wurden einzeln konturiert und nicht dem intraventrikulären Blutvolumen, sondern der linksventrikulären Masse zugerechnet.

2.6.5.2 T2-gewichtete Sequenzen

Für die Berechnung der T2-Ratio wurden die T2-gewichteten Bilder der TIRM-Sequenzen epi- und endokardial konturiert und die Signalintensitäten des Myokards und der Skelettmuskulatur ins Verhältnis gesetzt. Hierbei wurde zumeist die autochthone Rückenmuskulatur als Referenz ausgewählt, selten auch die Mm. pectorales.

2.6.5.3 Auswertung der T1-Maps

Die Auswertung der T1-Maps erfolgte in basaler und mittventrikulärer kurzer Achse. Um Artefakte aus dem Messbereich auszuschließen oder eine eventuelle

Fehlregistrierung einzelner Rohbilder zu detektieren, erfolgte die Konturierung von Epi- und Endokard in den elf bewegungskorrigierten Rohbildern. Anschließend wurden die Konturen aus den Rohbildern kopiert und in durch den Magnetresonanztomographen generierte Maps eingefügt. Zusätzlich wurde ein intraventrikuläres Areal, das keine Anteile von Papillarmuskeln enthielt, als Referenz für die Signalintensität des Blutes konturiert. Das Myokard wurde durch Markierung des Insertionspunktes des rechten am linken Ventrikels in sechs gleich große Segmente nach dem AHA-Modell unterteilt und die Relaxationszeiten für die einzelnen Segmente ermittelt. Aus diesen wurde für die globale T1-Relaxationszeit des Myokards der Median mit erstem und drittem Quartil ermittelt. LGE positive Areale wurden in die Messungen einbezogen. Falls einzelne Segmente durch Fehler in der Bewegungskorrektur in den Rohbildern nicht deckungsgleich übereinanderlagen, wurden diese von der Auswertung ausgeschlossen.

2.6.5.4 Auswertung der T2-Maps

Fokale Fibrosen wurden positiv gewertet, wenn visuell zusammenhängende, sich vom übrigen Myokard unterscheidende Areale erhöhter Relaxationszeiten detektierbar waren.

Die quantitative Auswertung der T2-Maps erfolgte in basaler und mittventrikulärer kurzer Achse. Um Artefakte aus dem Messbereich auszuschließen oder eine eventuelle Fehlregistrierung einzelner Rohbilder zu detektieren, erfolgte die Konturierung von Epi- und Endokard in den drei bewegungskorrigierten Rohbildern. Anschließend wurden die Konturen aus den Rohbildern kopiert und in durch den Magnetresonanztomographen generierte Maps eingefügt. Zusätzlich wurde ein intraventrikuläres Areal, das keine Anteile von Papillarmuskel enthielt, als Referenz für die Signalintensität des Blutes konturiert. Das Myokard wurde durch Markierung des Insertionspunktes des rechten am linken Ventrikel in sechs gleich große Segmente nach dem AHA-Modell unterteilt und die Relaxationszeiten für die einzelnen Segmente ermittelt. Aus diesen wurde zur Ermittlung der globalen T2-Zeit des Myokards der Median mit erstem und drittem Quartil berechnet. LGE-positive Areale wurden in die Messungen einbezogen. Analog zur Auswertung der T1- Maps wurden einzelne Segmente, welche durch Fehler in der Bewegungskorrektur in den Rohbildern nicht deckungsgleich übereinanderlagen, ausgeschlossen.

2.6.6 Berechnung der Fraktion des extrazellulären Volumens

Die extrazelluläre Volumenfraktion (ECV) wurde mit Hilfe des Hämatokrits und der nativen und der T1-Zeiten zehn Minuten nach Kontrastmittelgabe von Blut und Myokard nach der folgenden Formel berechnet (82):

$$ECV = (100 - \text{Hämatokrit}) \times \frac{\Delta T1_{\text{Myokard}}}{\Delta T1_{\text{Blutpool}}}$$

Die Berechnung erfolgte einzeln für jedes Segment mit der jeweiligen der Schicht zugehörigen Relaxationszeit des Blutpools. Der Median aller Segmente mit erstem und drittem Quartil ergab die globale ECV.

2.7 Aufbau und Auswertung der klinischen Untersuchung

Da jeder Patient auch eine klinische CMR-Untersuchung vor Einschluss in die Studie erhalten hat, wurde diese im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls ausgewertet. Die Untersuchung erfolgte in der jeweiligen Klinik, in der die Patienten vorstellig wurden oder im Falle dort fehlender Verfügbarkeit im Studienzentrum der Arbeitsgruppe Kardiale MRT. An insgesamt vier verschiedenen Krankenhäusern wurden Untersuchungen nach dem im jeweiligen Haus üblichen Standard ausschließlich mit konventionellen Sequenzen durchgeführt. In den Untersuchungsprotokollen fanden sich zumeist neben Cinesequenzen, T2-gewichteten Sequenzen und kontrastmittelgestützter Fibrosedetektion (Late Gadolinium Enhancement) auch Hyperämiedetektion mittels T1-gewichteten Sequenzen vor und kurz nach Kontrastmittelgabe (Early Enhancement). Als Kontrastmittel kam bei allen Untersuchungen Gadotersäure 0,2 mmol/kg Körpergewicht (KG) zum Einsatz. Die Auswertung erfolgte nach den Lake-Louise-Kriterien I (23).

2.8 Statistik

Die Ergebnisse werden als Median und Interquartilsabstand bzw. als absolute Zahlen dargestellt. Wurden mehr als zwei Gruppen miteinander verglichen, wurde der Kruskal-Wallis-Test zur Signifikanztestung durchgeführt. Ergab sich hier ein signifikanter Unterschied, wurden die einzelnen Patientengruppen untereinander mit Hilfe des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Bei Vergleichen innerhalb einer Patientengruppe wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. P-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet. Mit Hilfe von Grenzwertoptimierungskurven (ROC-Kurven) erfolgte die Bestimmung von Grenzwerten. Zu Ermittlung der optimalen Grenzwerte mit bestmöglicher Sensitivität,

Spezifität und diagnostischer Genauigkeit wurde der Youdenindex verwendet. Die Inter- und Intraobservervariabilität wurde mit der Bland-Altman-Analyse und dem Spearmans Korrelationskoeffizienten getestet.

Für die statistischen Berechnungen und das Erstellen der Diagramme wurden die Programme SPSS Statistics Version 23.0 (IBM, Armonk, Vereinigte Staaten von Amerika), SAS Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, Vereinigte Staaten von America) und PRISM 6 (Graphpad Software Inc., Vereinigte Staaten von Amerika) verwendet.

3 Ergebnisse

Die 18 Patienten beendeten alle Studienuntersuchungen vollständig. Die Untersuchungsdauer betrug 45 Minuten, hinzu kamen Vor- und Nachbereitungszeit für das Einbringen und Entfernen der Venenverweilkanüle und die Blutentnahme. Eingeschlossen wurden 14 Männer und vier Frauen, das Durchschnittsalter lag bei 24,5 [23-38] Jahren (Kontrollgruppe: 14 Männer, 4 Frauen. Alter 26,5 [24-35] Jahre, $p = 0,888$). Die Zeit zwischen dem Auftreten erster Symptome und der klinischen Untersuchung (KU) betrug vier [3-5] Tage. Die erste Studienuntersuchung (FU0) erfolgte zwei [1-4] Tage nach der klinischen Untersuchung, der Abstand zum Symptombeginn betrug sieben [5-10] Tage. Die zweite Studienuntersuchung (FU1) fand 40 [39-44] Tage, die dritte (FU2) 189 [182-194] Tage nach FU0 statt. Bei 14 (78 %) Patienten wurde eine koronare Herzkrankheit mittels Koronarangiographie ausgeschlossen, bei den übrigen Patienten war die Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzerkrankung gering (Alter < 30 Jahre). 17 Patienten (94 %) hatten zum Zeitpunkt FU0 eine positive Infektanamnese. Das C-reaktive Protein (CRP) war auf 51 [23-95] mg/dl erhöht. In den verschiedenen Krankenhäusern wurden unterschiedliche Troponintests verwendet. Bei fünf Patienten wurde das Troponin T [1042 [862-1405] ng/l), bei sechs Patienten das hochsensitive Troponin T (761 [643-791] ng/l), bei sieben Patienten Troponin I (2,3 [0,84-6,3] ng/ml) bestimmt. Die Kreatinkinase wurde bei 14 Patienten ermittelt und war im Median auf 538 [213-716] U/l erhöht.

3.1 Ergebnisse der Studienuntersuchung

Abbildung 3 zeigt das Beispiel eines Patienten zum Zeitpunkt FU0.

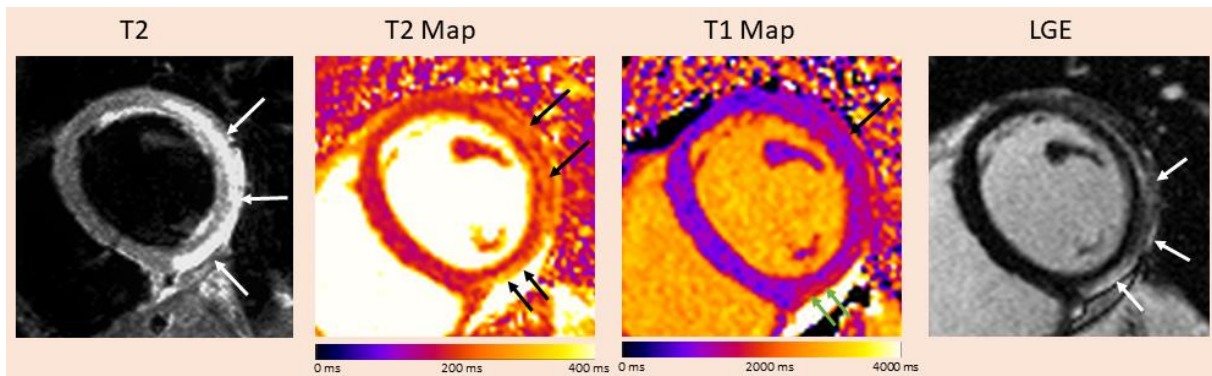


Abbildung 3. T2-gewichtete Bildgebung, T2-Mapping und natives T1-Mapping sowie Late Gadolinium Enhancement (LGE) bei einem 24-jährigen Patienten, der sich mit akutem Brustschmerz und Leistungsminderung in der Rettungsstelle vorgestellt hatte.

3.1.1 Morphologie und Funktion des linken Ventrikels

Zwei Patienten hatten bei der Erstuntersuchung Wandbewegungsstörungen und Zeichen eines dilatierten linken Ventrikels sowie eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion. Die EF der Patienten war in der Akutphase (FU0) im Median nicht signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe (60 [57-63] % vs. 61 [60-63] %, $p = 0,223$). In den Folgeuntersuchungen lag die EF in FU1 bei 63,5 [56-65] % und in FU2 bei 61 [57-63] %. Der linksventrikuläre Masseindex (LVMI) war bei FU0 signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe (71 [65-81] g/m² vs. 62 [54-67] g/m²; $p = 0,005$). Im Verlauf bei FU1 (65 [59-77] g/m²; $p = 0,118$) und FU2 (64 [59-73] g/m²; $p = 0,107$) war kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim enddiastolischen Volumen zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten (FU0 170 [146-189] ml, FU1 152 [135-171] ml, FU2 161 [126-177] ml) im Vergleich zur Kontrollgruppe (149 [130-166] ml).

