

Aus der AG Kardiale MRT, Charité Campus Buch, Klinik für Kardiologie und Nephrologie,  
HELIOS-Klinikum Berlin Buch

DISSERTATION

*Myokardiale Inflammation nach exzessivem Alkoholkonsum und ihre  
Darstellung durch die kardiale Magnetresonanztomographie*

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Sascha Aiche  
aus Berlin, Deutschland

Gutachter/in:      1. Prof. Dr. med. J. Schulz-Menger  
                          2. Prof. Dr. med. M. Taupitz  
                          3. Prof. Dr. med. B. Maisch

Datum der Promotion: 08.04.2011

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1 Alkohol und alkoholassoziierte Erkrankungen . . . . .	7
1.1.1 Alkoholwirkung am Herzen . . . . .	8
1.1.2 Alkohol und Myokarditis . . . . .	9
1.2 Magnetresonanztomographie . . . . .	9
1.2.1 Historisches . . . . .	9
1.2.2 Physikalische Grundlagen . . . . .	10
1.2.3 Kardiale MRT . . . . .	10
1.2.4 Paramagnetische Substanzen – Kontrastmittel in der MRT . . . . .	11
1.2.5 Kontrastmittel in der kardialen MRT . . . . .	12
1.3 Myokarditis . . . . .	13
1.3.1 Myokarditis und kardiale MRT . . . . .	15
1.4 Fragestellung . . . . .	16
<b>2 Methoden</b>	<b>18</b>
2.1 Studienpopulation . . . . .	18
2.2 Allgemeiner Ablauf . . . . .	19
2.3 Vorbereitungen . . . . .	19
2.4 Kontrollierte Alkoholeinnahme . . . . .	21
2.5 Laboruntersuchungen . . . . .	21
2.6 Kardiale MRT . . . . .	22
2.6.1 Praktische Durchführung . . . . .	22
2.6.2 Protokoll – Pulssequenzen . . . . .	23
2.7 Auswertung . . . . .	23
2.7.1 Laborwerte . . . . .	23

2.7.2	Analyse der CMR-Bilder . . . . .	23
2.7.2.1	Visuelle Beurteilung der linksventrikulären Funktion anhand der Cine-Bilder in der langen Achse . . . . .	25
2.7.2.2	3D-Auswertung der linksventrikulären Funktion . . . . .	25
2.7.2.3	Myokardiale Ödemquantifizierung . . . . .	25
2.7.2.4	Beurteilung der frühen Kontrastmittelanreicherung (relatives Enhancement) . . . . .	26
2.7.2.5	Beurteilung der späten Kontrastmittelanreicherung (late Enhancement) . . . . .	27
2.7.3	Statistik . . . . .	27
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>28</b>
3.1	Probanden . . . . .	28
3.2	Alkoholeinnahme und Individualwirkung . . . . .	28
3.3	Laborwerte . . . . .	28
3.4	Kardiale MRT . . . . .	31
3.4.1	Visuelle Beurteilung der linksventrikulären Funktion anhand der Cine-Bilder in der langen Achse . . . . .	31
3.4.2	3D-Auswertung der linksventrikulären Volumina, Ejektionsfraktion und Masse . . . . .	31
3.4.3	Myokardiale Ödemquantifizierung . . . . .	34
3.4.4	Beurteilung der frühen Kontrastmittelanreicherung (relatives Enhancement) . . . . .	34
3.4.5	Beurteilung der späten Kontrastmittelanreicherung (late Enhancement) . . . . .	35
3.4.6	Beurteilung der Daten in Konsumgruppen . . . . .	35
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>39</b>
4.1	Studienkonzeption, Verfahren und Durchführung . . . . .	39
4.2	Alkohol und akute kardiale Inflammation . . . . .	42
4.3	Schlussfolgerung und Ausblick . . . . .	46
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>48</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>50</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>56</b>
	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>57</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>58</b>

# Abkürzungsverzeichnis

- ARVC/D – arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
- CK – Creatin-Kinase
- CMR – kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
- CRP – C-Reaktives Protein
- DCM – dilatative Kardiomyopathie
- EDV – Enddiastolisches Volumen
- EMB – Endomyokardbiopsie
- EKG – Elektrokardiogramm
- ESV – Endsystolisches Volumen
- Gd-DTPA – Gadolinium-Diäthylentriaminpentaessigsäure
- HCM – hypertrophe Kardiomyopathie
- HZV – Herzzeitvolumen
- IDDM – insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II
- IL – Interleukin
- KM – Kontrastmittel
- LE – oder LHE – late (hyper)enhancement – späte Kontrastmittelanreicherung
- LV – linksventrikulär (z.B. LV-Funktion)
- LVNC – linksventrikuläre Non-compaction Kardiomyopathie
- MRT – Magnetresonanztomographie

- RE – oder GRE – (global) relative enhancement – frühe Kontrastmittelanreicherung
- SI – Signalintensität
- SPIO – Superparamagnetischen Eisenoxidpartikel
- STIR - Short Time Inversion Recovery
- SV – Schlagvolumen
- TNF – Tumornekrosefaktor
- TSE – Turbo Spin ECHO

# 1 Einleitung

Es gilt als erwiesen, dass exzessiver Alkoholgenuss zu einer akuten generalisierten Entzündungsreaktion im Körper führt [20, 17, 60]. Die postexpositionelle Beschwerdesymptomatik (Schwächegefühl, Übelkeit, Muskel- und Kopfschmerzen), im Volksmund “Kater” genannt, ist eine Folge davon. Im Folgenden soll diese Reaktion in Bezug auf das Herz bzw. den Herzmuskel analysiert werden. Es gibt Hinweise, dass es auch am Myokard zu einer vorübergehenden Entzündungsreaktion im Sinne einer Myokarditis kommt [60, 32, 38, 52, 17, 20, 44, 45]. Als diagnostisches Mittel wird die Magnetresonanztomographie (MRT) gewählt, mit der myokardiale Prozesse nichtinvasiv detektiert werden können. Die Ergebnisse sollen helfen, die Auswirkung von Alkohol und seinen Metaboliten auf das Herz besser zu verstehen und die MRT-Diagnostik der Myokarditis in der Befundinterpretation und Spezifität zu optimieren.

## 1.1 Alkohol und alkoholassoziierte Erkrankungen

”Alkohol” ist die chemische Bezeichnung für eine Stoffgruppe von Kohlenwasserstoffen, bei denen Wasserstoffatome durch eine oder mehrere Hydroxylgruppen ersetzt sind. Außerdem ist es die umgangssprachliche Bezeichnung für Ethanol<sup>1</sup>.

Alkohol spielt eine wichtige welt-historische Rolle. Traditionell wurde und wird Alkohol aus annähernd allem hergestellt was in einer Region als Lebensmittel angebaut wird oder verfügbar ist. Das Vergären von verschiedenen Substanzen wie Korn, Gerste, Früchte, etc. stellt eine Art der chemischen Sterilisation und Konservierung von Getränken dar. Vor allem die psychischen, berauschenden Eigenschaften des Alkohols waren und sind beliebt. Historisch dienten alkoholische Getränke als Rauschmittel, Medizin, Desinfektionsmittel oder als Getränk, da sie oft “reiner” als damaliges Wasser waren. Nicht nur der Mensch nutzt die berauschende Wirkung des Alkohols, auch in der Fauna werden vergohrende Beeren gegessen, um Rauschzustände zu schaffen.

Alkohol ist das am häufigsten verwendete Suchtmittel der heutigen Zeit, obwohl seine organ- und gewebeschädigende Wirkung bei chronischem Gebrauch bekannt sind. Es wird von vier Millionen erwachsenen Menschen mit alkoholbezogenen Störungen bzw. Erkrankungen allein in

---

<sup>1</sup>Im weiteren Text werden Alkohol und Ethanol synonym verwendet.

Deutschland ausgegangen. Jährlich kommt es im Zusammenhang mit Alkohol in der Bundesrepublik zu etwa 42.000 Todesfällen. Auswirkungen von chronischem Alkoholabusus sind u.a.: Psychische und physische Abhängigkeit, morphologische und funktionelle Veränderungen an Gastrointestinaltrakt, Leber, Pankreas, Herz- und Skelettmuskel, Knochen- und Nervensystem; Alkohol ist ein Immunmodulator und begünstigt somit nicht nur Infektionen aller Art, sondern auch Krebserkrankungen. Alkohol begünstigt bestimmte Stoffwechselerkrankungen, schädigt die Hämatopoese sowie den ungeborenen Fetus (Alkoholembryopathie) [35, 56, 30]. Die Schädigung der einzelnen Organe ist dosisabhängig und unterscheidet sich individuell [59].<sup>2</sup>

Alkohol induziert auch bei gesunden Menschen eine systemische Entzündungsreaktion, die im speziellen durch verschiedene Zytokine vermittelt wird ( $\text{TNF}\alpha$ , IL-10, IL-12,  $\text{IFN}\gamma$  [20]. Die molekularbiologische Wirkung von Alkohol auf verschiedene Gewebe ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

Studien belegen jedoch auch eine protektive Wirkung von Alkohol, wenn er in moderatem Maße<sup>3</sup> genossen wird. Verschiedene Studien zeigen eine Senkung der Gesamtmortalität um bis zu 25% [18]. Positive Auswirkungen von moderatem Alkoholkonsum sind aus physiologischer Sicht u.a. eine positive Beeinflussung des Gerinnungssystems sowie die Zunahme von HDL-Cholesterin und Lipoprotein (a) [35, 28]. Dabei werden vor allem die Risiken der koronaren Herzkrankheit und des ischämischen Insults gesenkt. Insgesamt ist die protektive Wirkung des Alkohols auf das kardiovaskuläre System jedoch umstritten. Aktuelle Studien zweifeln die protektiven Eigenschaften von Alkohol an. Beispielsweise begründen *Meier und Seitz 2006* [35] den Zusammenhang von moderatem Alkoholkonsum und protektiven kardiovaskulären Faktoren mit psychosozialen und kulturellen Strukturen (Lebensstilunterschiede z.B. zwischen Bier- und Schnapstrinkern vs. Weintrinkern).

### 1.1.1 Alkoholwirkung am Herzen

Alkohol und sein Stoffwechselprodukt Acetaldehyd wirken toxisch auf das Herz. Betroffene Strukturen sind die Mitochondrien und das sarkoplasmatische Retikulum der Kardiomyozyten. Alkohol wirkt negativ inotrop, stört das transmembranäre und intrazelluläre Kalziumgleichgewicht, führt zu autonomer Dysregulation und peripheren Gefäßreaktionen (erst Konstriktion, dann Dilatation). Man unterscheidet Auswirkungen und Veränderungen bei akuter Alkoholintoxikation von denen bei chronischem Alkoholabusus, wobei die Grenzen fließend verlaufen. Die interindividuellen Unterschiede variieren auch hier stark. Die negativen Auswirkungen reichen von Vorhofs-

---

<sup>2</sup>Für mehr Informationen zum Thema “Alkoholassoziierte Erkrankungen” bietet die DHM in Zusammenarbeit mit der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung eine Broschüre an. Siehe [56].

<sup>3</sup>Entsprechend WHO wird als moderater Alkoholkonsum bezeichnet: Gesunde Männer  $20 - 24 \frac{g}{d}$ , gesunde Frauen  $10 - 12 \frac{g}{d}$ .



und Kammerarrhythmien – dem *Holiday Heart Syndrom* – über die Abnahme der myokardialen Pumpfunktion, Blutdrucksteigerung (dosisabhängig) bis hin zur sekundären toxisch-dilatativen Kardiomyopathie<sup>4</sup> (alkoholische Kardiomyopathie); diese tritt nach mehreren Jahren auf und korreliert mit der lebenslang kumulativ aufgenommenen Menge an Alkohol [35, 56, 58, 34].

### 1.1.2 Alkohol und Myokarditis

Langjähriger Alkoholkonsum führt in einer Vielzahl der Fälle zum Krankheitsbild einer alkoholischen Kardiomyopathie [47]. Wie von *Wilke et al.* [61] beschrieben, konnten in Endomyokardbiopsien von Patienten mit chronischem Alkoholabusus in 30% der Fälle abgelaufene Myokarditiden festgestellt werden. Da die immunsuppressiven Effekte von Alkohol bekannt sind, könnte das heißen: Die Kardiomyopathie eines langjährigen Alkoholikers könnte auch durch eine abgelaufene Myokarditis begründet sein. Somit sind Alkoholiker nicht nur durch die unmittelbar toxischen Auswirkungen des Alkoholkonsums gefährdet (s.o.), sondern auch durch eine erhöhte Infektanfälligkeit, die eine Myokarditis begünstigt. Man konnte zusätzlich bei o.g. Patienten eine Autoimmun-Reaktion feststellen. Es wurden Antikörper sowohl gegen das Alkoholmetabolit Acetaldehyd als auch gegen Myosin nachgewiesen [61].