3.1.2 Konventionelle T2-gewichtete Sequenzen

In der akuten Phase (FU0) war bei neun Patienten visuell ein fokales Ödem nachweisbar. Nach fünf Wochen (FU1) war nur noch bei drei Patienten und nach sechs Monaten (FU2) bei keinem Patienten ein fokales Ödem detektierbar. Die T2-Ratio war in der Akutphase (2,2 [2,0–2,3]; $p < 0,001$) und nach fünf Wochen (1,9 [1,7-1,9]; $p = 0,001$) signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe (1,6 [1,5–1,7]). Nach sechs Monaten bestand kein signifikanter Unterschied (1,7 [1,7-1,8]; $p = 0,053$). Ein Grenzwert für die T2-Ratio von 1,9 unterschied mit einer Sensitivität und Spezifität von 100 % zwischen Gesunden und Patienten mit akuter Myokarditis.

3.1.3 Late Gadolinium Enhancement

Zum Zeitpunkt FU0 war bei 14/18 (78 %) Patienten LGE nachweisbar. Dieses war hauptsächlich subepikardial oder intramural lokalisiert. Besonders betroffen waren die inferolateralen Segmente (siehe Abbildung 4). Bei FU1 war LGE weiterhin bei 14/18 Patienten detektierbar, jedoch war die Anzahl der betroffenen Segmente rückläufig. Zum Zeitpunkt FU2 war LGE noch bei 13 Patienten nachweisbar. Der Nachweis von LGE erzielt eine diagnostische Genauigkeit von 88,9 % bei einer Sensitivität von 77,8 % und einer Spezifität von 100 % für die Trennung von Gesunden und Kranken.

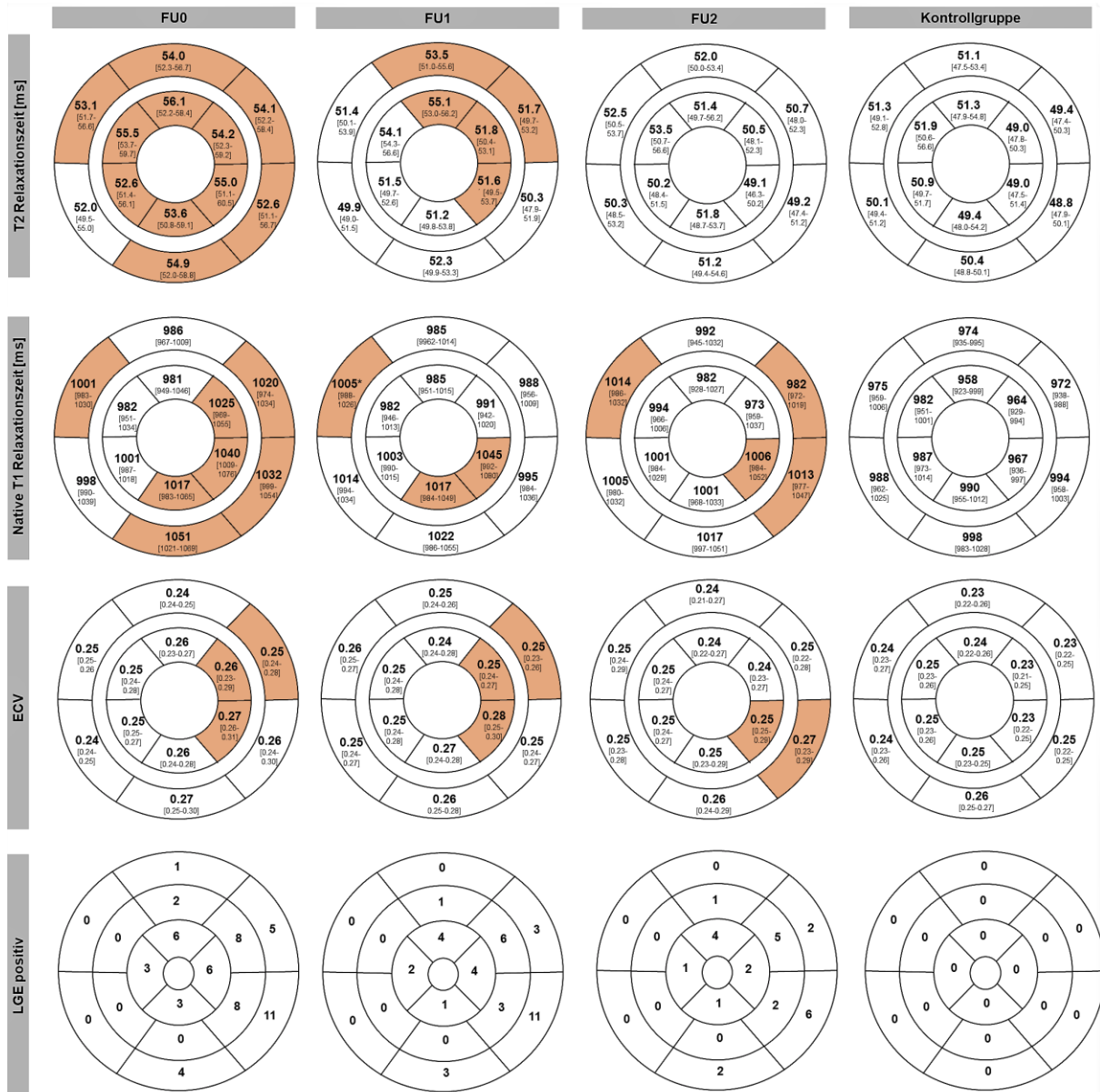


Abbildung 4 – T2-Relaxationszeiten, T1-Relaxationszeiten nativ, extrazelluläre Volumenfraktion (ECV) und Late Gadolinium Enhancement (LGE) der Patienten in der akuten Phase (FU0), nach fünf Wochen (FU1) und nach sechs Monaten (FU2) sowie von der Kontrollgruppe. Bei T1 und T2 Mapping sowie ECV repräsentiert der äußere Ring die basalen, der innere Ring die mittventrikulären Segmente, bei LGE ist die Anzahl der positiven Segmente mit Nummerierung nach American Heart Association mit den apikalen Segmenten dargestellt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant veränderte Segmente sind bei T1, T2 und ECV gelb unterlegt. Modifiziert nach (1)

3.1.4 T2-Mapping

Visuell fand sich in den T2-Maps eine fokale Anhebung der Relaxationszeiten in den langen oder kurzen Achsen bei drei Patienten in der akuten Phase. Nach fünf Wochen war eine visuelle fokale Signalanhebung nur noch bei einem Patienten und nach sechs Monaten bei keinem der Patienten mehr nachweisbar. Von den 864 Segmenten mussten sieben (0,8 %) auf Grund von Fehlern in der Bewegungskorrektur ausgeschlossen werden. Die Patienten hatten eine signifikant höhere globale T2-Zeit (Mittelwert aus basaler und mittventrikulärer Schicht) zum Zeitpunkt FU0 (55,0 [53,3–57,3] ms; $p < 0,001$) und nach fünf Wochen (52,2 [51,0–53,0] ms; $p = 0,013$) im Vergleich zur Kontrollgruppe (50,2 [49,3–51,7] ms). Nach sechs Monaten bestand kein signifikanter Unterschied mehr (50,9 [49,9–53,1] ms; $p = 0,389$). Abbildung 4 zeigt, dass sich die Erhöhung der T2-Zeiten nahezu auf alle einzelnen Segmente verteilt. Zum Zeitpunkt FU0 sind alle Segmente bis auf eines erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe, während zum Zeitpunkt FU2 kein Segment mehr signifikant erhöht ist. Zum Zeitpunkt FU1 zeigt sich sowohl ein Rückgang der globalen, als auch der segmentalen T2-Zeit mit nur noch fünf signifikant erhöhten Segmenten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Für die Trennung von Patienten mit akuter Myokarditis und gesunder Kontrollgruppe konnte für die globale T2-Zeit ein Grenzwert von 52,3 ms mit einer diagnostischen Genauigkeit von 86,1 % zwischen Kranken und Gesunden unterscheiden (Sensitivität 83,3 %, Spezifität 88,9 %).

3.1.5 T1-Mapping

Von 864 Segmenten in den T1-Maps vor Kontrastmittelgabe (nativ) waren zwölf Segmente (1,3 %) wegen Fehlern in der Bewegungskorrektur nicht auswertbar, eine Schicht bei FU1 musste komplett verworfen werden. Abbildung 5 zeigt ein typisches Beispiel dieser Fehlregistrierung. Die zehn Minuten nach Kontrastmittelgabe akquirierten T1-Maps zur Berechnung des extrazellulären Volumens von einer Untersuchung zum Zeitpunkt FU0 und einer Untersuchung zum Zeitpunkt FU2 konnten auf Grund technischer Probleme nicht verwendet werden. Es mussten von Zeitpunkt FU0 insgesamt 30, von FU1 vier, von FU2 24 und von der Kontrollgruppe zwölf Segmente wegen fehlregistrierter Rohbilder exkludiert werden. Von 864 ausgewerteten Segmenten nach KM-Gabe wurden insgesamt 70 (8,1 %)

ausgeschlossen.

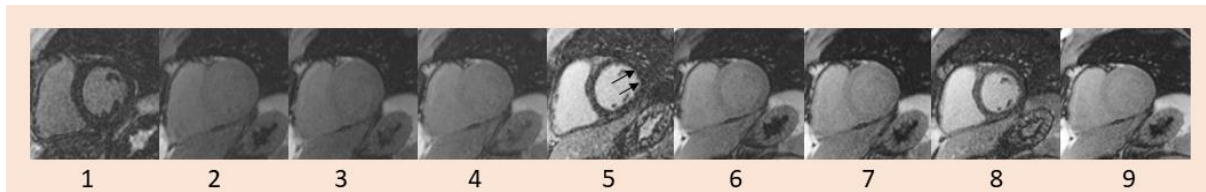


Abbildung 5. Beispiel der bewegungskorrigierten Rohbilder. Bei Bild 5 zeigt sich der laterale Rand des linken Ventrikels verzogen, so dass das Bild nicht mit den anderen Rohbildern zur Deckung gebracht werden kann. 20-jähriger Patient, FU1.

3.1.6 Natives T1-Mapping

Die native globale T1-Zeit (Mittelwert aus basaler und mittventrikulärer Schicht) der Patientengruppe war signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe zum Zeitpunkt FU0 (1004 [988-1048] ms vs. 975 [957-1004] ms; $p = 0.002$), FU1 (998 [990-1027] ms; $p = 0.014$) und FU2 (1000 [972-1027] ms; $p = 0.044$), d.h. auch sechs Monate nach Erkrankungsbeginn verbleibt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Abbildung 6 zeigt den Verlauf der globalen T1-Zeiten. Ein Grenzwert von 980 ms unterscheidet mit einer diagnostischen Genauigkeit von 77,8 % (Sensitivität 88,9 %, Spezifität 66,7 %) Patienten mit akuter Myokarditis zum Zeitpunkt FU0 von gesunden Probanden.

Die gemittelten segmentalen T1 Zeiten (siehe Abbildung 4) zeigen insbesondere eine Erhöhung der inferolateralen Segmente.