## 1.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist ein nicht-invasives bildgebenes Verfahren, das sich in den letzten 30 Jahren in der medizinischen Bildgebung etabliert hat. Sie ist zu einer wichtigen Methode in der radiologischen Diagnostik geworden. Aufgrund ihres physikalischen Ansatzes, der nicht auf ionisierenden Strahlen basiert und eine Auswahl verschiedenster Schnittebenen zulässt, verfügt sie über zwei wesentliche Vorteile gegenüber anderen etablierten Verfahren wie Computertomographie oder Röntgen.

### 1.2.1 Historisches

Die Grundlagen der MRT wurden bereits in den 30er-Jahren geschaffen, als Otto Stern (Nobelpreisträger für Physik 1943) den Protonenspin entdeckte. Danach folgten erfolgreiche Experimente von Felix Bloch und Edward Mills Purcell (Nobelpreisträger für Physik 1952) in der Kernspinresonanzspektroskopie. 1973 wurde die Methode für die Bildgebung in der Medizin entdeckt, wofür Paul C. Lauterbur und Sir Peter Mansfield 2003 mit dem Nobelpreis für Medizin oder Physiologie ausgezeichnet wurden.

---

<sup>4</sup>Langfristig führen Veränderungen an Mitochondrien und sarkoplasmatische Retikulum zu einer Reduktion kontraktile Proteine und somit zu einem Verlust an Kontraktionskraft und Arrhythmien [61].

## 1.2.2 Physikalische Grundlagen

Die MRT beruht auf einer grundlegenden Eigenschaft des Atomkerns, dem Kernspin oder Eigendrehimpuls des Kerns, bei dem sich der Atomkern inklusive seiner positiven Ladung um seine eigene Achse dreht. Wie bei bewegten Ladungen üblich, wird auch hier in unmittelbarer Umgebung der Atomkerne ein Magnetfeld erzeugt. Man spricht von *elektromagnetischer Induktion*. Viele Isotope besitzen diese Eigenschaft, sind also im Sinne einer medizinisch-radiologischen Bildgebung theoretisch nutzbar. In der Praxis ist Wasserstoff ( $H$ ) bzw. sein Kern ( $H^+$ ) aufgrund seiner hohen Konzentration in organischen Geweben das wichtigste Element für die Bildgebung.

Um Gewebe darzustellen, wird im Magnetresonanztomographen ein starkes homogenes Magnetfeld erzeugt. In einem gängigen Magnetresonanztomographen findet man magnetische Feldstärken von 0,3 bis 3 Tesla, wobei 1 Tesla ungefähr dem 20.000-fachen des irdischen Magnetfeldes an der Erdoberfläche entspricht. Das Magnetfeld im Tomographen wird benötigt, um die Rotationsachsen der einzelnen Atome des Patienten auszurichten. Die Protonen richten sich dabei parallel an dem Magnetfeld ( $B_0$ ) aus und kreiseln um ihre eigene Achse. Dieses Kreiseln wird als *Präzession* bezeichnet. Die Präzessionsfrequenz kann man mit der Lamor-Gleichung beschreiben:  $\omega_0 = \gamma B_0$ <sup>5</sup>[57]. Das Magnetfeld des Patienten ist genauso ausgerichtet wie das des Tomographen. Man bezeichnet diesen Zustand als *longitudinale Magnetisierung*. Bis jetzt ist eine Bildgebung noch nicht möglich. Erst durch Einstrahlen eines geeigneten Hochfrequenzimpulses (HF-Impuls) kann man den magnetischen Summenvektor kippen. Der HF-Impuls bewirkt eine Abnahme der *longitudinalen Magnetisierung* und eine Synchronisation der Protonenpräzession. Die Kerne präzedieren somit in der gleichen Phase. Die sich sonst neutralisierenden Vektoren addieren sich. Man bezeichnet diesen Zustand als *transversale Magnetisierung*. Schaltet man den HF-Impuls ab, fällt das System in seinen ursprünglichen, energieärmeren Zustand zurück. Die *transversale Magnetisierung* nimmt ab; man bezeichnet diesen Prozess als *transversale Relaxation* oder *Spin-Spin-Relaxation* und beschreibt ihn mit der Zeitkonstante  $T_2$ . Die *longitudinale Magnetisierung* nimmt wieder zu; diesen Prozess bezeichnet man als *longitudinale Relaxation* oder *Spin-Gitter-Relaxation* und beschreibt ihn mit der Zeitkonstante  $T_1$ . Die Relaxationseigenschaften der einzelnen Gewebe hängen von ihrer Molekülstruktur und deren Umgebung ab. In der  $T_1$  gewichteten Aufnahme sind Flüssigkeiten dunkel, in der  $T_2$  gewichteten hell [53, 54, 55].

## 1.2.3 Kardiale MRT

Die kardiovaskuläre MRT (CMR) hat in den letzten Jahren immens an Bedeutung gewonnen und entwickelt sich schnell weiter. Als nichtinvasives Verfahren wird es zur Bestimmung

---

<sup>5</sup> $\omega_0$  - Präzessionsfrequenz;  $\gamma$  - gyromagnetisches Verhältnis des Protons, eine physikalische (Fundamental)Konstante;  $B_0$  - Stärke des Magnetfeld.

von Herzvolumina, Masse, Morphologie und Funktion eingesetzt und hat sich durch seine freie Schnittebenenwahl in der Herzbildgebung bewährt. Die Anwendungsgebiete sind vielfältig und werden von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. in speziellen Leitlinien [40] beschrieben. Als Stichworte sind zu nennen: Diagnostik von angeborenen Herzfehlern, koronarer Herzerkrankungen, Erkrankungen des Perikards, Tumoren, Kardiomyopathien, Klappenerkrankungen und Myokarditiden [40].

Die MRT-Untersuchung des Herzens ist technisch aufwendiger als Untersuchungen an Kopf oder Gelenken. Ursache dafür sind der Herzschlag und die Atmung des Patienten. Deren Einflüsse müssen durch technische Hilfe beseitigt oder zumindest reduziert werden, um zeitlich und räumlich gut aufgelöste Bilddaten zu erhalten.

Um respiratorisch bedingte Artefakte zu minimieren, stehen für den Parameter etablierte Methoden zur Verfügung: Die Navigatortechnik, die sich an der Lage des Zwerchfells orientiert; die Mittlung von Daten nach mehreren Bildaquisitionen und das Atemanhaltenmanöver, bei dem der Patient eine bestimmte Zeit die Luft anhält.

Zur Anpassung der Bildaufnahmen an den Herzschlag ist eine Triggerung mittels Elektrokardiographie (EKG) notwendig. Dabei wird die Bildaquisitionszeit an das EKG und somit an den Herzrhythmus angepasst. Die meisten Pulssequenzen aquirieren die Bilder in der Enddiastole. Neuere Cinesequenzen können sogar den gesamten Herzzyklus als Film darstellen. Dabei werden Bilder aus verschiedenen Herzzyklen aquiriert und zu einer Bildfolge vereint. Dies kann sowohl durch prospektive als auch retrospektive Synchronisation mit dem EKG erfolgen.

### 1.2.4 Paramagnetische Substanzen – Kontrastmittel in der MRT

Bei MRT-Untersuchungen der verschiedenen Organsysteme werden regelmäßig Kontrastmittel (KM) verwendet. Hierbei spielen vor allem paramagnetische Eigenschaften eine Rolle. Hier müssen Substanzen verwendet werden, die ungepaarte Elektronen aufweisen. Es kommt zu einer magnetischen Wechselwirkung zwischen Protonen- und Elektronenspin und damit zu einer schnelleren Relaxation. Es gibt im Wesentlichen vier Substanzklassen [50]:

- Die wichtigsten Substanzklassen stellen die niedermolekularen Gadoliniumchelate dar. Das Gadolinium-Kation gehört zu der Gruppe der Lanthanide<sup>6</sup>. Da Gadolinium in ungebundener Form ein stark toxisches Kation ist (sieben ungepaarte Elektronen) und sich vor allem negativ auf Blutgerinnung und Hämatopoese auswirkt, wird es als Chelat an Liganden (z.B. an Diäthylentriaminpentaessigsäure - DTPA) gebunden verwendet. Es stellt aufgrund seiner Elektronenkonfiguration eine starke, paramagnetische Substanz dar, die

---

<sup>6</sup>Lanthanide oder -oide: Bezeichnung für eine Gruppe von 14 Elementen (seltene Erden) im Periodensystem der Elemente.

sowohl die  $T_1$ - als auch  $T_2$ -Zeiten der umgebenden Wasserstoffprotonen verkürzt und somit einen Anstieg der Signalintensität bewirkt. So kommt es zu einer Signalanhebung in  $T_1$ - und einer Signalabschwächung in  $T_2$ -gewichteten Bildern. Gadolinium-DTPA (Gd-DTPA z.B. Magnevist®) ist ein extrazelluläres Kontrastmittel und gehört zu den niedermolekularen Gadoliniumchelaten. Mit einer Plasmahalbwertszeit von 90 Minuten wird es in unveränderter Form renal eliminiert und ist nach 24h zu über 90 % ausgeschieden. Gd-DTPA ist nebenwirkungsarm und im Allgemeinen sehr gut verträglich. Zu Unverträglichkeiten kommt es in weniger als 1 – 2,4% der Anwendungen. Überwiegend treten Übelkeit und Erbrechen sowie Reizerscheinungen an der Injektionsstelle (Missempfindungen) auf.

- Eine Weiterentwicklung stellen die hochmolekularen Gadoliniumchelate dar. Sie werden hauptsächlich für die ZNS-Bildgebung und die MR-Angiographie genutzt.
- Eine weitere Gruppe bilden die superparamagnetischen Eisenoxidpartikel (SPIO). Sie sind relativ gewebespezifisch und für die Bildgebung von Leber und Milz entwickelt. Ihre Wirkung basiert vorwiegend auf einer Verkürzung der  $T_2$ -Zeit und der Störung des lokalen Magnetfeldes von Leber und Milz nach Aufnahme der Eisenoxidpartikel ins retikuloendotheliale System.
- Bei den hepatobiliären Kontrastmitteln handelt es sich um verschiedene KM, die sich zur Darstellung des hepatobiliären Systems eignen. Darunter fallen Mangafodipir, ein Manganchelat, das eine hohe  $T_1$ -Relaxivität besitzt, sowie MultiHance® (Gadobenate dimeglumine), ein relativ gewebespezifisches Gadoliniumchelate.

### 1.2.5 Kontrastmittel in der kardialen MRT

Kontrastmittel spielen in der CMR eine bedeutende Rolle. Am Häufigsten wird in der CMR das Kontrastmittel Gd-DTPA eingesetzt. Bei der Herzinfarkt Diagnostik benutzt man z.B. das KM um Lokalisation, Infarktgröße und Transmuralität zu detektieren [49]. Man kann durch KM-gestützte CMR chronische von akuten Myokardschäden unterscheiden, indem das Late-Hyper-Enhancement (verzögerte Kontrastmittelauswaschung, Narbendarstellung) mit  $T_2$ -gewichteten Aufnahmen (Ödemdarstellung) verglichen wird [1, 2]. Unter anderem werden KM bei der CMR für folgende Untersuchungen benutzt: Myokardiale Schäden (Nekrose, Fibrose, Entzündung etc.), Perfusionsuntersuchungen, MR-Angiographie.