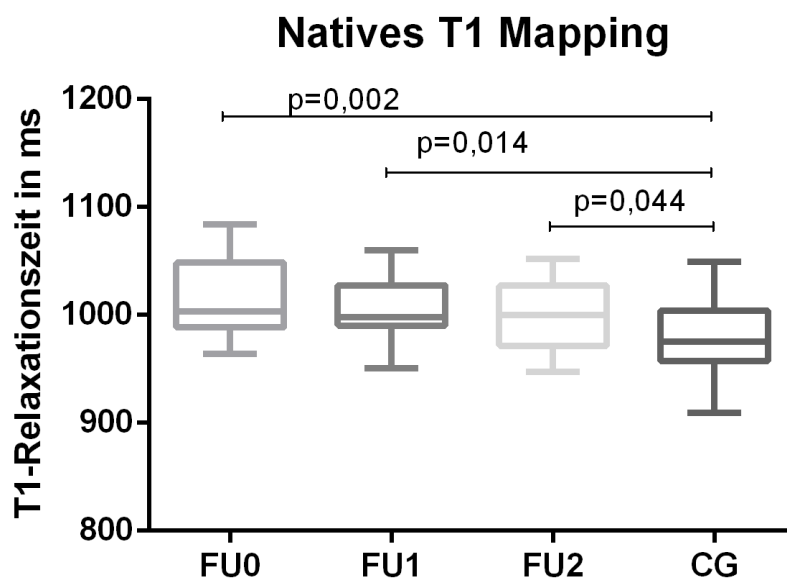


Abbildung 6. Globale native T1-Relaxationszeiten der Patientengruppe und der Kontrollgruppe, die Rechtecke zeigen den Median und das obere und untere Quartil, die senkrechten Linien Minimum und Maximum. Modifiziert nach (1)

3.1.7 Extrazelluläre Volumenfraktion

Die globale Fraktion des extrazellulären Volumens war in der Patientengruppe zu allen Zeitpunkten erhöht (FU0 0,26 [0,25-0,28]; FU1: 0,26 [0,25-0,27]; FU2: 0,24 [0,23-0,28]), jedoch für die Trennung von Patienten und Gesunden (0,24 [0,24-0,25]) nicht signifikant ($p = 0,059$). Wie in Abbildung 4 zu erkennen, war die ECV-Erhöhung bei der Patientengruppe vor allem regional auf die lateralen Segmente beschränkt. Patienten mit LGE hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe in der akuten Phase (FU0) signifikant erhöhte ECV-Werte in den Segmenten 5 ($p = 0,006$), 6 ($p = 0,009$), 11 ($p < 0,001$) und 12 ($p = 0,004$), Patienten ohne LGE in den Segmenten 6 ($p = 0,047$), 11 ($p < 0,001$) und 12 ($p = 0,004$). Für die ECV wurde ein Grenzwert von 0,24 für die Trennung von Kranken und Gesunden ermittelt, mit einer Sensitivität von 94,1 % und einer Spezifität von 55,6 %.

3.1.8 Kombination verschiedener Sequenzen

Tabelle 2 zeigt Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit der einzelnen Untersuchungsmodalitäten sowie in Kombination.

Die beste diagnostische Genauigkeit erreichen die Kombination aus T2-Ratio und LGE (88,9 %), gefolgt von T2-Mapping und nativem T1-Mapping (86,1 %), nativem T1-Mapping und LGE (86,1 %) und T2-Mapping und LGE (83,3 %).

Tabelle 2 Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit der CMR-Parameter allein und in Kombination. KM = Kontrastmittel, LGE = Late Gadolinium Enhancement, ECV = Extrazelluläre Volumenfraktion. Modifiziert nach (1)

Parameter (Grenzwert)	Diagnostische Genauigkeit (Konfidenzintervall), %	Sensitivität (Konfidenzintervall), %	Spezifität (Konfidenzintervall), %
<u>Einzel</u>			
T2-Ratio (>1.9)	100 (90,3–100)	100 (81,5–100)	100 (81,5–100)
LGE	88,9 (73,9–96,9)	77,8 (52,4–93,6)	100 (81,5–100)
T2-Map (>52,3 ms)	86,1 (70,5–95,3)	83,3 (58,6–96,4)	88,9 (65,3–98,6)
Nativ T1-Map (>980,7 ms)	77,8 (60,8–89,9)	88,9 (65,3–98,6)	66,7 (41,0–86,7)
<u>Kombinationen</u>			
T2Ratio + LGE	88,9 (73,9–96,9)	77,8 (52,4–93,6)	100 (81,5–100)
T2-Map + nativ T1-Map	86,1 (70,5–95,3)	77,8 (52,4–93,6)	94,4 (72,7–99,9)
Nativ T1-Map + LGE	86,1 (70,5–95,3)	72,2 (46,5–90,3)	100 (81,5–100)
T2-Map + LGE	83,3 (76,2–93,6)	66,7 (41,0–86,7)	100 (81,5–100)
T2-Map + nativ T1-Map + LGE	83,3 (67,2–93,6)	66,7 (41,0–86,7)	100 (81,5–100)

3.1.9 Inflammationsdetektion nach den Lake-Louise-Kriterien II

Von den 18 Patienten hatten 100 % eine T2-Ratio über dem Grenzwert, 16/18 (88,8 %) eine T2-Relaxationszeit über 52,3 ms. Somit sind nach T2-gewichteten Kriterien alle Patienten positiv für eine Myokarditis und wiesen Zeichen einer aktiven Inflammation auf. Bezüglich der T1-gewichteten Kriterien hatten 16/18 Patienten eine T1 Zeit über dem errechneten Grenzwert, 14/18 Patienten wiesen eine fokale Fibrose im Sinne eines LGE auf. Nach den aktualisierten Lake-Louise-Kriterien kann bei 17/18 Patienten die Diagnose einer aktiven myokardialen Inflammation gestellt werden.

3.2 Inter- und Intraobserver-Variabilität

Die Inter-/Intraobserver-Variabilität bei den parametrischen Mappingtechniken war gering (nativ T1: mittlerer Unterschied $-4,8 \pm 25,7$, ICC = 0,92/ $1,7 \pm 15,6$, ICC = 0,98; T1 nach Kontrastmittelgabe: $0,6 \pm 9,7$, ICC = 0,98; $1,89 \pm 8,6$, ICC = 0,99). Late Enhancement wurde visuell durch zwei erfahrene Untersucher voneinander unabhängig detektiert.

3.3 Ergebnisse der klinischen kardialen Magnetresonanztomographie

Abbildung 7 zeigt Beispielbilder der klinischen CMR-Untersuchung.

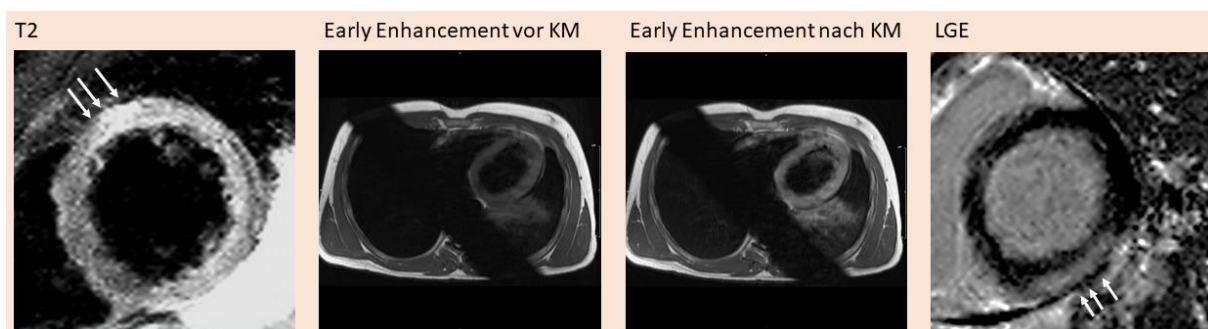


Abbildung 7. Beispielbilder der klinischen Untersuchung eines 20-jährigen Patienten, vier Tage nach Vorstellung in der Rettungsstelle mit linksthorakalen Beschwerden. KM = Kontrastmittel, LGE = Late Gadolinium Enhancement

15 Patienten hatten sich initial in externen Krankenhäusern vorgestellt. Von den insgesamt 18 vorliegenden klinischen Untersuchungen sind sieben Untersuchungen in den jeweiligen Krankenhäusern durchgeführt worden. In Ermangelung von MRT-Geräten oder Untersuchungskapazitäten erfolgten die übrigen elf klinischen Untersuchungen im Studienzentrum. Von den sieben externen Untersuchungen waren zwei Untersuchungen vollständig und diagnostisch verwertbar. Alle Untersuchungen aus dem Studienzentrum waren vollständig und verwertbar. Es

lagen somit insgesamt 13 (72 %) vollständige Untersuchungen vor. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der klinischen Untersuchung.

Tabelle 3. Ergebnisse der klinischen Untersuchung, a) zeigt vollständige, b) unvollständige Untersuchungen. Rot markierte Inhalte sind positiv nach den Lake-Louise-Kriterien. (NP = nicht durchgeführt, ND = nicht diagnostisch, EGER = Early Gadolinium Enhancement ratio, AE = Absolutes Enhancement, EF = Ejektionsfraktion, LVEDV = linksventrikläres, enddiastolisches Volumen, LVM = linksventrikuläre Masse)

a) Vollständige Untersuchungen

Pseudonym	EF (%)	LVEDV (ml)	LVM (g)	T2-Ratio	Fokales Ödem	EGER	AE	LGE
MY102	61	204	146	2,1	1	ND	46	1
MY103	52	157	120	2,2	0	3	72	1
MY104	46	221	160	2,5	1	ND	51	1
MY105	63	103	96	1,8	0	ND	80	1
MY107	59	198	181	1,8	0	ND	52	0
MY108	53	146	151	1,9	0	ND	46	1
MY109	58	200	142	2,1	0	ND	52	0
MY112	50	148	160	1,8	0	ND	75	1
MY115	57	233	162	2,1	1	ND	43	1
MY116	56	200	165	1,9	0	ND	52	1
MY117	65	178	166	2,3	0	3	44	1
MY118	56	159	126	2,1	0	ND	36	1
MY119	57	176	160	1,8	0	ND	89	1
Median	57	178	160	2,1		3	52	
Q1	53	157	142	1,8		3	46	
Q3	59	200	162	2,1		3	72	

b) Unvollständige Untersuchungen

Pseudonym	EF (%)	LVEDV (ml)	LVM (g)	T2-Ratio	Fokales Ödem	EGER	AE	LGE
MY106	63	156	130	NP	1	NP	NP	1
MY110	54	195	138	NP	0	NP	NP	1
MY111	61	103	96	ND	0	ND	76	0
MY113	60	218	140	ND	0	ND	ND	1
MY114	26	212	174	ND	0	10	69	0
Median	60	195	138			10	73	
Q1	54	156	130			10	71	
Q3	61	212	140			10	75	

3.3.1 Linksventrikuläre Funktion

Die LV-Funktion war bei allen Patienten auswertbar, allerdings nur in langen Achsen, weshalb auch die LV-Funktion in der Studienuntersuchung zur Vergleichbarkeit erneut in langen Achsen ausgewertet wurde. Die EF war in der klinischen CMR-Untersuchung (KU) im Vergleich zur Studienuntersuchung ohne signifikante Unterschiede (57 [53-61] % vs. 60 [53-63] %; p = 0,293). Die LVM war signifikant

erhöht (149 [129-163] ms vs. 136 [114-147] ms; $p = 0,04$). Bei dem LVEDV ergab sich kein Unterschied zwischen den Untersuchungen (187 [154-206] ms vs. 176 [145-197] ms; $p = 0,462$).

3.3.2 T2 gewichtete Bildgebung

Bei zwei Patienten war aufgrund einer falschen Schichtdicke keine T2-Ratio Semiquantifizierung möglich. Bei drei Patienten waren die Bilder aufgrund von Bewegungsartefakten nicht von diagnostischer Qualität. Von den 13 vollständigen Untersuchungen hatten drei Patienten ein fokales Ödem. Es zeigte sich in der KU eine signifikant niedrigere T2-Ratio als in FU0 (2,1 [1,8-2,2] vs. 2,2 [2,0-2,3]; $p = 0,039$). Neun von 13 Patienten hatte eine erhöhte T2-Ratio. Abbildung 8 zeigt Beispiele von Artefakten bei konventioneller Bildgebung.