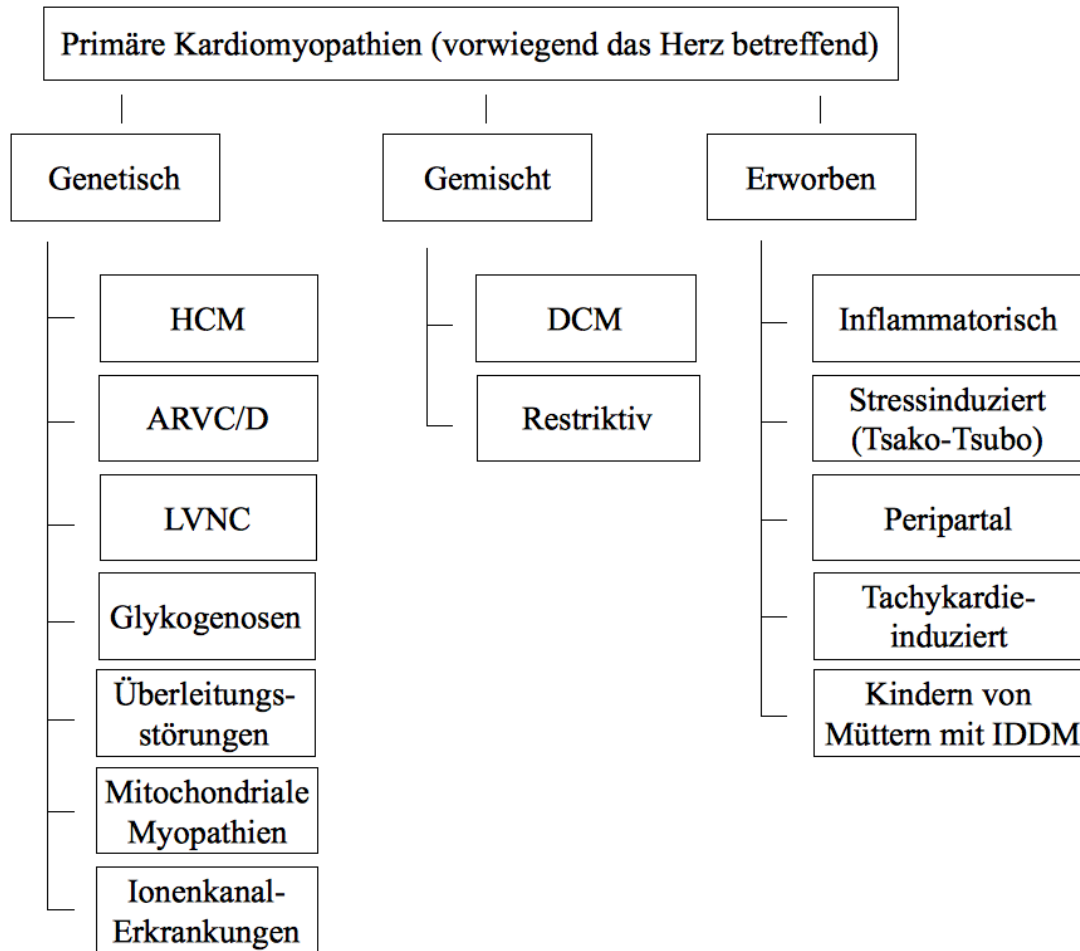


Abbildung 1.1: Ätiologische Klassifikation der Kardiomyopathien nach *Maron et al. 2006* [31]

### 1.3 Myokarditis

Die Myokarditis ist eine Entzündung des Herzmuskels. Die Myokarditis gehört als inflammatorische Kardiomyopathie zum Formenkreis der Kardiomyopathien (siehe Abbildung 1.1). Der Sammelbegriff “Myokarditis” ist ein Sammelbegriff für eine Vielzahl entzündlicher Erkrankungen des Myokards. Dem können verschiedenste Ursachen zu Grunde liegen: Infektionen mit Viren, Bakterien, Pilzen, Spirochäten, Parasiten oder Rickettsien; allergische, autoimmune, pharmakologische oder toxische Prozesse (z.B. Alkohol, Lithium, Kokain); Systemerkrankungen, wie der systemische Lupus erythematodes und physikalische Noxen (Radiatio). Es gibt auch andere, seltene Formen der inflammatorischen Kardiomyopathie, wie beispielsweise die Riesenzellmyokarditis [9]. Die Epidemiologie der Myokarditis ist durch ihre Komplexität und Variabilität weitgehend unbekannt [39].

Die akute Myokarditis ist in den Industrieländern für gewöhnlich eine viral bedingte Erkan-

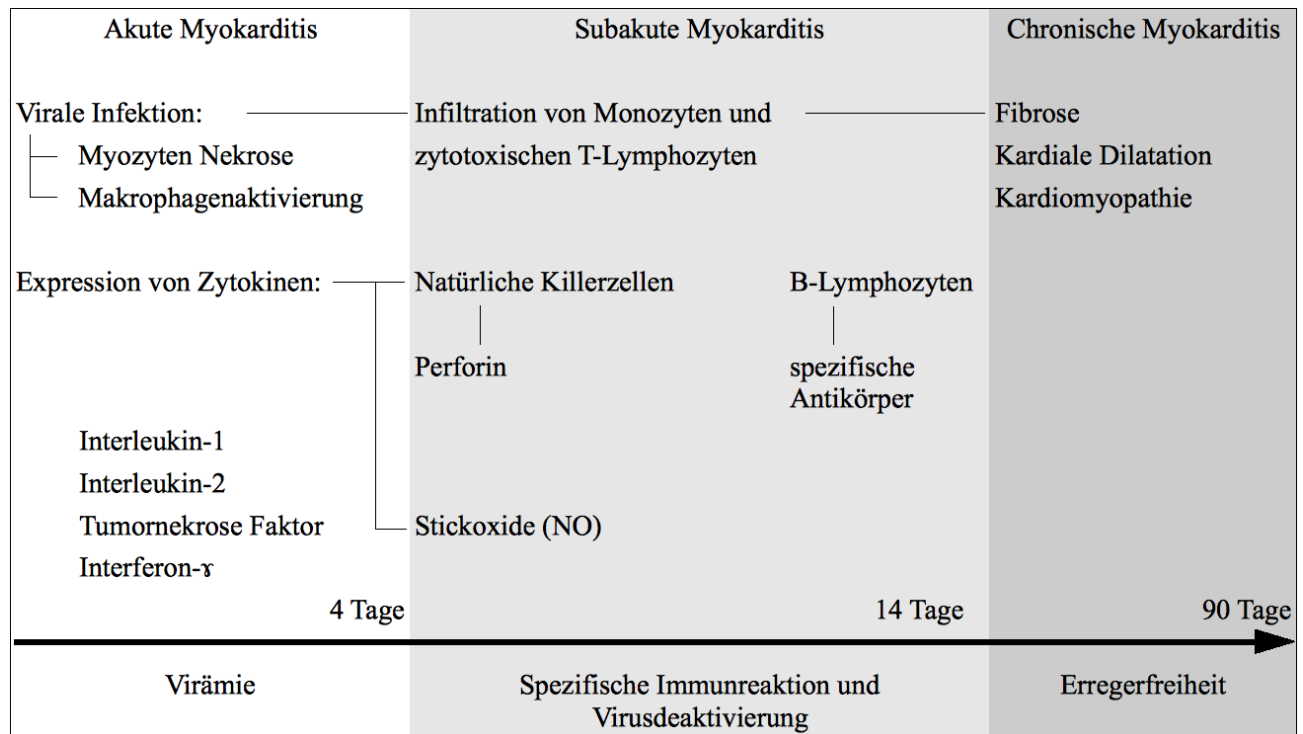


Abbildung 1.2: In Abbildung 4.1 wird der Pathomechanismus einer Virusmyokarditis in drei Phasen dargestellt. Das akute Stadium stellt die virale Infektion und die damit verbundenen immunologischen Prozesse dar. Hier kommt es u.a. zur Nekrose der Kardiomyozyten, Makrophagenaktivierung und damit zur Ausschüttung verschiedenster Zytokine. Im subakuten Stadium kommt es zur Infiltration des Gewebes mit immunkompetenten Zellen wie natürlichen Killerzellen (NK), Zytotoxischen T-Lymphozyten und B-Lymphozyten bzw. Plasmazellen (Antikörperproduktion). Im chronischem Stadium kommt es in Abwesenheit einer frischen viralen Infektion zu Fibrose, Dilatation und Kardiomyopathie [12]. Grafik nach *Feldman und McNamera, 2000*.

kung des Herzens. Häufige Erreger der viralen Myokarditis sind das Cytomegalie-Virus (45%) und das Coxsackie-Virus B (30%), wobei so gut wie jedes humanpathogene Virus eine akute Myokarditis nach sich ziehen kann (z.B. 5% der Infektionen des Gastrointestinal-Trakts und des respiratorischen Systems führen zu Komplikationen am Herzen) [14]. Die virale Myokarditis kann grob in drei Phasen eingeteilt werden (siehe Abbildung 1.2).

Die klinische Symptomatik der Myokarditis ist in Ihrer Ausprägung sehr variabel. Während die Mehrzahl der Fälle einem eher milden Verlauf ohne Spätkomplikationen folgen und restlos ausheilen (Erkältungsbeschwerden, Schwächegefühl, Leistungsinsuffizienz, etc.), fallen schwere Verläufe in 10 – 30% der Fälle mit akuten Thoraxschmerzen auf, die von einem akuten Koronarsyndrom nicht zu unterscheiden sind. In 5 – 15% der schweren Fälle manifestieren sich Herz-Rhythmus-Störungen, in 5 – 10% ein kardiogener Schock und in 60 – 70% eine Herzinsuf-

fizienz bis hin zum plötzlichen Herztod [39].

Histologisch konnte bei Myokarditiden, neben der Einwanderung von entzündungsspezifischen Zellen wie Lymphozyten, Makrophagen, Granulozyten und Mastzellen, eine Kardiomyozytolyse und eine überschießende Produktion von extrazellulären Matrixproteinen beobachtet werden. Die Überproduktion und teilweise strukturelle Veränderung der extrazellulären Matrix verringert die Kontraktilität des Myokards und führt somit im Verlauf zu einer eingeschränkten Pumpfunktion [61].

Die Diagnose Myokarditis wird gestellt über eine typische Anamnese, EKG-Veränderungen, Enzymdiagnostik (bzw. Laborparameter wie u.a. Troponine, CK, CKMB, LDH, CRP), Ausschluss von koronaren Herzerkrankungen mittels Koronarangiographie und der Echokardiographie zur Beurteilung von strukturellen Veränderungen bzw. zur Bewertung der linksventrikulären Ejektions-Fraktion. Die Rolle der Myokardbiopsie mit Erregernachweis (oder Speicherkrankheit etc.) wird aufgrund ihrer eingeschränkten Sensitivität, der Invasivität und des Komplikationsrisikos [51] diskutiert und ist nur einigen Indikationen vorbehalten [6, 28]. Die therapeutischen Konsequenzen des Erregernachweis werden derzeit in Studien evaluiert. Bei Verdacht auf eine nicht-ischämische Kardiomyopathie unklarer Genese wird die EMB als diagnostisches Mittel empfohlen [24].

Die Antimyosin-Antikörper-Szintigraphie als diagnostisches Mittel bei entzündlichen Herzerkrankungen kann zwar leukozytäre Infiltrate nachweisen, ist jedoch durch niedrige Spezifität, hohen Kostenaufwand und vor allem Strahlenexposition gekennzeichnet. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die CMR-Untersuchung eine nichtinvasive, präzise, spezifische und sensitive Methode in der Diagnose und Verlaufskontrolle von inflammatorischen myokardialen Erkrankungen darstellt [15, 3, 27, 14, 21]. Da es sich jedoch um ein relativ neues Verfahren handelt, wird es zur Zeit nur an ausgewählten Zentren eingesetzt.

### 1.3.1 Myokarditis und kardiale MRT

Die CMR ist mittels kontrastmittelunterstützter Untersuchungen in der Lage die Inflammation von myokardialem Gewebe darzustellen sowie funktionelle Parameter zu klären, die bei Myokarditiden auftreten. Dabei macht man sich verschiedene Methoden zu nutze. Man benutzt einfache  $T_1$ -gewichtete SSFP-Sequenzen<sup>7</sup> in Cine-Technik zur Auswertung der linksventrikulären Funktion (LV-Funktion), die sich bei den meisten entzündlichen Myokarderkrankungen reduziert.  $T_2$ -gewichtete STIR-Sequenzen werden zur Darstellung von Ergüssen (z.B. Perikarderguss) und myokardialen Ödemen eingesetzt, die oft Ausdruck einer (Peri-)Myokarditis sind. Die frühe Kontrastmittelanreicherung<sup>8</sup> (RE) in  $T_1$ -gewichteten FSE-Sequenzen wird benutzt,

---

<sup>7</sup>Einzelheiten zu den verwendeten Sequenzen siehe Methoden.

<sup>8</sup> $Relative\ Enhancement = \frac{myokardiales\ Enhancement}{muskulaeres\ Enhancement}$ .

um Zeichen der frühen Entzündung darzustellen. Dazu wird die myokardiale Kontrastmittelanreicherung mit der eines Skelettmuskels verglichen. Hyperämie und gesteigerte Gefäßpermeabilität sorgen für eine schnellere und stärkere Kontrastmittelanreicherung in entzündlich veränderten Geweben. Somit kommt es bei Myokarditiden in den ersten Tagen zu einem hohen Signalanstieg. Die späte Kontrastmittelanreicherung (verzögerte Kontrastmittelauswaschung) oder Late-Hyper-Enhancement (LE oder LHE) stellt einen anderen Parameter der Entzündung dar. Das LE ist Zeichen fokaler Umbauprozesse und ist durch eine große extrazelluläre Matrix und Minderdurchblutung entsprechender Gewebe gekennzeichnet. Das extrazelluläre KM Gd-DTPA reichert sich an und wird nur verzögert wieder abtransportiert. Somit ist eine myokardiale Narbendarstellung mit dem LE möglich, die jedoch keinen Hinweis auf das Alter der Narbe gibt [14, 23, 3, 40].

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die CMR ein wichtiges diagnostisches Werkzeug bei Verdacht auf Myokarditiden darstellt. Es ist ein nichtinvasives, präzises und sensitives Verfahren, um entzündliche Prozesse am Herzen darzustellen. Die Durchführung einer CMR-Untersuchung bei Verdacht auf Myokarditis wird bereits von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. empfohlen [40].

## 1.4 Fragestellung

Chronischer Alkoholabusus und/oder regelmäßiger exzessiver Alkoholkonsum kann zu Erkrankungen an multiplen Organsystemen führen. Die Auswirkungen von Alkohol auf das Herz können von Herzrhythmusstörungen bis hin zur sekundären toxisch-dilatativen Kardiomyopathie reichen. Es ist bekannt, dass chronisch-inflammatorische Reaktionen am Myokard ausgelöst werden, die zu o.g. Krankheitsbildern führen [56, 35, 58]. Die akuten kardiotoxischen Reaktionen und Effekte sind nicht vollständig bekannt. Es konnte jedoch in Studien gezeigt werden, dass Alkohol auch bei gesunden Menschen eine systemische Entzündungsreaktion hervorruft, die vor allem auf verschiedene Zytokine zurückzuführen ist [20].

Anhand folgender Hypothesen soll untersucht werden, ob exzessiver Alkoholkonsum einen akuten Einfluss auf das Myokard nimmt:

- Exzessiver Alkoholgenuss führt zu einer akuten, inflammatorischen Reaktion des Myokards.
- Während der akuten alkoholinduzierten Myokardveränderungen verändert sich die LV-Funktion.
- Die inflammatorische Myokardaktivierung ähnelt MR-morphologisch einer viralen Myokarditis.



- Die Untersuchung dieser Prozesse kann zur Verbesserung der Spezifität der MR-Myokarditis-Diagnostik beitragen.

# 2 Methoden

## 2.1 Studienpopulation

In der vorliegenden Studie wurden 31 Probanden (11 Frauen und 20 Männer) im Zeitraum von März 2007 bis Februar 2009 nach dem im Folgenden beschriebenen Schema untersucht (siehe Abschnitt 2.2). Die Probanden wurden über öffentliche Aushänge rekrutiert und randomisiert und in eine Studiengruppe mit Alkoholeinnahme (C2-Gruppe) und eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Drei Patienten wurden aufgrund unten genannter Ausschlusskriterien ausgeschlossen und werden im Folgenden nicht mehr aufgeführt. Das Durchschnittsalter betrug  $29,1 \pm 5,4$  Jahre. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Berlin geprüft und genehmigt. Die angestrebte maximale Blutalkoholkonzentration wurde in diesem Zusammenhang auf einen Maximalwert von 1,2 Promille limitiert.

Einschlusskriterien waren:

- Mindestalter von 18 Jahren,
- unauffällige körperliche Untersuchung,
- schriftliche Einverständniserklärung.

Ausschlusskriterien waren:

- akutes, entzündliches Geschehen (nach Anamnese und körperlicher Untersuchung),
- kardiale Vorerkrankungen (positive Anamnese, auffälliges Ruhe-Elektrokardiogramm),
- systemische entzündliche Erkrankungen,
- Klaustrophobie,
- chronischer Alkoholabusus,
- Blutbildveränderungen (siehe Abschnitt 2.5),
- febrile Temperaturen.

Abbruchkriterien:

- Entzug der Einverständniserklärung,
- auffällige initiale CMR-Untersuchung (CMR 1).

## 2.2 Allgemeiner Ablauf

Der Untersuchungszeitraum für die Probanden betrug 14 Tage in der C2-Gruppe sowie 7 Tage in der Kontrollgruppe.

In der C2-Gruppe begann die Studie mit einer siebentägigen Alkoholkarenz. Darauf folgte die erste Labor- und CMR-Untersuchung (Labor 1 und CMR 1). Die C2-Gruppe nahm im Anschluss kontrolliert Alkohol ein (siehe Unterabschnitt 2.4). Nach einer angestrebten Atemalkoholkonzentration von bis zu 1,2 Promille wurde die Alkoholeinnahme beendet und zur Alkoholbestimmung im Serum, venöses Blut abgenommen (Labor Ethanol). Es folgte eine Nachtruhe von mindestens sechs Stunden und anschließend die zweite CMR-Untersuchung (CMR 2) sowie eine weitere Laboruntersuchung (Labor 2). Nach einer weiteren Woche Alkoholkarenz und einer letzten Labor- und CMR-Untersuchung (Labor 3 und CMR 3) war die Studie für die C2-Gruppe beendet.

Die C2-Gruppe wurde zusätzlich in Konsumgruppen eingeteilt, um die Spezifität noch zu erhöhen. Je nach Trinkverhalten wurden die Probanden in eine wenig konsumierende Gruppe (keine bis drei alkoholische Getränke pro Woche – Konsumgruppe 1) und eine mäßig bis viel konsumierende Gruppe (mehr als drei alkoholische Getränke pro Woche – Konsumgruppe 2) eingeteilt. Für den Studienablauf hatte diese Einteilung keine Relevanz. Sie findet sich jedoch im Kapitel Ergebnisse und im Kapitel Diskussion wieder.

Die Kontrollgruppe hielt ebenfalls eine einwöchige Alkoholkarenz ein, auf die eine CMR-Untersuchung (CMR 1) folgte. Nach einer Nachtruhe von mindestens sechs Stunden wurde am nächsten Tag eine weitere CMR-Untersuchung (CMR 2) durchgeführt. Anschließend war für die Kontrollgruppe die Studie beendet.

Der Ablauf der Studie wird in Abbildung 2.1 grafisch dargestellt.

## 2.3 Vorbereitungen

Nach Einschluss in die Studie wurden zunächst Größe und Gewicht zur gewichtsadaptierten Kontrastmittelapplikation bestimmt. Zudem wurden Allergien und Unverträglichkeiten bestimmt sowie metallische Prothesen ausgeschlossen. Die Probanden wurden über Risiken und Nebenwirkungen, sowohl der Alkoholeinnahme, als auch der Kontrastmittelapplikation und CMR-Untersuchung aufgeklärt; dies wurde schriftlich dokumentiert [10]. Vor jeder CMR-Untersuchung

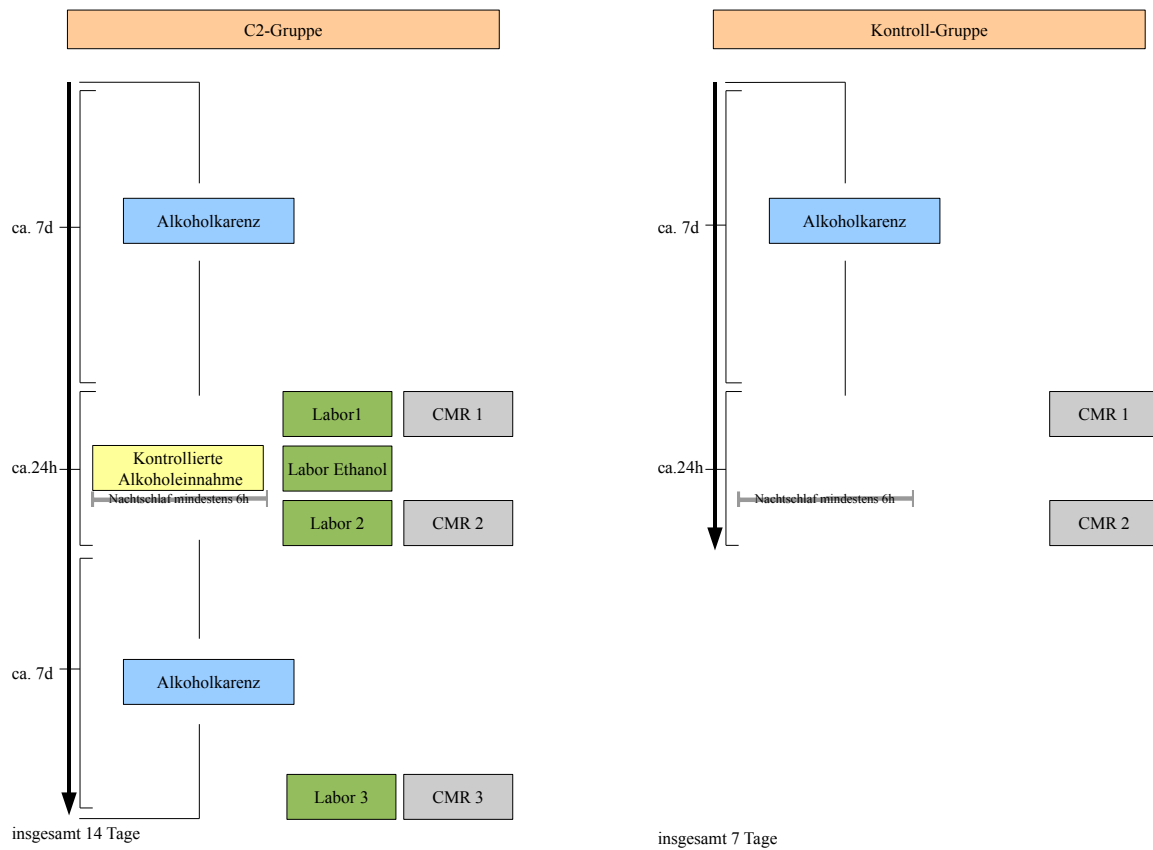


Abbildung 2.1: Studienkonzeption: Nach einer einwöchigen Alkoholkarenz fanden in beiden Gruppen die in der Grafik beschriebenen Untersuchungen und in der C2-Gruppe die Alkoholaufnahme statt. Während für die Kontrollgruppe die Studie nach sieben Tagen endete, folgten in der C2-Gruppe, nach einer weiteren Woche Alkoholkarenz, die letzten Untersuchungen. Die Studie endete für die C2-Gruppe nach 14 Tagen.

fand eine Laborkontrolle (siehe Abschnitt 2.5) sowie eine Messung der Körpertemperatur statt, um etwaige Infekte auszuschließen. Um eine strukturierte Alkoholeinnahme zu gewährleisten, fanden alle Untersuchungen in kleinen Gruppen mit einer Gruppenstärke zwischen drei und sechs Personen in Anwesenheit einer/s Studienärztin/arztes statt.

## 2.4 Kontrollierte Alkoholeinnahme

Die kontrollierte Alkoholeinnahme der C2-Gruppe fand im Anschluss an die erste CMR-Untersuchung (CMR 1) statt und war angelehnt an die bereits publizierten Versuche von *Kim et al.* [20]. Es wurde handelsüblicher Wodka (Wodka Gorbatschow®), Gorbatschow Wodka KG, Berlin, Deutschland) benutzt. Um Vergleichbarkeit zu gewährleisten und Nebeneffekte, z.B. durch Koffein und/oder Chinin, auszuschließen, dienten ausschließlich Orangensaft, Zitronenlimonade sowie Mineralwasser als Beigetränke. Es wurden individuell verschiedene Alkoholdosen in 2cl Schritten entweder bis zur angestrebten Blut- bzw. Atemalkoholkonzentration von 1, 2 Promille oder der individuellen Toleranzschwelle ( $< 1, 2$  Promille) verabreicht. Um Verfälschungen der Atemalkoholmessungen zu vermeiden, wurden Trinkpausen von 30 Minuten vor jeder Atemalkoholbestimmung eingehalten. Verwendet wurde zur Messung des Atemalkohols ein Testgerät des Fabrikats ACE3000 (ACE Handels- und Entwicklungs GmbH, Freilassing). Die Blutabnahme erfolgte eine Stunde nach Ende der letzten Alkoholaufnahme (Labor Ethanol). Zur Sicherheit der Probanden war zu jeder Zeit eine in der Notfallmedizin erfahrene Ärztin anwesend, um im Falle alkoholtoxischer Nebenwirkungen einzugreifen und den Test frühzeitig abubrechen. Am Folgetag wurden die Probanden durch einen standardisierten Fragebogen nach ihrem subjektiven Empfinden befragt (Erinnerung an den Vorabend, Erbrechen am Vorabend, Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen und Unwohlsein am Folgetag, siehe Tabelle 3.2) und bei Bedarf mit Antiemetika behandelt. Im Anschluss folgten die Messung der Körpertemperatur, Laborkontrolle (Labor-2) sowie die zweite CMR-Untersuchung (CMR 2).