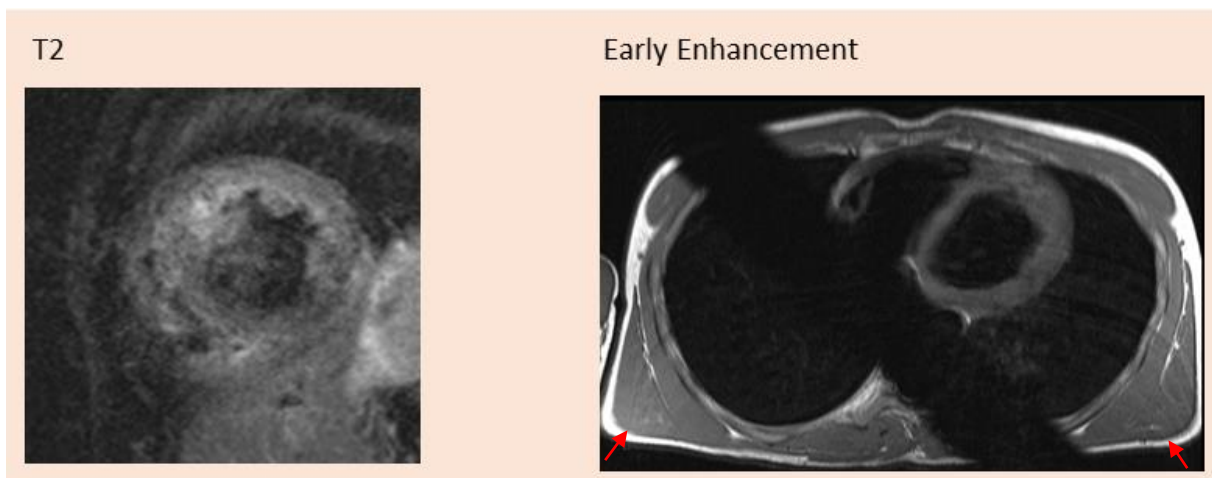


Abbildung 8. Beispiele von Artefakten bei konventioneller Bildgebung. Links ein Beispiel eines Bewegungsartefaktes bei T2-gewichteter Bildgebung. Rechts ein Bild einer T1-gewichteten Sequenz, der rechte Skelettmuskel weist eine höhere Signalintensität als der linke auf.

3.3.3 Early Enhancement

Die Early Gadolinium Enhancement ratio (EGEr) war bei drei von 18 Patienten (16,7 %) von diagnostischer Qualität. Die EGEr lag bei 3 [3-6,5] und war bei einem Patienten positiv. Bei zwei Patienten ist keine Hyperämie-Bildgebung erfolgt. Bei den übrigen 13 Patienten war der Skelettmuskel inhomogen, so dass keine sichere Semiquantifizierung möglich war. Es erfolgte daher die Bestimmung des globalen relativen Enhancements. Dieses war bei 15 Patienten auswertbar, davon bei zwölf Patienten erhöht. Das mediane globale relative Enhancement lag bei 52 [46-74].

3.3.4 Late Gadolinium Enhancement

Fokale Fibrosen oder Narben waren in der klinischen Untersuchung in ähnlicher Weise wie bei der ersten Studienuntersuchung bei 14/18 (78%) Patienten nachweisbar.

3.3.5 Auswertung nach Lake-Louise-Kriterien I

Von den 13 vollständigen Untersuchungen waren bei vier (30,7 %) Patienten drei Lake Louise Kriterien positiv, bei acht (61,5 %) Patienten zwei Kriterien und bei einem Patienten ein Kriterium positiv für Myokarditis. Somit kann bei 12 von 13 Patienten (92,3 %) nach den konventionellen Lake-Louise-Kriterien die Diagnose einer akuten Myokarditis gestellt werden. Bei den fünf unvollständigen Untersuchungen waren bei einem Patienten zwei Kriterien positiv.

3.3.6 Aktivitätskriterien

Zehn von 18 Patienten hatten ein fokales Ödem oder eine erhöhte T2-Ratio, zwölf von 18 Patienten ein gRE über dem Grenzwert für Myokarditis. Unter Fokus auf die Ödem- und Hyperämiebildung als Aktivitätskriterien besteht der Hinweis auf eine aktive Inflammation bei 16 von 18 Patienten, welcher bei sechs Patienten allerdings allein auf einem erhöhten gRE basiert.

4 Diskussion

Die kardiale Magnetresonanztomographie ermöglicht die Diagnose und die Verlaufskontrolle einer inflammatorischen Herzerkrankung mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sowohl parametrisches Mapping als auch konventionelle Kriterien bei Patienten mit hochgradigem klinischem Verdacht auf akute Myokarditis und erhaltener Ejektionsfraktion eine Schädigung des Myokards zuverlässig nachweisen können. Es wurden primär stationäre Patienten mit einer infarktartigen Symptomatik eingeschlossen.

Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Arbeit sind:

- T2-Mapping und natives T1-Mapping ermöglichen eine Unterscheidung von Kranken und Gesunden.

- Durch T2-Mapping kann zwischen aktiver und ausgeheilter Myokarditis unterschieden werden.
- Die konventionellen Techniken ermöglichen eine zuverlässige Diagnose der Inflammation, wenn sie vollständig und korrekt angewendet werden.

4.1 Parametrisches Mapping

4.1.1 T1-Mapping

4.1.1.1 Natives T1-Mapping

In der vorliegenden Arbeit zeigten die Patienten im nativen T1-Mapping in der akuten Krankheitsphase eine signifikant erhöhte Relaxationszeit im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Die Erhöhung der T1-Relaxationszeiten repräsentiert in der Frühphase der Erkrankung reversible Veränderungen, wie myokardiales Ödem und irreversible Veränderungen wie Narben oder Fibrosen (90). Die in der vorliegenden Studie ermittelte diagnostische Genauigkeit von 78 % liegt im Bereich anderer Publikationen, in denen eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit durch die Anwendung von T1-Mapping für die Diagnose der akuten Myokarditis von 70-91 % konstatiert wird (83) (96, 97). Wir errechneten mittels ROC-Analyse einen Grenzwert von 980 ms für die globalen T1-Relaxationszeiten, andere Arbeitsgruppen publizierten Grenzwerte zwischen 990 und 1099 ms (83, 96-98). Die weite Streuung der Grenzwerte spiegelt technische Unterschiede in der Bildakquise sowie in der untersuchten Patientenpopulation wider. Es zeigt sich in Studien eine alters- und geschlechtsabhängige Variabilität der T1-Relaxationszeiten bei gesunden Probanden (89). In der vorliegenden Studie wurden zudem die basale und die mittventrikuläre Schicht zur Berechnung der globalen Relaxationszeiten verwendet, während in anderen Studien überwiegend nur die mittventrikuläre Schicht verwendet wurde. Das segmentale Verteilungsmuster (Abbildung 4) zeigt eine weitgehend gleichmäßige Verteilung der Erhöhungen über die beiden Schichten.

Es konnte im Krankheitsverlauf eine Reduktion der globalen und segmentalen Relaxationszeiten dokumentiert werden. Auch nach sechs Monaten persistierte jedoch eine signifikante Erhöhung der T1-Zeiten.

Andere Arbeitsgruppen wie Bohnen et al. zeigten in ihrer Studie mit initial 48 Patienten mit akuter Myokarditis eine Normalisierung der T1-Relaxationszeiten bereits nach drei Monaten (98). Ein möglicher Grund hierfür können Unterschiede in der Patientenpopulation sein. Das mediane Alter der Patienten war deutlich höher

als in der vorliegenden Studie (42 [34-57] Jahre vs. 25 [23-38] Jahre). Zudem wurden auch Patienten mit „herzinsuffizienzartiger“ Präsentation eingeschlossen. Bei der Studie wurden nach zwölf Monaten nur noch weniger als die Hälfte der ursprünglich eingeschlossenen Patienten untersucht. Hinojar et al. führten ebenfalls eine Verlaufskontrolle in einer Subgruppe von Patienten mit akuter Myokarditis und kürzlich stattgehabter Myokarditis durch, wo eine Reduktion der T1-Zeiten zu dokumentieren war, diese jedoch ebenfalls nicht auf das Niveau der Kontrollgruppe abfiel. Längere Nachbeobachtungszeiten wären notwendig gewesen, um die Frage zu klären, ob die T1-Zeit im Verlauf weiter auf das Niveau der Kontrollgruppe abfällt. Natives T1-Mapping hat sich als vielversprechendes Instrument zur Diagnose der Myokarditis etabliert, ist jedoch nicht spezifisch für die aktive Inflammation, da auch Fibrose zu einer Erhöhung der T1-Zeiten führt (99). Natives T1 Mapping ist für die Diagnose der Inflammation geeignet, zeigt aber nicht primär die Aktivität der Erkrankung an. Da keine Gabe von Kontrastmittel erfolgen muss, ist die Technik auch bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion sowie zur Verlaufskontrolle geeignet.

4.1.1.2 Extrazelluläre Volumenfraktion

Die ECV wird prinzipiell durch ähnliche Gewebeveränderungen wie das native T1-Mapping beeinflusst. Da zusätzlich auch T1-Werte nach Kontrastmittelgabe in die Berechnung der ECV einfließen, repräsentiert es Gewebeveränderungen ähnlich dem nativen T1-Mapping und dem LGE und ist ein Marker für potentiell irreversible Gewebeschäden, wie Narben oder Fibrosen. Abbildung 4 zeigt, dass sich die Erhöhung der ECV vor allem in den lateralen Segmenten lokalisiert, mit signifikanten segmentalen Erhöhungen. Ähnlich dem T1-Mapping, persistiert die Erhöhung des ECV auch nach sechs Monaten. In dieser Studie wurden globale ECV-Werte von Kranken und Gesunden verglichen. Die Patienten hatten eine höhere globale ECV als die Kontrollgruppe, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Ein Grund dafür kann sein, dass die eher fokalen Veränderungen sich im globalen Median der basalen und mittleren Schicht nicht wiederfinden. Daher erscheint es sinnvoll, eine ECV-Map zu erstellen, um dort fokale Veränderungen visualisieren und quantifizieren zu können. Das Niveau der ECV war in dieser Studie niedriger als in anderen vergleichbaren Studien. Mittels ROC-Analyse wurde ein Grenzwert von 0,24 für die Trennung von Kranken und Gesunden errechnet, was im Bereich der

gesunden Probanden, für welche ein Median von 0,24 errechnet wurde, liegt. Dies führt zu einer mäßigen Spezifität von 55,6 %. In anderen Studien werden Grenzwerte von 0,27-0,29 mit einer diagnostischen Genauigkeit von 74-81 % errechnet (97) (100, 101). Eine mögliche Ursache für die geringen ECV-Erhöhungen in der vorliegenden Studie ist eine jüngere Patientenpopulation als in den anderen Studien sowie die erhaltene Ejektionsfraktion. Eine Publikation von Gräni et al. zeigte, dass eine stark erhöhte ECV von $\geq 35\%$ mit einem deutlich erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz mit Hospitalisierung, Herztransplantation, ventrikuläre Arrhythmien und Tod assoziiert ist (102). In dieser Studie waren die Patienten mit 49 ± 15 Jahren deutlich älter als in der vorliegenden Studie und hatten eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (102).