## 2.5 Laboruntersuchungen

Zur serologischen Einschätzung der systemischen Reaktion auf die Noxe "Alkohol" und zum Ausschluss akuter Erkrankungen wurden zusätzlich zu den erhobenen Bilddaten folgende Laborparameter untersucht:

### **Vor jeder CMR-Untersuchung (Labor 1 - 3):**

- kleines Blutbild (Hämoglobin, Erythrozyten- und Leukozytenzahl) und C-Reaktives Protein als unspezifische Entzündungsmarker,

- Kreatinkinase (CK und CK-MB), Troponin T, Myoglobin, Laktat-Dehydrogenase als (Herz-)Enzyme und
- Kreatinin als Parameter der Nierenfunktion.

### **Nach der kontrollierten Alkoholeinnahme :**

- Ethanol im Serum (Labor-Ethanol) zur Bestimmung des Blutalkoholspiegels.

## **2.6 Kardiale MRT**

Alle CMR-Untersuchungen erfolgten an klinischen 1,5 T MRT-Systemen (Magnetom Sonata und Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) der Franz-Volhard-Klinik, Klinik für Kardiologie, Charité Campus Buch, HELIOS-Klinikum Berlin Buch. Als Empfangsspulen wurden die eingebauten Ganzkörperspulen sowie für die kardiale Bildgebung optimierte Mehrkanal-Oberflächenspulen des selben Herstellers benutzt.

### **2.6.1 Praktische Durchführung**

Die Studienteilnehmer wurden im Tomographen in Rückenlage positioniert. Zur Überwachung der Probanden und Triggerung der HF-Impulse wurden drei MRT-taugliche EKG-Elektroden im Bereich der linken Brustwand angelegt und mit der integrierten EKG-Triggerung des MRT-Systems verbunden. Der Blutdruck wurde über ein nichtinvasives, automatisches Blutdruckmessgerät (Dinamap® Pro 100 V2, GE Healthcare, München, Deutschland) bestimmt. Die für die Untersuchung notwendigen Atemkommandos wurden über die standardmäßig verwendeten Schallschutzkopfhörer mit integrierter Gegensprechanlage des Systems gegeben, die Probanden konnten sich zusätzlich über eine Klingel (in Form eines Gummiballs) jederzeit bemerkbar machen. Die Überwachung und Steuerung des MRT oblag erfahrenen, medizinisch-radiologischen Assistentinnen sowie mindestens einem/r in der kardialen MRT und Notfallmedizin erfahrenen Arzt bzw. Ärztin. Die Untersuchung wurde von der Steuerungskonsole im Vorraum mit Blick auf die Magnetröhre durchgeführt. Die Kontrastmittelapplikation erfolgte durch eine antecubital platzierte Venenverweilkanüle (Dosis:  $2 * 0,1$  mmol/kg Körpergewicht; generischer Name: Gadolinium-DTPA=Gadopentetate dimeglumine; Markenname: Magnevist®, Schering AG, Berlin). Das Kontrastmittel wurde durch eine automatische Kontrastmittelpumpe (MR-Power-Injektionssystem, Medrad®, Beek, Niederlande) gewichtsadaptiert appliziert, welches präzise Flussraten von 1,5 ml/s erlaubt.

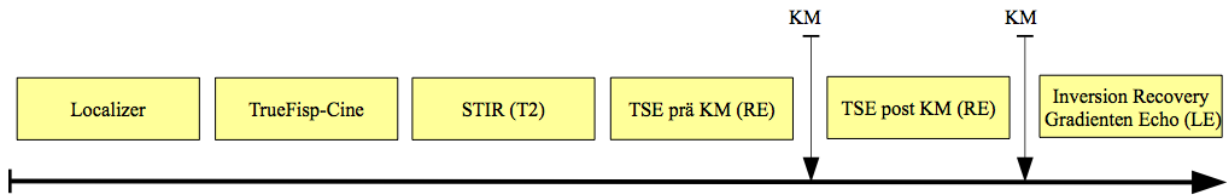


Abbildung 2.2: Verwendetes CMR-Untersuchungsprotokoll

## 2.6.2 Protokoll – Pulssequenzen

Die Akquisition der Bilddaten erfolgte gemäß einem international anerkannten Protokoll, welches in der Franz-Volhard-Klinik zur Untersuchung inflammatorischer myokardialer Prozesse entwickelt wurde [15, 3]. Die Bildakquisition erfolgte EKG-synchronisiert. Bis auf die Beurteilung des „relativen Enhancements“ wurden alle Bilder des Probanden während eines Atemanhaltenmanövers von 10 - 16 Sekunden Dauer akquiriert. Die Gesamtdauer einer CMR-Untersuchung je Proband betrug ca. 45 Minuten. Der Ablauf des Protokolls, technische Details zu den einzelnen Sequenzen sowie deren Funktion sind in Abbildung 2.2 und Tabelle 2.1 dargestellt. Zur Schichtführung wurde ein standardisiertes Protokoll verwendet, das bereits in früheren Arbeiten der Arbeitsgruppe ausführlich beschrieben wurde [37].

## 2.7 Auswertung

### 2.7.1 Laborwerte

Die Laborwerte wurden durch das hauseigene Labor der Franz-Volhard Klinik, Klinik für Kardiologie, Charité Campus Buch, HELIOS-Klinikum Berlin Buch durch Routine Kits bestimmt.

### 2.7.2 Analyse der CMR-Bilder

Die Auswertung der Bilddaten erfolgte geblendet mit Hilfe eines speziell für die Auswertung kardialer MRT-Daten hergestellten Programms (CMR 42, CIRCLE Cardiovascular Imaging, Calgary, Alberta, Canada).

Sequenzen	TrueFisp Localizer	TrueFisp Cine	STIR	TSE	Inversion Recovery Gradienten Echo
	True fast imaging with steady precession	True fast imaging with steady precession	Short Tau Inversion Recovery	Turbo Spin Echo Sequenz	
Typ	Cine-Gradienten Echo-Sequenz	Cine-Gradienten-Echo-Sequenz	T2 gewichtete blackblood TSE Sequenz	T1 gewichtete schnelle Spinecho-Sequenz	T1 gewichtete Sequenz
Spule	Körper	Oberflächenspule	Körper	Körper	Oberflächenspule
Gating / Triggerung	Prospektive Triggerung	Retrospektives EKG Gating	Prospektive EKG Triggerung	Prospektive EKG Triggerung	Prospektive EKG Triggerung
Atmung	Atemanhaltemanöver	Atemanhaltemanöver	Atemanhaltemanöver	freie Atmung	Atemanhaltemanöver
Scanner	Siemens Avanto	Siemens Avanto	Siemens Avanto	Siemens Avanto	Siemens Avanto
TE	1.14	1.12	61	14	5.02
TR	253 - 300	18.55	1191 - 1203	959 - 1255	584 - 601 (???)
TI	-	2.3	170	-	200 - 300
Matrix	256*256	156*192	256*256	512*304	256*192
FOV	400.00*400.00	276.25*340.00	340.00*340.00	350.00*207.81	350.00*262.50
SD (mm)	8	8 - 10	20	8	8 - 10
Anwendung / Funktion	Schichtführung	1.6.1.1 Visuelle Beurteilung der LV-Funktion anhand der Cine-Bilder in langen Achse 1.6.1.2 3D-Auswertung der linksventrikulären Funktion	1.6.1.3 Myokardiale Ödemquantifizierung	1.6.1.4 Beurteilung der frühen Kontrastmittelanreicherung (RE)	1.6.1.5 Beurteilung der späten Kontrastmittelanreicherung (LE)

Tabelle 2.1: Sequenzen - technische Details und Funktion: In der oben stehenden Tabelle werden die technischen Spezifikationen der Sequenzen des standardisierten, international anerkannten Protokolls zur Untersuchung inflammatorischer myokardialer Prozesse näher beschrieben.



### 2.7.2.1 Visuelle Beurteilung der linksventrikulären Funktion anhand der Cine-Bilder in der langen Achse

Um die LV-Funktion zu beurteilen, wurden Videoschleifen eines Herzzyklus im Zwei- und Vierkammerblick visuell analysiert. Dies erlaubte eine qualitative Erfassung und Dokumentation von regionalen Kinetikstörungen und der globalen systolischen LV-Funktion.

### 2.7.2.2 3D-Auswertung der linksventrikulären Funktion

Es wurden die endo- und epikardialen Strukturen der einzelnen Ventrikelschichten des Kurzachsenpakets (siehe Abbildung 2.3) in Endsystole und -diastole eingezeichnet. Die folgenden kardialen Parameter wurden durch einen Scheibchensumimations-Algorithmus (Simpson Methode) berechnet: Enddiastolisches Volumen (EDV), endsystolisches Volumen (ESV) und die myokardiale Masse des linken Ventrikels ergeben sich aus den eingezeichneten endokardialen Konturen in den einzelnen Ventrikelschichten, der Schichtdicke und einem durchschnittlichen Dichtewert für Myokard die anschließend zu globalen Parametern aufaddiert werden. Indirekt ergeben sich daraus:

- Schlagvolumen

$$SV = EDV - ESV \quad (2.1)$$

- Ejektionsfraktion

$$EF = \frac{SV * 100}{EDV} \quad (2.2)$$

- Herzzeitvolumen

$$HZV = SV * HF \quad (2.3)$$

### 2.7.2.3 Myokardiale Ödemquantifizierung

Die Quantifizierung myokardialer Ödeme erfolgte mittels eines *T2-Quotienten* auf T2-gewichteten STIR-Bildern in der kurzen Herzachse. Hierzu wurde die Signalintensität von Myokard und Skelettmuskulatur verglichen:

$$T2 - Quotient = \frac{Signalintensität\ Myokard}{Signalintensität\ Skelettmuskel} \quad (2.4)$$

„Regions of Interest“ (ROI) wurden im Querschnitt des linken Ventrikels und in der gleichzeitig abgebildeten Skelettmuskulatur (Musculus pectoralis major) eingezeichnet. Der *T2-Quotient* wurde mittels o.g. Formel aus den ausgegebenen Signalintensitäten errechnet und mit dem bereits in früheren Arbeiten erstellten und publizierten Normwert (2,0) verglichen.

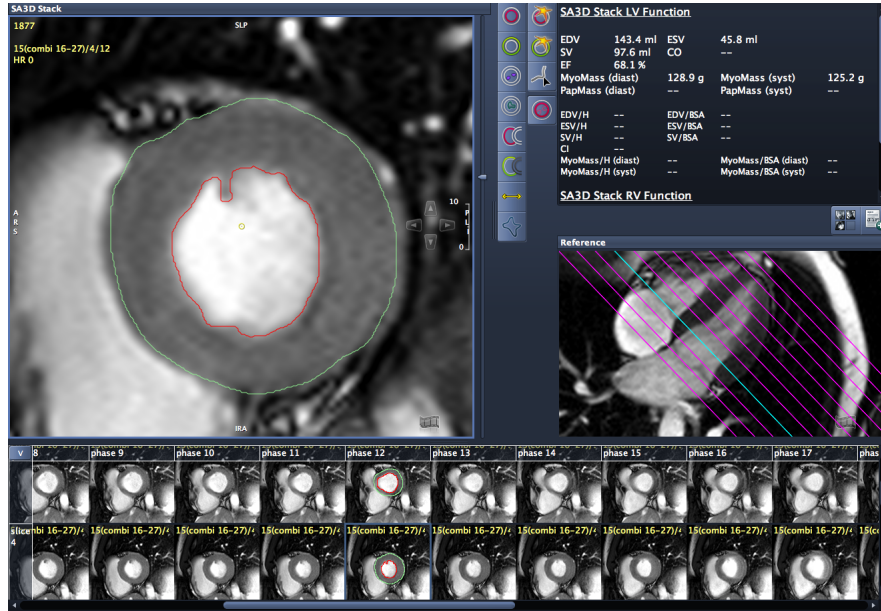


Abbildung 2.3: Auswertung mit CMR 42 – 3D-Auswertung einer systolischen Ventrikelschicht: Endo- und epikardiale Konturen wurden manuell in das Kurzachsenschnittbild eingezeichnet (links). Rechts oben im Bild sieht man die berechneten Parameter, unten die Kontrolle der Schichten anhand des Vierkammerblicks.

#### 2.7.2.4 Beurteilung der frühen Kontrastmittelanreicherung (relatives Enhancement)

Zur Beurteilung der frühen Kontrastmittelaufnahme wurden in axialen Bildern des Herzens, vor und nach der Gabe von Gd-DTPA als Kontrastmittel, ROIs im linksventrikulären Myokard und Skelettmuskel eingezeichnet. Zur besseren Vergleichbarkeit erfolgte dies in identischen Schichten, indem die ROIs aus Bildern vor Kontrastmittelgabe, in Bilder der selben Schicht nach Kontrastmittelgabe kopiert wurden. Als Skelettmuskel wurde je nach Bildqualität und Schnittebene zwischen *M. latissimus dorsi* oder *M. erector spinae* gewählt. Die Kontrastmittelanreicherung (Enhancement) erhält man durch folgende Gleichung:

$$Enhancement = \frac{SI \text{ nach } GD\text{-}TPA - SI \text{ vor } Gd\text{-}DTPA}{SI \text{ vor } GdDTPA} \quad (2.5)$$

Die frühe Kontrastmittelanreicherung (relative Enhancement) berechnet sich daraufhin als Quotient wie folgt:

$$Relative \text{ Enhancement} = \frac{Enhancement \text{ Myokard}}{Enhancement \text{ Skelettmuskel}} \quad (2.6)$$

Die frühe Kontrastmittelanreicherung wurde berechnet und mit internen Normwerten (siehe [5]) der Arbeitsgruppe und denen des Baseline-Scans (CMR-1) verglichen.

### **2.7.2.5 Beurteilung der späten Kontrastmittelanreicherung (late Enhancement)**

Die Aufnahmen für die späte Kontrastmittelanreicherung wurden 10 Minuten nach Gd-DTPA-Gabe akquiriert. Die Begutachtung der drei standardisierten langen Achsen und des Kurzachsenpakets erfolgte visuell. Dazu wurde nach hyperintensiven (kontrastmittelangereicherten) Arealen in den Schnitten gesucht. Um Artefakte auszuschließen, wurden verschiedene korrespondierende Schichten verglichen sowie Lokalisation und Ausdehnung dokumentiert. Um eine hohe Interobserver-Variabilität zu vermeiden, wurden die Befunde von zwei verschiedenen Mitgliedern der Arbeitsgruppe "Kardiale MRT" beurteilt.

### **2.7.3 Statistik**

Für die statistische Auswertung der Daten wurde *Analyze-it*® 2.11 (Leeds, Großbritannien) verwendet. Um die Daten der Probanden in den einzelnen Gruppen auszuwerten, wurden nicht parametrische Testverfahren angewandt, da bei der relativ kleinen Stichprobe in den Normalverteilungstestverfahren nur annähernd eine signifikante Normalverteilung vorlag. In der C2-Gruppe wurde bei drei vorliegenden Messungen pro Proband global der Friedman-Test und gezielt der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben angewandt. In der Kontrollgruppe wurde ebenfalls der Wilcoxon-Test benutzt. Der Vergleich zwischen den beiden Gruppe erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Um weitere Faktoren in die Berechnungen mit einzubeziehen, wurde als multivariante Analyse der Wald-Test durchgeführt. Als signifikant galten Ergebnisse mit  $p \leq 0,05$ .

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Probanden

Es wurden 28 eingeschlossene Probanden (10 Frauen und 18 Männer) untersucht. Der Altersdurchschnitt lag bei  $29,1 \pm 5,4$  Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Tabelle 3.1 stellt eine Übersicht der allgemeinen Daten der Probanden dar.

## 3.2 Alkoholeinnahme und Individualwirkung

Während der Alkoholeinnahme wurde von einer nicht alkoholisierten Person (Studienärztin) Protokoll über die Trinkmengen geführt. Ihr oblag die Entscheidung über einen vorzeitigen Versuchsabbruch. Der durchschnittliche Blutalkoholspiegel (BAL) lag bei  $1,1 \pm 0,3\text{‰}$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Die Alkoholwirkung direkt nach der Einnahme unterlag großen individuellen Schwankungen. Leichte bis mittelschwere Rauschzustände mit gelöstem Verhalten und leichten psychomotorischen Einschränkungen konnten jedoch bei allen Studienteilnehmern nach der Alkoholeinnahme mit einer angestrebten Promillezahl von  $1,2\text{‰}$  beobachtet werden. Informationen zum Zustand der Probanden im Rauschzustand und am Folgetag können aus Tabelle 3.2 entnommen werden.

## 3.3 Laborwerte

Nach der Alkoholeinnahme kam es im Vergleich zu den Ausgangswerten zu keinen signifikanten Veränderungen (siehe Tabelle von:

- kleinem Blutbild (Hämoglobin, Erythrozyten- und Leukozytenzahl) und C-Reaktives Protein,
- Kreatinkinase (CK und CK-MB), Troponin T, Myoglobin, Laktat-Dehydrogenase,
- Kreatinin.

	Rauschzustand		Hangover			
	<i>Erinnerung an den Vor- abend</i>	<i>Erbrechen</i>	<i>Übelkeit</i>	<i>Erbrechen</i>	<i>Kopfschmerzen</i>	<i>Unwohlsein</i>
1	gut	nein	nein	nein	nein	ja
2	gut	nein	nein	nein	ja	ja
3	gut	nein	nein	nein	ja	ja
4	gut	nein	nein	nein	ja	ja
5	gut	nein	nein	nein	ja	ja
6	gut	nein	ja	ja	nein	ja
7	gut	nein	nein	nein	ja	ja
8	gut	nein	nein	nein	ja	ja
9	eingeschränkt	nein	ja	nein	ja	ja
10	gut	nein	nein	nein	nein	nein
12	gut	nein	ja	ja	ja	ja
13	gut	nein	nein	nein	nein	ja
15	gut	nein	nein	nein	ja	ja
16	gut	nein	ja	nein	nein	ja
17	eingeschränkt	ja	ja	ja	ja	ja
18	gut	nein	nein	nein	ja	ja
19	gut	nein	nein	nein	nein	nein
20	gut	nein	nein	nein	ja	ja
21	gut	nein	nein	nein	nein	nein
22	gut	nein	nein	nein	nein	nein
23	gut	nein	nein	nein	nein	ja

Tabelle 3.1: Allgemeine Probandendaten: In dieser Tabelle sind allgemeine Daten des Probandenkollektivs dargestellt. SD stellt die Standardabweichung dar, BAL bedeutet Blutalkohol in Promille.

Prob.-Nr.	Gruppe	Alter	Geschlecht	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BAL	g/l
1	C2-Gruppe	32	männlich	183	72	0.90	1.11
2	C2-Gruppe	33	weiblich	173	68	1.00	1.23
3	C2-Gruppe	31	männlich	179	76	1.10	1.35
4	C2-Gruppe	38	männlich	190	100	0.74	0.91
5	C2-Gruppe	34	männlich	183	68	1.42	1.75
6	C2-Gruppe	30	männlich	183	81	1.67	2.05
7	C2-Gruppe	33	männlich	185	70	1.24	1.53
8	C2-Gruppe	27	weiblich	163	58	0.90	1.10
9	C2-Gruppe	31	männlich	186	76	1.70	2.10
10	C2-Gruppe	28	weiblich	174	68	0.80	1.00
12	C2-Gruppe	28	weiblich	169	60	1.00	1.23
13	C2-Gruppe	22	männlich	170	60	0.95	1.17
15	C2-Gruppe	24	männlich	182	77	1.30	-
16	C2-Gruppe	27	männlich	182	82	1.02	1.25
17	C2-Gruppe	28	weiblich	145	51	1.56	1.92
18	C2-Gruppe	26	männlich	172	74	1.08	1.33
19	C2-Gruppe	24	männlich	173	70	1.11	1.37
20	C2-Gruppe	37	männlich	174	78	0.87	1.07
21	C2-Gruppe	28	weiblich	167	59	0.97	1.19
22	C2-Gruppe	28	weiblich	170	69	0.88	1.09
23	C2-Gruppe	26	weiblich	173	58	1.23	1.52
24	Kontroll-Gruppe	27	männlich	172.0	63.0	0.0	0.0
25	Kontroll-Gruppe	26	männlich	181.0	85.0	0.0	0.0
26	Kontroll-Gruppe	33	männlich	184.0	79.0	0.0	0.0
27	Kontroll-Gruppe	22	männlich	176.0	66.0	0.0	0.0
28	Kontroll-Gruppe	22	männlich	180.0	80.0	0.0	0.0
29	Kontroll-Gruppe	23	weiblich	159.0	56.0	0.0	0.0
30	Kontroll-Gruppe	46	weiblich	158.0	57.0	0.0	0.0
Mittelwert	/	29	33 % weiblich	174.5	70.0	0.8	1.0
SD	/	5	/	9.9	10.9	0.5	0.7
Minimum	/	22	/	145.0	51.0	0.0	0.0
Maximum	/	46	/	190.0	100.0	1.7	2.1

Tabelle 3.2: Subjektives Empfinden im Rauschzustand und am Folgetag

Parameter	MRT 1		MRT 2		MRT 3		p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
HB (g/dl)	14.450	1.188	14.560	1.242	14.460	1.082	0.634
Erythrozyten (Tpt/l)	4.800	0.382	4.900	0.370	4.800	0.346	0.054
Leukozyten (Tpt/l)	6.700	1.330	7.300	1.690	6.800	1.358	0.302
Creatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	76.800	16.180	74.200	9.870	75.800	9.680	0.180
CK ges. (U/l)	107.200	43.188	107.700	41.007	105.200	41.486	0.625
CK-MB (U/l) - (%)	13.400	9.948	10.500	4.872	12.200	4.556	0.486
Troponin T ( $\mu\text{g/l}$ )	< 0.01	-	< 0.01	-	< 0.01	-	-
Myoglobin ( $\mu\text{g/l}$ )	34.950	9.902	38.952	16.064	35.524	13.117	0.051
LDH (U/l)	206.100	70.210	189.238	26.463	194.240	38.563	0.264
CRP (mg/l)	< 1	-	< 1	-	< 1	-	-

Tabelle 3.3: Tabelle 3.3 zeigt die zusammenfassende Statistik der Laborwerte. Dargestellt sind die Mittelwerte (*MW*) mit Standardabweichung (*SD*) sowie die ermittelte Signifikanz (*p*) durch den Friedman-Test. Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungen feststellen. Als Trend könnte man einen leichten Anstieg des Myoglobins beschreiben.

## 3.4 Kardiale MRT

### 3.4.1 Visuelle Beurteilung der linksventrikulären Funktion anhand der Cine-Bilder in der langen Achse

Bei den untersuchten Probanden fanden sich weder vor noch nach exzessivem Alkoholkonsum regionale linksventrikuläre Wandbewegungsstörungen.

### 3.4.2 3D-Auswertung der linksventrikulären Volumina, Ejektionsfraktion und Masse

Die 3D-Auswertung der linksventrikulären Funktion (Volumina, EF und Masse) ergab keine signifikanten Unterschiede, weder in der C2-Gruppe noch im Vergleich zwischen C2- und Kontrollgruppe. Die ermittelten Parameter sind in den folgenden Abbildungen (3.1, 3.2, 3.3) dargestellt.