4.1.2 T2-Mapping

T2-Mapping ist in erster Linie ein Indikator für myokardiales Ödem (103). In der vorliegenden Studie waren zum Zeitpunkt FU0 und FU1 signifikant höhere globale T2-Zeiten detektierbar, während sich bei FU2 kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe mehr nachweisen ließ. Da bekannt ist, dass die T2-Zeiten in den apikalen Schichten durch Partialvolumeneffekte erhöht sind (104), wurde die apikale Schicht nicht in die quantitative Auswertung einbezogen. In Abbildung 4 zeigt sich die segmentale Verteilung des Ödems. In der akuten Phase zeigen fast alle Segmente, im Gruppenmedian und Vergleich zur Kontrollgruppe betrachtet, signifikant erhöhte T2-Zeiten. Einzelne Patienten betrachtet war die Erhöhung durchaus nicht immer diffus, sondern häufig fokal verstärkt ausgeprägt, so dass das Ödem bereits visuell in den Maps detektierbar war. Die segmentale Analyse von T2-Maps ermöglicht die Detektion fokaler Pathologien. Den Median der Segmente betrachtet, waren zum Zeitpunkt FU1 nur noch fünf Segmente, an FU2 kein Segment mehr signifikant erhöht. Dies zeigt, dass T2-Mapping reversible Veränderungen des Myokards mit hoher Genauigkeit darstellen kann und sich somit gut zur Diagnose und Verlaufskontrolle der Erkrankung eignet und eine Unterscheidung zwischen aktiver und ausgeheilter Myokarditis ermöglicht. Die T2-Zeiten entwickelten sich über die Folgeuntersuchungen parallel zur T2-Ratio. Im Gegensatz zur konventionellen T2-Ratio ist beim T2-Mapping als Referenz kein Skelettmuskel erforderlich, welcher im Rahmen der Erkrankung pathologisch verändert sein kann. Bohnen et al. dokumentierten bei Patienten mit akuter Myokarditis einen ähnlichen T2-Verlauf mit Normalisierung der T2-Zeiten nach drei Monaten (98). In der Literatur finden sich

auch kontroverse Resultate. Luetkens et al. untersuchten Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis in der Akutphase, nach zwei bis drei Wochen, nach vier bis acht Wochen und nach mehr als acht Wochen. Es fand sich ein deutlicher Rückgang der initial erhöhten T2-Werte, jedoch verblieb bei der letzten Untersuchung eine signifikant erhöhte T2-Zeit im Vergleich zur Kontrollgruppe (105). Ursachen dafür können die im Vergleich ältere Patientenkohorte (Mittelwert von 41,4 Jahren) sowie die breiten Untersuchungszeitfenster sein. Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten zeigte sich bei allen Patienten eine Besserung der klinischen Symptomatik sowie ein Rückgang der T2- und T1-Werte. Die Reduktion der T1-Zeiten parallel zu sinkenden T2-Zeiten legt nahe, dass beide Parameter durch das Ödem beeinflusst werden. In der Studie von Spiekermann et al. zeigte sich, dass Patienten mit einer persistierend hohen T2-Zeit in den Folgeuntersuchungen ein deutlich höheres Risiko für einen schweren kardialen Zwischenfall haben, während die Patientengruppe mit abfallenden T2-Werten sich klinisch überwiegend erholten, allerdings weiterhin höhere T2-Zeiten als die Kontrollgruppe aufwiesen (106). Im Vergleich zur vorliegenden Studie waren die Patienten im Durchschnitt älter und hatten bei der Vorstellung eine mindestens mittelgradig reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion. Insbesondere zur Risikostratifizierung und zum Monitoring des Krankheitsverlaufes zur Detektion ungünstiger Verläufe kann das T2-Mapping sinnvoll sein. Mittels T2-Mapping konnte in der vorliegenden Studie mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit von 86,1 % zwischen akut Erkrankten und gesunder Kontrollgruppe unterschieden werden (andere Studien 80-88 %), der mittels ROC-Analyse errechnete Grenzwert lag mit 52,3 ms niedriger als in anderen Studien, wo sich dieser zwischen 55,9 und 60 ms befindet (97, 98, 107). Dies kann sich sowohl im jüngeren Alter der Patienten begründen, sowie der weitgehend erhaltenen Pumpfunktion und des Einschlusses von Patienten ausschließlich mit „infarktartiger“ Symptomatik.

4.2 Konventionelle Techniken

An konventionellen Techniken wurden in der Studienuntersuchung die T2-gewichtete Bildgebung sowie LGE durchgeführt. Die vorangegangene klinische Untersuchung erfolgte in verschiedenen Krankenhäusern mit unterschiedlicher Erfahrung in der Anwendung der CMR. Es existierte kein standardisiertes Protokoll. Die Untersuchung wurde nach dem in den jeweiligen Häusern üblichen Protokoll durchgeführt, wobei bei einigen Untersuchungen die nach Lake-Louise-Kriterien I bestehenden

Empfehlungen nur eingeschränkt umgesetzt wurden. Durch fehlende Sequenzen und teilweise nicht den gängigen Empfehlungen entsprechende Sequenzparameter waren nur 13 Untersuchungen vollständig und auswertbar.

4.2.1 Linksventrikuläre Funktion

Im Median hatten die eingeschlossenen Patienten bei der ersten Studienuntersuchung eine erhaltene Pumpfunktion. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der EF und dem LVEDV zwischen Patienten und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der akuten Präsentation oder in den Verlaufsuntersuchungen. Bei den Patienten zeigte sich in der akuten Phase ein im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhter linksventrikulärer Masseindex. Da zu diesem Zeitpunkt auch die T2-Ratio signifikant erhöht war, wurde dies im Rahmen eines zunehmenden Ödems in der frühen Phase der Erkrankung interpretiert. Dieses Phänomen wurde bereits in einer anderen Studie untersucht (68).

In der klinischen CMR-Untersuchung vor Studieneinschluss konnten die linksventrikulären Parameter nur in langen Achsen ausgewertet werden, da bei einigen Patienten keine Kurzachsenpakete akquiriert wurden.

4.2.2 T2-gewichtete Bildgebung

Die T2-Ratio zeigte in der Studienuntersuchung in der akuten Phase und in den Verlaufskontrollen eine ähnliche Dynamik wie das T2-Mapping. Die T2-Ratio erreichte eine optimale Sensitivität und Spezifität. Die diagnostische Genauigkeit war mit 100 % ungewöhnlich hoch, in anderen Arbeiten finden sich Werte zwischen 67 % und 79 % (91, 108-110). Dies kann in der Patientenpopulation begründet sein. Die eingeschlossenen Patienten hatten bei Vorstellung eine erhaltene LV-Funktion: Bei durch die Krankheit stark kompromittierten Patienten mit Herzrhythmusstörungen, Tachykardien oder Luftnot sind Bilder in ausreichender Qualität schwerer zu akquirieren (104). Weiterhin stellten sich die eingeschlossenen Patienten überwiegend mit der „infarktartigen“ Präsentation der Myokarditis, also Angina pectoris und Brustschmerz als Leitsymptom vor. Es ist bekannt, dass Patienten innerhalb dieser Subgruppe häufig ein ausgeprägtes myokardiales Ödem entwickeln. Eine mögliche weitere Erklärung ist, dass alle Studienuntersuchungen in einem Zentrum mit großer Erfahrung in der T2-Bildgebung erfolgt sind. Zum Vergleich sind in der klinischen CMR-Untersuchung in fünf von sieben externen Untersuchungen keine oder nicht diagnostische T2-gewichtete Bilder zur Ermittlung der T2-Ratio

generiert worden, während alle im Studienzentrum durchgeführten Untersuchungen vollständig und diagnostisch verwertbar waren.

Im Vergleich zur klinischen CMR-Untersuchung zeigte sich in der Studienuntersuchung eine signifikant höhere T2-Ratio, was in Zusammenschau mit der erhöhten linksventrikulären Masse im Rahmen eines zunehmenden Ödems im frühen Krankheitsstadium interpretiert werden kann (68).

4.2.3 Early Enhancement

Die T1-gewichtete Early-Enhancement-Bildgebung erfolgte ausschließlich in der klinischen CMR-Untersuchung, da in der Studienuntersuchung während der ersten zehn Minuten zu fünf Messzeitpunkten T1-Maps akquiriert wurden. Daher liegen auch keine Daten über die Entwicklung des Early Enhancements in den Folgeuntersuchungen vor. Die EGEr war aufgrund von inhomogenen Skelettmuskeln in nur 18,8 % auswertbar. Bei allen im Studienzentrum akquirierten Bildern konnte stattdessen das gRE ausgewertet werden. Insgesamt hatten 75 % der Patienten ein erhöhtes gRE als Hinweis auf eine aktive Inflammation.

Zagrosek et al. untersuchten 36 Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis in der Akutphase sowie nach 18 Monaten (+/- 10 Monaten). Im Verlauf wurde eine signifikante Reduktion des Early Enhancements in der Nachuntersuchung beobachtet (92). In der Literatur liegt die diagnostische Genauigkeit des Early Enhancements bei 60-89 % (23, 111). Die T1-gewichtete Sequenz ist anfällig für Bewegungsartefakte und eine genaue Qualitätskontrolle ist notwendig, um valide Ergebnisse zu erhalten (100, 107). Die geringe Rate an auswertbaren Untersuchungen unterstreicht die technischen Schwierigkeiten. Des Weiteren können fokale Läsionen durch die Bildgebung nicht erfasst sein und so insbesondere bei fokaler Myokarditis falsche negative Befunde ergeben (97). Der Nutzen des relativen Enhancement ist aus diesen Gründen umstritten (100, 107). Das Early Enhancement wurde in den weniger CMR-erfahrenen Kliniken nicht durchgeführt. Die erfolgreiche Anwendung scheint von der bestehenden Erfahrung und Expertise mit der Sequenz abzuhängen, die Bestimmung des EGEr erscheint allerdings angesichts der hohen Anzahl an nicht diagnostisch verwertbaren Untersuchungen entbehrlich. Zudem kann auch der Skelettmuskel von der Inflammation betroffen sein. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass der Verzicht auf die Early-Enhancement-Bildgebung zu keiner signifikanten Reduktion der diagnostischen Genauigkeit der Lake-Louise-Kriterien I führt (112). Die Durchführung wird aber für Kliniken mit entsprechender Expertise im

Umgang mit der Sequenz oder bei denen Mappingtechniken nicht verfügbar sind, weiterhin empfohlen (90). Durch die Sequenz können zusätzliche Hinweise auf das Vorliegen einer aktiven Inflammation generiert werden.

4.2.4 Late Gadolinium Enhancement

LGE repräsentiert irreversible fokale Veränderungen wie Fibrosen oder Narben. Das Kontrastmittel kann in der frühen Krankheitsphase durch beschädigte Zellmembranen nach intrazellulär diffundieren, was zu einem höheren Verteilungsvolumen führt und so fokale Schädigungen anzeigen kann (19, 113). Die nekrotischen Myozyten werden im weiteren Verlauf durch ein Netz von Fibrozyten ersetzt, wodurch das Verteilungsvolumen des Kontrastmittels auch im weiteren Krankheitsverlauf erhöht ist und LGE nicht selten lebenslang nachweisbar bleibt (23). In der vorliegenden Studie waren bei 77,8 % der Patienten fokale Fibrosen nachweisbar. Auch in den Folgeuntersuchungen waren diese Veränderungen, mit Ausnahme von einem Patienten in FU2, nachweisbar. Mittels LGE kann zwischen chronischer und ausgeheilter Myokarditis nicht differenziert werden. Die Stärke des LGE ist die hohe Spezifität, die sich in dieser Studie mit 100 % zeigt. Andere Studien fanden Spezifitäten zwischen 60 und 100 % (91, 108), die aus verschiedenen Studien gepoolte Spezifität wird mit 86 % angegeben (23). Die Sensitivität des LGE ist eingeschränkt, wenn sich keine fokalen Veränderungen zeigen. In der vorliegenden Studie bestand bei 22,2 % der Patienten klinisch der hochgradige Verdacht auf eine Myokarditis, mit EKG Veränderungen sowie Troponinerhöhung als Zeichen kardialer Schädigung, ohne dass LGE nachweisbar war. Da mittels LGE nur fokale Veränderungen detektiert werden können, werden Patienten mit diffuser Fibrose durch diese Untersuchungsmodalität nicht erfasst. Die Sequenz ist jedoch sowohl zur Diagnose als auch zur Prognose von großem Wert, da bei AM meist ein typisches Verteilungsmuster der fokalen Fibrosen besteht und so von einer nicht-entzündlichen Genese differenziert werden kann (90) und das Ausmaß der fokalen Schädigung quantifiziert werden kann.