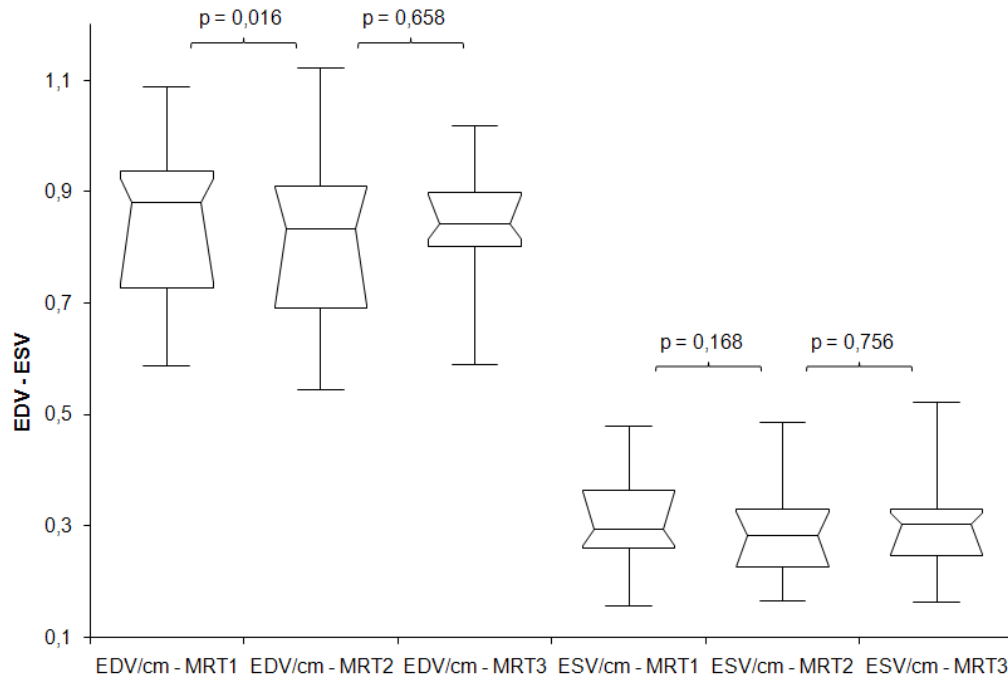


Abbildung 3.1: Boxplot der endsystolischen und enddiastolischen Volumina der C2-Gruppe zu den drei Messzeitpunkten in einem Konfidenzintervall von 95%. In den folgenden Abbildungen werden Boxplots gezeigt. Diese sind wie folgt aufgebaut: Die Y-Achse stellt die linearen Messgrößen dar, die X-Achse die einzelnen Untersuchungen. Der einzelne Boxplot zeigt von der Y-Achse beginnend den minimalen Wert, mit Beginn der Box die Werte des ersten Quartils, mittig den Median, die Box endet mit den Werten des dritten Quartils und der Plot schließt mit dem Maximum ab. In den bäuchigen Plots wird das mediane Konfidenzintervall mit dargestellt. In der oben stehenden Abbildung ist der Unterschied zwischen EDV1 und 2 signifikant, dieses Ergebniss konnte durch globale Testung (Friedman-Test) zwischen allen drei Messgrößen mit  $p = 0,13$  nicht bestätigt werden.



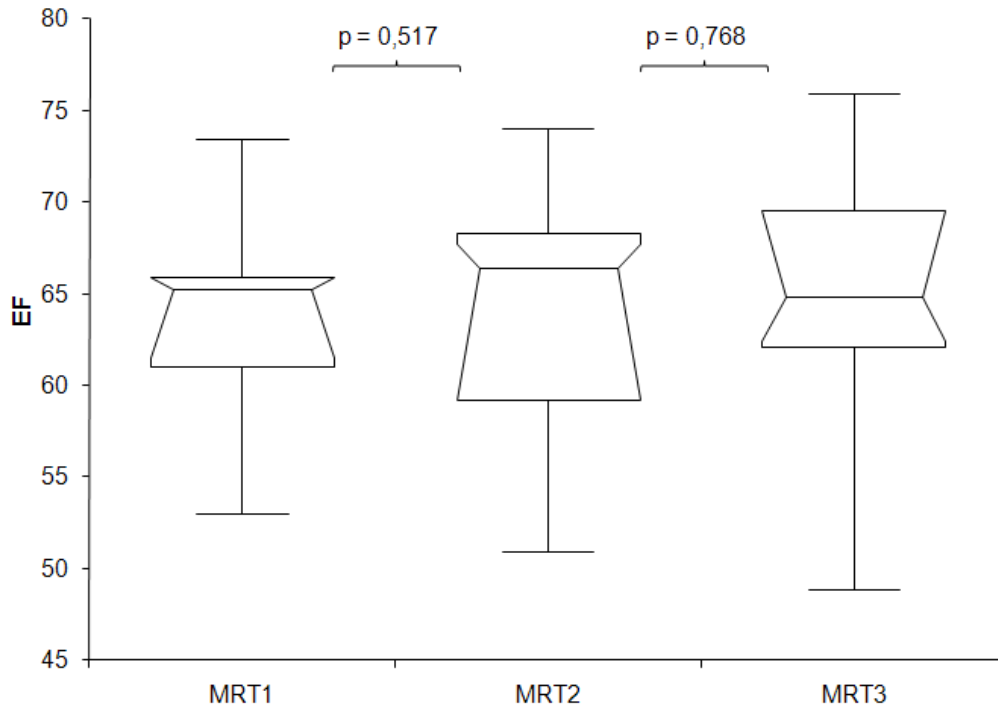


Abbildung 3.2: Boxplot der Ejektionsfraktion der C2-Gruppe zu den drei Messzeitpunkten in einem Konfidenzintervall von 95%.

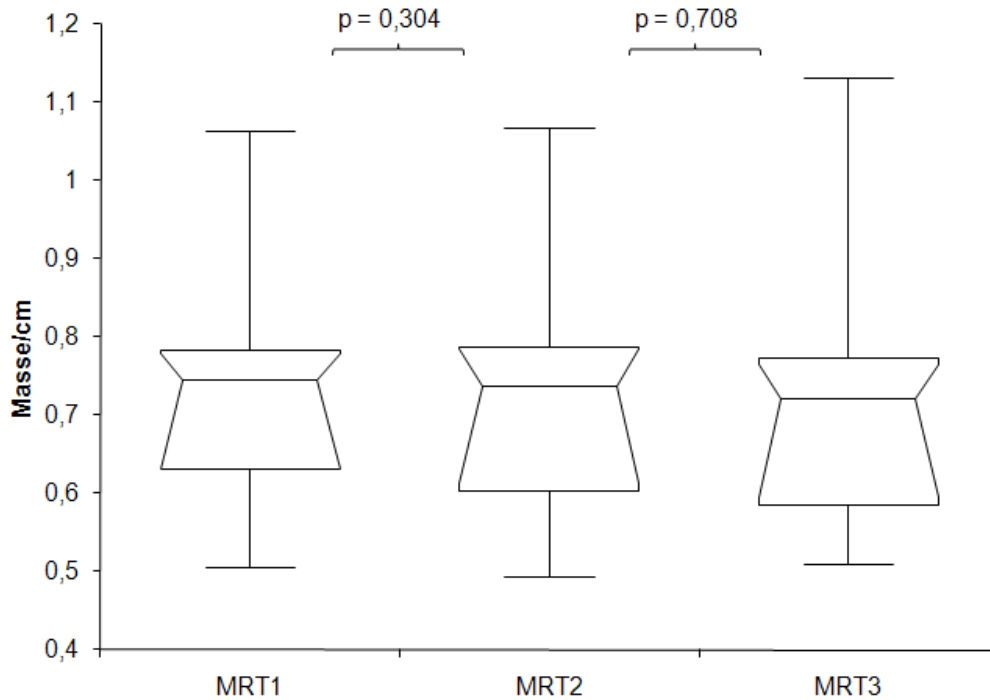


Abbildung 3.3: Boxplot der analysierten Herzmassen Probanden der C2-Gruppe zu den drei Messzeitpunkten in einem Konfidenzintervall von 95%.

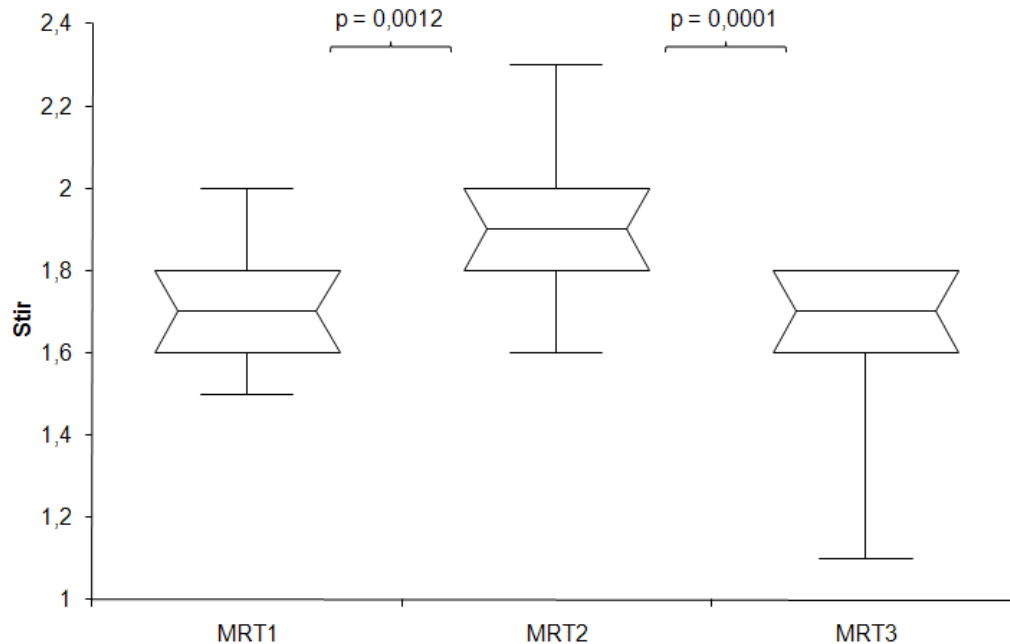


Abbildung 3.4: Boxplot der T2-Quotienten der C2-Gruppe. Dargestellt wird der signifikante Anstieg des Quotienten nach exzessivem Alkoholkonsum sowie der Rückgang nach einer weiteren Woche Alkoholkarenz. Der globale Friedman-Test ergab  $p = 0,0004$ . (verwendetes Konfidenzintervall 95%)

### 3.4.3 Myokardiale Ödemquantifizierung

In der C2-Gruppe kam es zu einem signifikanten Anstieg des T2-Quotienten nach exzessivem Alkoholkonsum (siehe Abbildung 3.4), welcher in der Verlaufskontrolle wieder zu den Ausgangswerten zurückkehrte ( $T2_{MRT1}$  von  $1,7 \pm 0,16$ ;  $T2_{MRT2}$  von  $1,91 \pm 0,222$  sowie  $T2_{MRT3}$  von  $1,65 \pm 0,197$ ). In der Kontrollgruppe konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden:  $T2_{MRT1}$  von  $1,64 \pm 0,15$  sowie  $T2_{MRT2}$  von  $1,63 \pm 0,07$ . Mit einem  $p$  von 0,0004 in der globalen Analyse gilt das Ergebnis als hochsignifikant ( $p$  der einzelnen Untersuchungen siehe 3.4). In der Kontrollgruppe konnte mit  $p = 0,8125$  kein signifikanter Unterschied zwischen  $T2_{MRT1}$  und  $T2_{MRT2}$  gezeigt werden (siehe Abbildung 3.5). Es konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede dargestellt werden ( $p = 0,65$ ).

### 3.4.4 Beurteilung der frühen Kontrastmittelanreicherung (relatives Enhancement)

In der C2-Gruppe kam es nach exzessivem Alkoholkonsum zu einem signifikanten Anstieg des relativen Enhancements (siehe Abbildung 3.6), der in der Verlaufskontrolle auf den Ausgangswert zurückkehrte ( $RE_{MRT1}$  von  $4,48 \pm 1,714$ ;  $RE_{MRT2}$  von  $6,67 \pm 3,037$  und  $RE_{MRT3}$  von

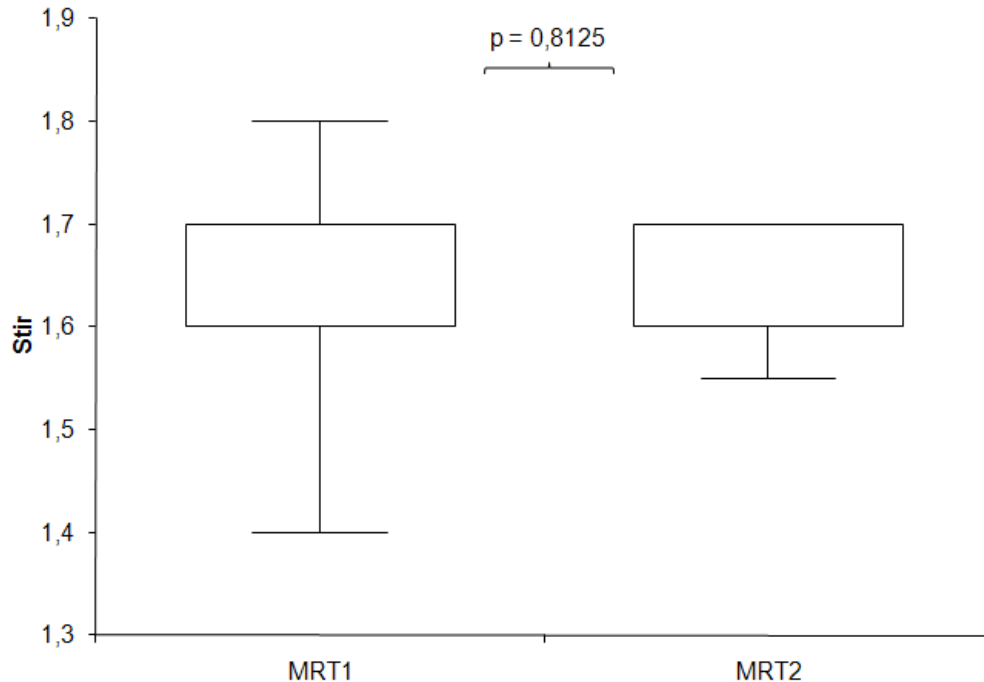


Abbildung 3.5: Boxplot der T2-Quotienten der Kontroll-Gruppe (Verwendetes Konfidenzintervall 95%)

$4,59 \pm 1,363$ ). In der globalen Analyse mit  $p = 0,0042$  ist das Ergebnis hochsignifikant (Einzelwerte für  $p$  siehe Abbildung 3.6). In der Kontrollgruppe betrug  $RE_{MRT1} 3,55 \pm 0,53$  und  $RE_{MRT2} 3,58 \pm 0,57$ . In der Kontrollgruppe konnte kein signifikanter Unterschied im RE zwischen den Untersuchungen CMR 1 und CMR 2 gezeigt werden ( $p = 0,8125$ ). Geschlechtsspezifische Unterschiede fehlten mit  $p = 1$  ebenfalls.