4.3 Vergleich Lake-Louise-Kriterien I und II

Mittels konventioneller Bildgebung unter Anwendung der Lake-Louise-Kriterien und parametrischem Mapping werden ähnliche Pathologien dargestellt. Dabei zielt die Bildgebung auf die Detektion klassischer Entzündungszeichen ab: Ödem, Hyperämie, Nekrose/Fibrose und Fehlfunktion. Letztere zeigt sich ggf. durch die

Klinik, bildmorphologisch in Form von Wandbewegungsstörungen, strukturellen Veränderungen (z.B. Perikarderguss, DCM) oder Einschränkung der linksventrikulären Funktion. Fibrotischer Umbau bzw. Nekrose kann durch die T1-gewichteten Parameter LGE, ECV sowie natives T1-Mapping detektiert werden. Natives T1-Mapping stellt dabei sowohl reversible (Ödem) als auch irreversible (Fibrose) Veränderungen im Gewebe dar. Mittels LGE kann das Verteilungsmuster der myokardialen Schädigung dargestellt werden. Die ECV beinhaltet T1-Mapping vor und nach Kontrastmittelgabe und bildet damit teilweise sowohl natives Mapping als auch späte Kontrastmittelanreicherung ab. Bohnen et al. ermittelten in Untersuchungen in der akuten Phase im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte globale T1- und T2-Zeiten sowie eine erhöhte ECV (98). Nach drei und zwölf Monate normalisierten sich die T1- und T2-Zeiten, die ECV blieb weiterhin erhöht. Dies zeigt, dass die ECV vor allem ein Fibrosemarker ist und durch die späte Kontrastmittelanreicherung beeinflusst wird. Allerdings wurde in der Studie auch die ECV im LGE ermittelt, welche nach zwölf Monaten wieder annähernd normwertig war, während die Läsionen mittels LGE aber weiterhin nachweisbar waren.

Mittels T2-gewichteter Sequenzen kann myokardiales Ödem detektiert werden. Dabei können sowohl durch T2-Mapping als auch die konventionelle T2-gewichtete Sequenz fokale Ödeme dargestellt werden. Globales Ödem kann durch eine erhöhte T2-Relaxationszeit oder eine erhöhte T2-Ratio detektiert werden. Stärke und zugleich Schwäche der T2-Ratio ist, dass es sich um ein semiquantitatives Verfahren handelt. Durch den Quotienten aus gesundem und erkranktem Muskelgewebe ist die Technik zwischen verschiedenen Zentren vergleichbar, da sich Unterschiede in der Bildakquise neutralisieren. Ist der Skelettmuskel jedoch selbst von einer entzündlichen Erkrankung betroffen, kann es zu einer Verfälschung der Ergebnisse kommen. In der Literatur findet sich eine geringere diagnostische Genauigkeit für die T2-Ratio als in der vorliegenden Studie, mögliche Gründe dafür wurden im entsprechenden Absatz bereits diskutiert. Wir fanden einen parallelen Verlauf der T2-Ratio und der T2-Relaxationszeiten. Häufig bestehen bei der konventionellen T2-gewichteten Sequenz Probleme mit Bewegungsartefakten, insbesondere bei tachykarden oder arrhythmischen Patienten (114). Hinsichtlich der Robustheit waren die konventionelle T2-gewichtete Sequenz und die Mapping-Sequenz in der vorliegenden Studie nahezu gleichwertig, alle Untersuchungen waren diagnostisch

verwertbar. Es konnte eine Reduktion der T2-Zeiten über den Verlauf der Erkrankung, parallel zur absinkenden T2-Ratio, gezeigt werden. Beide Untersuchungsmodalitäten können zuverlässig eine akute Inflammation detektieren, durch Verlaufskontrollen können potentiell ungünstige Krankheitsverläufe mit persistierender Inflammation erkannt werden.

Die Hyperämie soll durch Early-Enhancement-Bildgebung und die erhöhte frühe Kontrastmittelaufnahme dargestellt werden. Hierbei wird die Signalintensität des Myokards vor und kurz nach Kontrastmittelgabe relativ zu einem Skelettmuskel als Referenz bzw. nur die Zunahme der myokardialen Signalintensität berechnet. Durch einen inhomogenen Skelettmuskel konnte selbst in einem erfahrenen Studienzentrum die EGEr überwiegend nicht verwendet werden, so dass stattdessen das gRE verwendet wurde. Auf Grund der häufig eingeschränkten Bildqualität wurde die Sequenz in einigen Kliniken nicht routinemäßig verwendet. Eine aktuelle Metaanalyse sieht die diagnostische Genauigkeit der Lake-Louise-Kriterien ohne die Early-Enhancement-Bildgebung nicht signifikant reduziert (112). Für mit der Sequenz erfahrende Untersuchungszentren bleibt das Early Enhancement als zusätzliches Kriterium von Bedeutung.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl durch vollständige Anwendung der konventionellen Kriterien, als auch durch ein kombiniertes Mappingprotokoll mittels kardialer Magnetresonanztomographie eine Inflammation zuverlässig detektiert werden kann. Im direkten Vergleich zum parametrischen Mapping erreichten die konventionellen Kriterien wie LGE und T2-Ratio in Kombination die beste diagnostische Genauigkeit. Andere Arbeitsgruppen berichten für die konventionelle Bildgebung eine deutlich geringere diagnostische Genauigkeit als für das Mapping (83, 98). Allerdings sind die Grenzwerte für die globalen Relaxationszeiten in allen Studien im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe berechnet worden, während die Grenzwerte der konventionellen Kriterien seit vielen Jahren anerkannt und klinikübergreifend etabliert sind. In der vorliegenden Studie war die Kontrollgruppe in Alter und Geschlecht sehr nah an der Patientengruppe, so dass die Gruppen gut vergleichbar sind. Eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der quantitativen Parameter ist möglich.

Die Standardisierung stellt eine Herausforderung beim Mapping dar, da technische Voraussetzungen, wie unterschiedliche Sequenzparameter oder Post-Processing Software, zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können. Die breite Streuung der Grenzwerte in den publizierten Studien für T1- und T2-Mapping dokumentiert, wie stark sich diese aufgrund unterschiedlicher Sequenzparameter, Scanner, Auswerteverfahren und Patientenklientel unterscheiden können. In einer Konsensarbeit zum parametrischen Mapping wird daher empfohlen, dass die publizierten Grenzwerte zu den lokalen Werten der jeweiligen Systeme und Scanner validiert werden müssen (115).

In dieser Patientengruppe mit akuter Myokarditis, die sich mit „infarktartiger“ Symptomatik präsentierten, ist die Diagnose der Inflammation sowohl unter Anwendung der konventionellen, als auch durch die parametrischen Mappingsequenzen zuverlässig zu stellen. Die Ausprägung der Gewebeveränderung unterscheidet sich jedoch je nach klinischer Präsentation, Alter und Geschlecht (116) (117). Daher ist bei Erstuntersuchung in der akuten Krankheitsphase neben der Evaluation von T2-Ratio, nativem T1- und T2-Mapping, die Gabe von Kontrastmittel zur Ermittlung von LGE, ECV und Early Enhancement zu empfehlen. Für die weitere Verlaufskontrolle kann in den Folgeuntersuchungen ein reduziertes Protokoll ohne Kontrastmittel mit nativem parametrischen Mapping und T2-gewichteter Bildgebung verwendet werden. Eine weitere Standardisierung der Sequenzparameter ist notwendig, um eine Vergleichbarkeit der Relaxationszeiten zu ermöglichen.

Bei der Erkrankung ist die frühe Prädiktion für die weitere Prognose des Patienten entscheidend. Bei Patienten mit dilatiertem Ventrikel oder Herzinsuffizienzsymptomatik, sollte eine EMB zur weiteren Diagnostik und frühzeitigen Intervention nicht verzögert werden. Junge Patienten mit Verdacht auf Myokarditis und erhaltener LV-Funktion, die kardiopulmonal stabil sind und sich mit infarktartiger Symptomatik vorstellen, müssen nicht primär einer EMB unterzogen werden. Für diese Patientengruppe stellt die kardiale Magnetresonanztomographie eine zuverlässige Option zur Detektion der Inflammation und der Verlaufskontrolle dar.

4.4 Limitationen

Die Aussagekraft dieser Studie wird durch die geringe Fallzahl limitiert, größere Studien sind notwendig, um die Ergebnisse zu verifizieren. Der Anteil weiblicher Patienten ist insgesamt unterrepräsentiert und deshalb nicht separat ausgewertet worden. Die Inflammationsdetektion mittels konventionellem Protokoll und kombiniertem parametrischen Mappingprotokoll erfolgte nicht in der gleichen Untersuchung. Zwischen der klinischen und der ersten Studienuntersuchung zeigte sich ein signifikanter Anstieg der T2-Ratio zwischen den beiden Untersuchungen, obwohl diese in kurzem Abstand nacheinander erfolgten. Dies kann einen Einfluss auf die Inflammationsdetektion mit zwei unterschiedlichen Untersuchungsansätzen haben. Da mindestens 24 Stunden zwischen den beiden Untersuchungen lagen und alle Patienten eine normale Nierenfunktion hatten, ist eine Beeinflussung durch Kontrastmittel aus der vorangegangenen Untersuchung unwahrscheinlich. Die Evaluation konventioneller Techniken erfolgte nicht nach standardisiertem Protokoll, sechs Patienten wurden außerhalb des Studienzentrums untersucht. Da für die klinische CMR-Untersuchung keine Kontrollgruppe untersucht wurde, kann zur diagnostischen Genauigkeit der klinischen CMR respektive der Lake-Louise-Kriterien I keine Aussage getroffen werden. Es wurden nur Patienten mit Sinusrhythmus sowie infarktartige Symptomatik eingeschlossen.

4.5 Zusammenfassung und Perspektiven

Bei Verdacht auf eine akute Myokarditis ist eine rasche und adäquate Wahl der Diagnostik in Abhängigkeit von Symptomatik und kardiopulmonaler Stabilität nach gängigen Leitlinien entscheidend. Durch die CMR kann unabhängig von der Ätiologie die myokardiale Inflammation nichtinvasiv und zuverlässig detektiert werden. Mittels konventioneller Techniken kann die Inflammationsdetektion mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit erfolgen und es bestehen jahrzehntelange Erfahrungen in deren Anwendung. Mit parametrischen Mappingtechniken stehen neue, stabile Techniken zur Verfügung. Die diagnostische Genauigkeit der CMR zur Inflammationsdetektion hängt grundsätzlich von vielen Faktoren ab, welche die Bildqualität und die quantifizierten Parameter beeinflussen. Patientenbezogene Faktoren sind unter anderem Alter und Geschlecht, die klinische Präsentation, Dauer der Beschwerden, Compliance des Patienten und eventuell vorliegende

Herzrhythmusstörungen. Technik- und untersucherbezogene Faktoren sind z.B. die verwendete Hard- und Software, die individuelle Erfahrung sowie die Adhärenz an aktuelle Empfehlungen für Hardware, Sequenzparameter und Protokolle (23, 115). Die Vergleichbarkeit der Messwerte zwischen verschiedenen Kliniken und Scannern bleibt eine Herausforderung. Perspektivisch könnte eine Standardisierung mittels Messungen von Phantomen (standardisierten Substanzen zur Kalibrierung) möglich werden (90). Durch den Routineeinsatz von Mapping bei der Inflammationsdetektion kann durch mehr verfügbare Daten die Definition von Normalbereichen und Grenzwerten ermöglicht werden. Durch die Quantifizierung können Risikopatienten identifiziert werden, welche Zeichen einer persistierenden Inflammation zeigen. Um die unterschiedlichen bildmorphologischen Facetten der Erkrankung abzubilden, wird eine Kombination von konventionellen und parametrischen Mapping-Techniken empfohlen. Zusätzlich können auch Nebenkriterien, wie ein Perikarderguss, strukturelle Veränderungen oder ein positives Early Enhancement die Diagnose erhärten. Daher ist zur Initialdiagnose ein möglichst umfangreiches Protokoll mit Kontrastmittelgabe entsprechend der konventionellen Bildgebung plus Mapping empfehlenswert. Zur Verlaufskontrolle könnte ein reduziertes Protokoll ohne Kontrastmittel zur Anwendung kommen.

5 Literaturverzeichnis

1. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schuler J, Doganguzel S, Dieringer MA, Rudolph A, Greiser A, Kellman P, Schulz-Menger J. Detection and Monitoring of Acute Myocarditis Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2).
2. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Bohm M. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779-92.
3. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2000;343(19):1388-98.
4. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800.
5. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart*. 2006;92(3):316-20.
6. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovascular research*. 2001;50(2):290-300.
7. Phillips M, Robinowitz M, Higgins JR, Boran KJ, Reed T, Virmani R. Sudden cardiac death in Air Force recruits. A 20-year review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1986;256(19):2696-9.
8. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM, European Society of Cardiology Working Group on M, Pericardial D. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 48a-48d.
9. Dominguez F, Kuhl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschope C. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(2):178-87.
10. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation*. 1999;99(8):1091-100.
11. Azuma RW, Suzuki J, Ogawa M, Futamatsu H, Koga N, Onai Y, Kosuge H, Isobe M. HMG-CoA reductase inhibitor attenuates experimental autoimmune myocarditis through inhibition of T cell activation. *Cardiovascular research*. 2004;64(3):412-20.
12. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A, Kramer MR. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *The American journal of cardiology*. 1991;68(13):1388-92.
13. Kuhl U, Schultheiss HP. Myocarditis: early biopsy allows for tailored regenerative treatment. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(20):361-8.
14. Wijetunga M, Rockson S. Myocarditis in systemic lupus erythematosus. *The American journal of medicine*. 2002;113(5):419-23.
15. Pfizenmaier DH, Al Atawi FO, Castillo Y, Chandrasekaran K, Cooper LT. Predictors of left ventricular dysfunction in patients with Takayasu's or giant cell aortitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22(6 Suppl 36):S41-5.

16. Kloner RA, Hale S, Alker K, Rezkalla S. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart. *Circulation*. 1992;85(2):407-19.
17. Pankuweit S, Klingel K. Viral myocarditis: from experimental models to molecular diagnosis in patients. *Heart failure reviews*. 2013;18(6):683-702.
18. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(13):1248-9.
19. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation*. 2001;104(9):1076-82.
20. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, Poller W, Kandolf R, Schultheiss HP. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005;111(7):887-93.
21. Schmidt-Lucke C, Escher F, Van Linthout S, Kuhl U, Miteva K, Ringe J, Zobel T, Schultheiss HP, Tschope C. Cardiac migration of endogenous mesenchymal stromal cells in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Mediators of inflammation*. 2015;2015:308185.
22. Kuhl U, Lassner D, Dorner A, Rohde M, Escher F, Seeberg B, Hertel E, Tschope C, Skurk C, Gross UM, Schultheiss HP, Poller W. A distinct subgroup of cardiomyopathy patients characterized by transcriptionally active cardiotropic erythrovirus and altered cardiac gene expression. *Basic research in cardiology*. 2013;108(5):372.
23. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P, International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in M. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(17):1475-87.
24. Brady WJ, Ferguson JD, Ullman EA, Perron AD. Myocarditis: emergency department recognition and management. *Emerg Med Clin North Am*. 2004;22(4):865-85.
25. Basso C, Carturan E, Corrado D, Thiene G. Myocarditis and dilated cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendations for sport activity. *Cardiol Clin*. 2007;25(3):423-9, vi.
26. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, Biffi A, Borjesson M, Carre F, Corrado D, Delise P, Dorwarth U, Hirth A, Heidbuchel H, Hoffmann E, Mellwig KP, Panhuyzen-Goedkoop N, Pisani A, Solberg EE, van-Buuren F, Vanhees L, Blomstrom-Lundqvist C, Deligiannis A, Dugmore D, Glikson M, Hoff PI, Hoffmann A, Hoffmann E, Horstkotte D, Nordrehaug JE, Oudhof J, McKenna WJ, Penco M, Priori S, Reybrouck T, Senden J, Spataro A, Thiene G, Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac R, Exercise P, Working Group of M, Pericardial Diseases of the European Society of C. 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*. 2005;26(14):1422-45.
27. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias

and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Revista espanola de cardiologia*. 2016;69(2):176.

28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force M, Document R. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2016.

29. Pelliccia A, Corrado D, Bjornstad HH, Panhuyzen-Goedkoop N, Urhausen A, Carre F, Anastasakis A, Vanhees L, Arbustini E, Priori S. Recommendations for participation in competitive sport and leisure-time physical activity in individuals with cardiomyopathies, myocarditis and pericarditis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(6):876-85.

30. Group JCSJW. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. *Circ J*. 2011;75(3):734-43.

31. Mirabel M, Luyt CE, Leprince P, Trouillet JL, Leger P, Pavie A, Chastre J, Combes A. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Critical care medicine*. 2011;39(5):1029-35.

32. Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2003;107(22):2793-8.

33. Kuhl U, Lassner D, von Schlippenbach J, Poller W, Schultheiss HP. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(14):1295-6.

34. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, Gass A, Janosko K, Tokarczyk T, Kessler P, Mann DL, Feldman AM. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;103(18):2254-9.

35. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, Wikeby L, Andreassen AK, Ihlen H, Simonsen S, Kjekshus J, Nitter-Hauge S, Ueland T, Lien E, Froland SS, Aukrust P. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001;103(2):220-5.

36. Felix SB, Staudt A, Dorffel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, Docke WD, Morgera S, Neumayer HH, Wernecke KD, Wallukat G, Stangl K, Baumann G. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(6):1590-8.

37. Chen HS, Wang W, Wu SN, Liu JP. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013(10):CD004471.

38. Cooper LT, Jr., Hare JM, Tazelaar HD, Edwards WD, Starling RC, Deng MC, Menon S, Mullen GM, Jaski B, Bailey KR, Cunningham MW, Dec GW, Giant Cell Myocarditis Treatment Trial I. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *The American journal of cardiology*. 2008;102(11):1535-9.

39. Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis. *Circ J*. 2015;79(1):4-7.

40. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R, American Heart A, American College of C, European Society of C, Heart Failure Society of A, Heart Failure Association of the European Society of C. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(19):1914-31.
41. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *European journal of heart failure.* 2011;13(4):398-405.
42. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. [Cardiac troponin T in the diagnosis and follow up of suspected myocarditis]. *Deutsche medizinische Wochenschrift.* 1998;123(14):409-17.
43. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive, and therapeutic tools. *European heart journal.* 2007;28(11):1279-80.
44. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, Kandolf R, Bohm M, Kindermann I. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *European heart journal.* 2011;32(7):897-903.
45. Liu P, Martino T, Opavsky MA, Penninger J. Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response. *The Canadian journal of cardiology.* 1996;12(10):935-43.
46. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, Bruneval P, Burke M, Butany J, Calabrese F, d'Amati G, Edwards WD, Fallon JT, Fishbein MC, Gallagher PJ, Halushka MK, McManus B, Pucci A, Rodriguez ER, Saffitz JE, Sheppard MN, Steenbergen C, Stone JR, Tan C, Thiene G, van der Wal AC, Winters GL. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology.* 2012;21(4):245-74.
47. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, Ramondo A, Carturan E, Iliceto S, Thiene G, Daliento L. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *European heart journal.* 2007;28(11):1326-33.
48. Caforio AL, Goldman JH, Haven AJ, Baig KM, Libera LD, McKenna WJ. Circulating cardiac-specific autoantibodies as markers of autoimmunity in clinical and biopsy-proven myocarditis. *The Myocarditis Treatment Trial Investigators. Eur Heart J.* 1997;18(2):270-5.
49. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *European heart journal.* 2008;29(17):2073-82.
50. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, Camerini F. Echocardiographic findings in myocarditis. *The American journal of cardiology.* 1988;62(4):285-91.
51. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2000;36(1):227-32.
52. Aretz HT. Diagnosis of myocarditis by endomyocardial biopsy. *Med Clin North Am.* 1986;70(6):1215-26.

53. Kuhl U, Seeberg B, Schultheiss HP, Strauer BE. Immunohistological characterization of infiltrating lymphocytes in biopsies of patients with clinically suspected dilated cardiomyopathy. *European heart journal*. 1994;15 Suppl C:62-7.
54. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock CT, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006;114(15):1581-90.
55. Calabrese F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovascular research*. 2003;60(1):11-25.
56. Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc*. 1989;64(10):1235-45.
57. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(4):915-20.
58. Shanes JG, Ghali J, Billingham ME, Ferrans VJ, Fenoglio JJ, Edwards WD, Tsai CC, Saffitz JE, Isner J, Furner S, et al. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation*. 1987;75(2):401-5.
59. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, Hill S, Mahrholdt H, Voehringer M, Schieber M, Klingel K, Kandolf R, Bohm M, Sechtem U. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*. 2010;122(9):900-9.
60. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19(1):43-7.
61. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R, American Heart A, American College of C, European Society of C. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation*. 2007;116(19):2216-33.
62. Yilmaz A, Ferreira V, Klingel K, Kandolf R, Neubauer S, Sechtem U. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) in the diagnosis of acute and chronic myocarditis. *Heart failure reviews*. 2013;18(6):747-60.
63. Biesbroek PS, Beek AM, Germans T, Niessen HW, van Rossum AC. Diagnosis of myocarditis: Current state and future perspectives. *International journal of cardiology*. 2015;191:211-9.
64. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1167.
65. Friedrich MG, Marcotte F. Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):833-9.
66. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, Schwitter J, van Rossum A, Pilz G, Nothnagel D, Steen H, Petersen S, Nagel E, Prasad S, Schumm J, Greulich S, Cagnolo A, Monney P, Deluigi CC, Dill T, Frank H, Sabin G, Schneider S, Mahrholdt

- H. European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry--multi national results from 57 centers in 15 countries. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:9.
67. Le Ven F, Bibeau K, De Laroche E, Tizon-Marcos H, Deneault-Bissonnette S, Pibarot P, Deschepper CF, Larose E. Cardiac morphology and function reference values derived from a large subset of healthy young Caucasian adults by magnetic resonance imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015.
68. Zagrosek A, Wassmuth R, Abdel-Aty H, Rudolph A, Dietz R, Schulz-Menger J. Relation between myocardial edema and myocardial mass during the acute and convalescent phase of myocarditis--a CMR study. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008;10:19.
69. De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, Chimenti C, Belloni E, Mellone R, Canu T, Perseghin G, Gaudio C, Maseri A, Frustaci A, Del Maschio A. Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8):1649-54.
70. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation*. 1998;97(18):1802-9.
71. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218(1):215-23.
72. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2000;343(20):1445-53.
73. Captur G, Manisty C, Moon JC. Cardiac MRI evaluation of myocardial disease. *Heart*. 2016.
74. Lagan J, Schmitt M, Miller CA. Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(1):35-54.
75. Kotanidis CP, Bazmpani MA, Haidich AB, Karvounis C, Antoniadis C, Karamitsos TD. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):1583-90.
76. Burt JR, Zimmerman SL, Kamel IR, Halushka M, Bluemke DA. Myocardial T1 mapping: techniques and potential applications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2014;34(2):377-95.
77. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivanathan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004;52(1):141-6.
78. Messroghli DR, Greiser A, Frohlich M, Dietz R, Schulz-Menger J. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26(4):1081-6.
79. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, Robson MD. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for

- clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12:69.
80. Weingartner S, Akcakaya M, Roujol S, Basha T, Stehning C, Kissinger KV, Goddu B, Berg S, Manning WJ, Nezafat R. Free-breathing post-contrast three-dimensional T1 mapping: Volumetric assessment of myocardial T1 values. *Magn Reson Med.* 2015;73(1):214-22.
81. Weingartner S, Roujol S, Akcakaya M, Basha TA, Nezafat R. Free-breathing multislice native myocardial T1 mapping using the slice-interleaved T1 (STONE) sequence. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine.* 2014.
82. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, Friedrich MG, Neubauer S, Schulz-Menger J, Schelbert EB, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance I, Cardiovascular Magnetic Resonance Working Group of the European Society of C. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:92.
83. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, Holloway C, Choudhury RP, Kardos A, Robson MD, Friedrich MG, Neubauer S. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(10):1048-58.
84. Messroghli DR, Niendorf T, Schulz-Menger J, Dietz R, Friedrich MG. T1 mapping in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2003;5(2):353-9.
85. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, Holloway C, Choudhury RP, Kardos A, Robson MD, Friedrich MG, Neubauer S. Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2014;16:36.
86. Sado DM, Flett AS, Moon JC. Novel imaging techniques for diffuse myocardial fibrosis. *Future Cardiol.* 2011;7(5):643-50.
87. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Bandettini WP, Shanbhag SM, Druce KM, Ugander M, Arai AE. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: initial clinical experience. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:64.
88. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, Sibley CT, Chen MY, Bandettini WP, Arai AE. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J.* 2012;33(10):1268-78.
89. Rosmini S, Bulluck H, Captur G, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bhuvana AN, Culotta V, Merghani A, Fontana M, Maestrini V, Herrey AS, Chow K, Thompson RB, Piechnik SK, Kellman P, Manisty C, Moon JC. Myocardial native T1 and extracellular volume with healthy ageing and gender. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):615-21.
90. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158-76.
91. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, Bock P, Dietz R, Friedrich MG, Schulz-Menger J. Diagnostic performance of

cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(11):1815-22.

92. Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boye P, Wassmuth R, Messroghli D, Utz W, Rudolph A, Bohl S, Dietz R, Schulz-Menger J. Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(2):131-8.

93. Dill T. Contraindications to magnetic resonance imaging: non-invasive imaging. *Heart*. 2008;94(7):943-8.

94. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *The New England journal of medicine*. 1987;317(17):1098.

95. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, Taylor AJ, Messroghli D, Kumar A, Gross M, Dietz R, Friedrich MG. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(20):2411-6.

96. Hinojar R, Foote L, Arroyo Ucar E, Jackson T, Jabbour A, Yu CY, McCrohon J, Higgins DM, Carr-White G, Mayr M, Nagel E, Puntmann VO. Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):37-46.

97. Luetkens JA, Homsí R, Sprinkart AM, Doerner J, Dabir D, Kuetting DL, Block W, Andrie R, Stehning C, Fimmers R, Gieseke J, Thomas DK, Schild HH, Naehle CP. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(2):154-61.

98. Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, Ojeda F, Looft Y, Senel M, Radziwolek L, Avanesov M, Tahir E, Stehning C, Schnackenburg B, Adam G, Blankenberg S, Muellerleile K. Tissue characterization by T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance imaging to monitor myocardial inflammation in healing myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(7):744-51.

99. Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H, Hare JL, Kaye DM, McLean CA, Taylor AJ. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):14-22.

100. Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, Ojeda F, Looft Y, Senel M, Radziwolek L, Avanesov M, Tahir E, Stehning C, Schnackenburg B, Adam G, Blankenberg S, Muellerleile K. Tissue characterization by T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance imaging to monitor myocardial inflammation in healing myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017.

101. Radunski UK, Lund GK, Stehning C, Schnackenburg B, Bohnen S, Adam G, Blankenberg S, Muellerleile K. CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(7):667-75.

102. Grani C, Biere L, Eichhorn C, Kaneko K, Agarwal V, Aghayev A, Steigner M, Blankstein R, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Incremental value of extracellular volume assessment by cardiovascular magnetic resonance imaging in risk stratifying patients with suspected myocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(6):1067-78.

103. Fernandez-Jimenez R, Sanchez-Gonzalez J, Aguero J, Del Trigo M, Galan-Arriola C, Fuster V, Ibanez B. Fast T2 gradient-spin-echo (T2-GraSE) mapping for myocardial edema quantification: first in vivo validation in a porcine model of ischemia/reperfusion. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:92.

104. Wassmuth R, Prothmann M, Utz W, Dieringer M, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Greiser A, Schulz-Menger J. Variability and homogeneity of

- cardiovascular magnetic resonance myocardial T2-mapping in volunteers compared to patients with edema. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:27.
105. Luetkens JA, Homsy R, Dabir D, Kuetting DL, Marx C, Doerner J, Schlesinger-Irsch U, Andrie R, Sprinkart AM, Schmeel FC, Stehning C, Fimmers R, Gieseke J, Naehle CP, Schild HH, Thomas DK. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance for Short-Term Follow-Up in Acute Myocarditis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7).
106. Spieker M, Haberkorn S, Gastl M, Behm P, Katsianos S, Horn P, Jacoby C, Schnackenburg B, Reinecke P, Kelm M, Westenfeld R, Bonner F. Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):38.
107. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Fahrenbach F, Frank C, Grothoff M, de Waha S, Rommel KP, Lurz JA, Klingel K, Kandolf R, Schuler G, Thiele H, Gutberlet M. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(15):1800-11.
108. Rieker O, Mohrs O, Oberholzer K, Kreitner KF, Thelen M. [Cardiac MRI in suspected myocarditis]. *Rofo*. 2002;174(12):1530-6.
109. Laissy JP, Messin B, Varenne O, Lung B, Karila-Cohen D, Schouman-Claeys E, Steg PG. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest*. 2002;122(5):1638-48.
110. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, Bertram H, Denecke T, Felix R, Noutsias M, Schultheiss HP, Kuhl U. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology*. 2008;246(2):401-9.
111. Luetkens JA, Doerner J, Thomas DK, Dabir D, Gieseke J, Sprinkart AM, Fimmers R, Stehning C, Homsy R, Schwab JO, Schild H, Naehle CP. Acute myocarditis: multiparametric cardiac MR imaging. *Radiology*. 2014;273(2):383-92.
112. Chu GC, Flewitt JA, Mikami Y, Vermes E, Friedrich MG. Assessment of acute myocarditis by cardiovascular MR: diagnostic performance of shortened protocols. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(5):1077-83.
113. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*. 2004;109(10):1250-8.
114. Kellman P, Aletras AH, Mancini C, McVeigh ER, Arai AE. T2-prepared SSFP improves diagnostic confidence in edema imaging in acute myocardial infarction compared to turbo spin echo. *Magn Reson Med*. 2007;57(5):891-7.
115. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG. 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;19(1):75.
116. Cocker MS, Abdel-Aty H, Strohm O, Friedrich MG. Age and gender effects on the extent of myocardial involvement in acute myocarditis: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart*. 2009;95(23):1925-30.
117. Pankuweit S, Maisch B. [Etiology, diagnosis, management, and treatment of myocarditis. Position paper from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases]. *Herz*. 2013;38(8):855-61.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johannes Schüler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Parametrische Mappingtechniken für die Diagnose der myokardialen Inflammation bei akuter Myokarditis mittels kardialer Magnetresonanztomographie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Publikation 1: Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Johannes Schüler, Serkan Dogangüzel, Matthias A. Dieringer, Andre Rudolph, Andreas Greiser, Peter Kellman und Jeanette Schulz-Menger, „*Detection and Monitoring of Acute Myocarditis Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance*“, Journal Circulation: Cardiovascular Imaging im Februar 2017, Ausgabe 10, Heft 2.

Johannes Schüler hatte an der voranstehenden Publikation folgenden Beitrag:

Herr Schüler schrieb unter Supervision von Prof. Dr. Schulz-Menger den Ethikantrag für die Studie, betrieb die Patientenakquise, wertete die Daten aus, wirkte bei der statistischen Auswertung, Interpretation und den daraus entstandenen Grafiken (Abbildung 1 der Publikation) und Diagrammen (Abbildung 3, 4, 5 der Publikation) mit und war am Schreiben des Manuskriptes als auch bei der Revision maßgeblich beteiligt. Beim Jahreskongress der Society of Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) in Los Angeles im Januar 2016 präsentierte Herr Schüler Teile der Ergebnisse im Rahmen einer Posterpräsentation.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

7 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8 Publikationsliste

Andre Rudolph, Daniel Messroghli, Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Julius Traber, Johannes Schüler, Ralf Wassmuth und Jeanette Schulz-Menger

“Prospective, randomized comparison of gadopentetate and gadobutrol to assess chronic myocardial infarction applying cardiovascular magnetic resonance”, BMC Medical Imaging, online publiziert am 17.11.2015

Johannes Schüler, André Rudolph, Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Luisa Schmach, Matthias Dieringer, Andreas Greiser, Peter Kellman, Marcel Prothmann, Jeanette Schulz-Menger **“Combined parametric mapping allows discrimination of disease activity in myocarditis”** Posterpräsentation SCMR 01/2016.

Yoko Mikami, Tiago Teixeira, Johannes Schüler, Jeanette Schulz-Menger, Matthias G Friedrich, Peter Bernhard, Sophie Mavrogeni, Leslie T Cooper, Carmen P Lydell, Andrew G Howarth **“Inter-center variability in the application of the Lake Louise Criteria to the diagnosis of myocarditis”**, Posterpräsentation SCMR 01/2016

Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Johannes Schüler, Serkan Dogangüzel, Matthias A. Dieringer, Andre Rudolph, Andreas Greiser, Peter Kellman und Jeanette Schulz-Menger, **„Detection and Monitoring of Acute Myocarditis Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance“**, publiziert in Circulation: Cardiovascular Imaging, Februar 2017, Ausgabe 10, Heft 2.

L. Zange, F. Muehlberg, S. Funk , E. Blaszczyk, J. Traber, J. Schueler, L. Schmach, J. Schulz-Menger **“Same sequence – different software provider: different results? A post-processing comparison of flow, T1 and T2 mapping.”** Posterpräsentation am 4.2.2017 SCMR.

Edyta Blaszczyk , Serkan Doganguezel, Luisa Schmach, Johannes Schüler, Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Jeanette Schulz-Menger: **“T1-Mapping in healthy volunteers – Influence of age and contrast media”**, Posterpräsentation SCMR/EuroCMR Barcelona 2.3.2018.

Leili Riazy, Tobias Schaeffter, Marc Olbrich, Johannes Schueler, Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Thoralf Niendorf, Jeanette Schulz-Menger **„Porous**

medium 3D flow simulation of contrast media washout in cardiac MRI reflects myocardial injury", publiziert auf Magnetic Resonance in Medicine am 8.3.2019, DOI: 10.1002/mrm.27756.

9 Danksagung

Ich möchte Frau Prof. Dr. Schulz-Menger für die Überlassung des Themas und die Zuverlässigkeit, Freundlichkeit und stete Motivation danken. Ich danke meiner Familie von Herzen, allen voran meiner Frau und meinen Eltern für die großartige Unterstützung, ohne welche die Erstellung der Arbeit nicht denkbar gewesen wäre. Ein großer Dank geht an die Patienten für die Teilnahme an der Studie sowie die unermüdlichen MTAs im Helios Klinikum Berlin-Buch.