### 3.4.5 Beurteilung der späten Kontrastmittelanreicherung (late Enhancement)

In keiner der Untersuchungen fand sich ein Anhalt für fokale myokardiale Läsionen im Sinne eines regionalen Hyperenhancement in der späten Kontrastmittelanreicherung.

### 3.4.6 Beurteilung der Daten in Konsumgruppen

Die Einteilung der C2-Gruppen-Probanden erfolgte in zwei Konsumgruppen (siehe Kapitel Methoden). Obwohl diese Untergruppen nur geringe Gruppenstärken aufwiesen zeigten sich Tendenzen, dass Probanden der Konsumgruppen zwei (Mäßig- und Viel-Trinker) weniger stark auf exzessiven Alkoholkonsum reagierten, als Probanden der Gruppe eins (Wenig-Trinker) (siehe

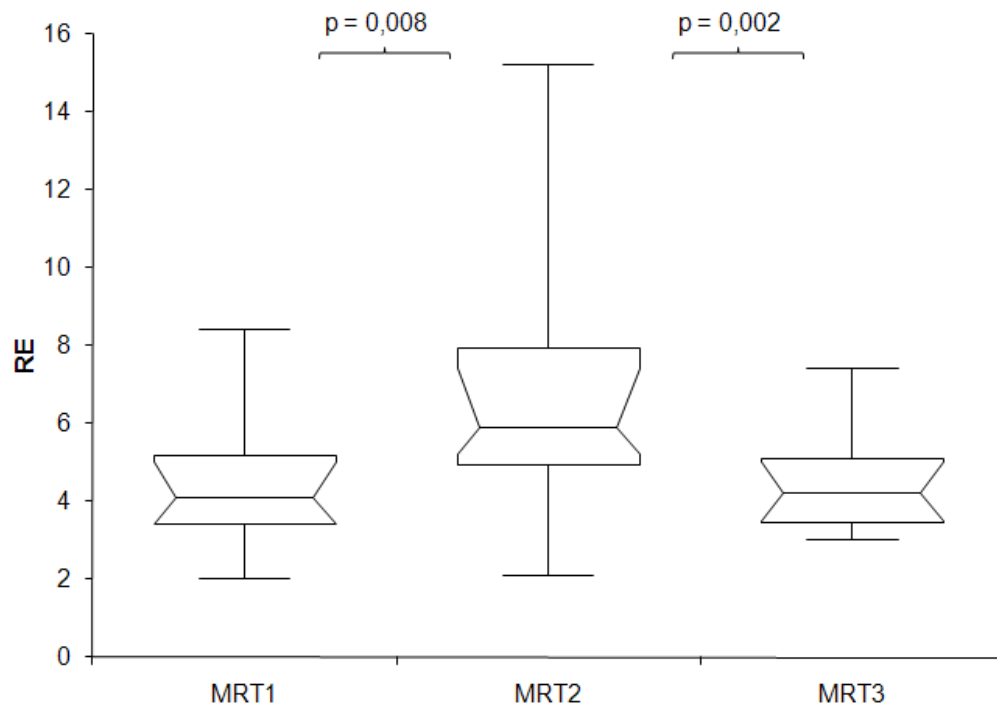


Abbildung 3.6: Boxplot der frühen Kontrastmittelanreicherung der C2-Gruppe. Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg des RE nach exzessivem Alkoholkonsum sowie der Rückgang nach einer weiteren Woche Alkoholkarenz. (Verwendetes Konfidenzintervall 95%)

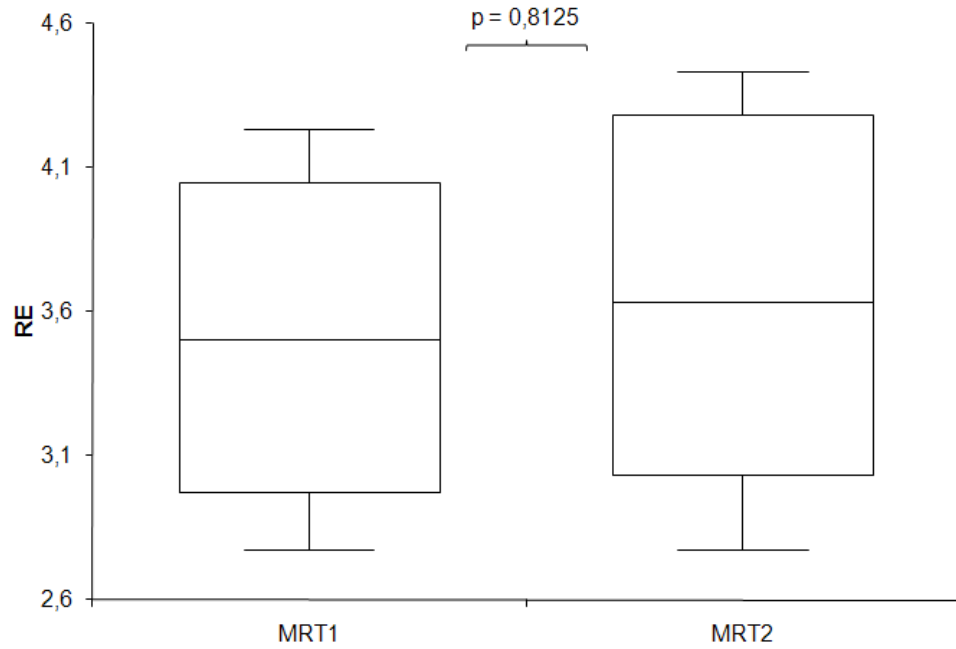


Abbildung 3.7: Boxplot der frühen Kontrastmittelanreicherung der Kontroll-Gruppe. Mit einem  $p$  von 0,8125 konnten keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden. (Verwendetes Konfidenzintervall 95%)

Abbildung3.8 und Abbildung3.9)

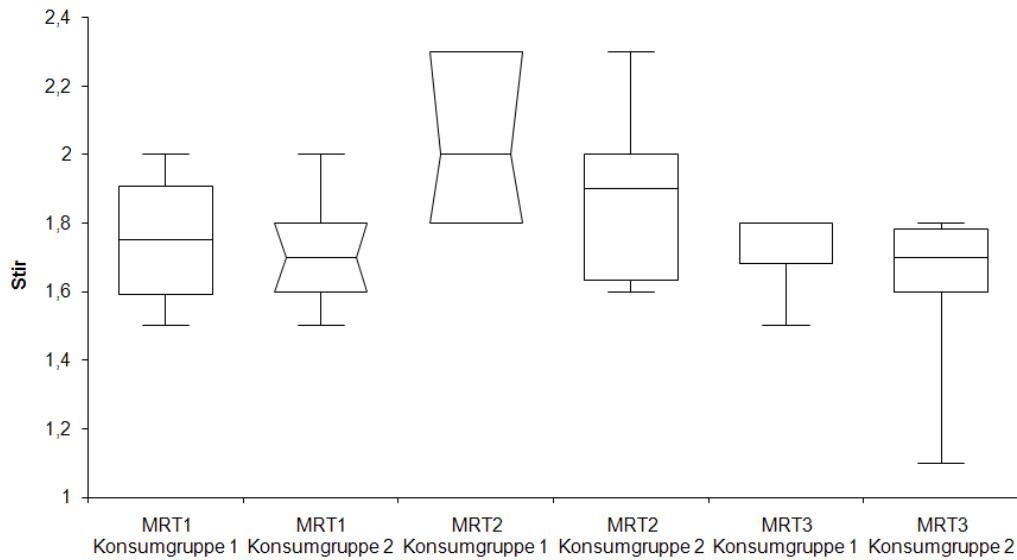


Abbildung 3.8: Boxplot der T2-Quotienten, der die Konsumgruppen der C2-Gruppen-Probanden berücksichtigt. Man kann die Tendenz der Mäßig- und Vieltrinker (Konsumgruppe 2) erkennen, weniger auf den exzessiven Alkoholkonsum zu reagieren, als die Wenigtrinker (Konsumgruppe 1).

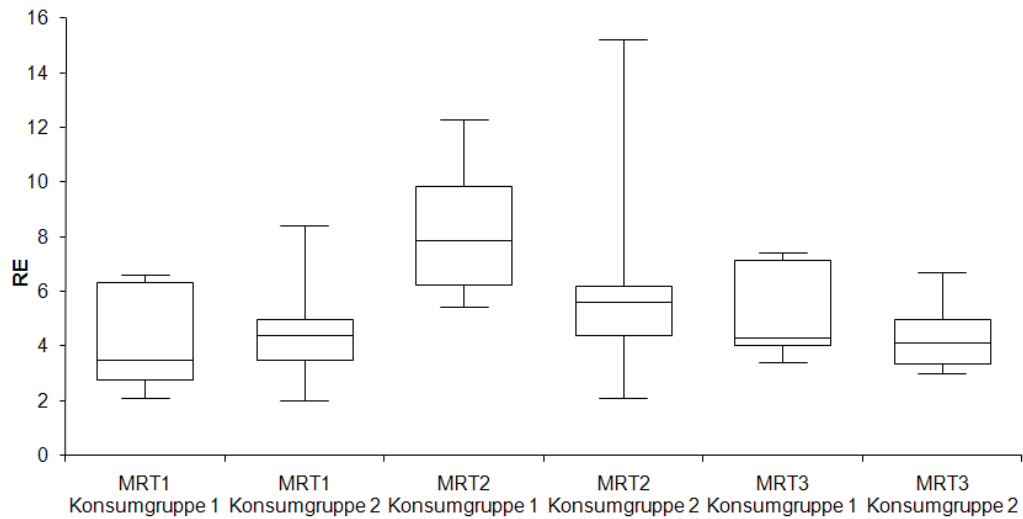


Abbildung 3.9: Boxplot der frühen Kontrastmittelanreicherung unter Berücksichtigung der Konsumgruppen. Man sieht die Tendenz der Mäßig- bis Vieltrinker (Konsumgruppe 2) weniger auf den Alkohol zu reagieren, als die Wenigtrinker (Konsumgruppe 1).

## 4 Diskussion

Das “binge drinking” (Rausch- oder Gelagetrinken) ist ein Terminus aus der englischen Pub-Kultur und bezeichnet das schnelle Trinken von mehreren alkoholischen Getränken hintereinander. Die internationale Definition dieses Trinkverhaltens lautet nach dem National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism: Mit dem Begriff “binge drinking” wird ein Trinkverhalten beschrieben, das eine Blutalkoholkonzentration von mindestens 0,8‰ verursacht. Für einen normalen Erwachsenen bedeutet dies einen Konsum von mindestens fünf alkoholischen Getränken bei Männern bzw. vier alkoholischen Getränken bei Frauen in einem Zeitraum von zwei Stunden [43]. Dieses Verhalten hat gerade bei Jugendlichen in den letzten Jahren zugenommen [11]. Obwohl das Krankheitsbild des chronischen Alkoholabusus gesellschaftlich bekannt und negativ belegt ist, wird das Rauschtrinken vor allem bei Erwachsenen toleriert und akzeptiert [41]. Diese Studie weist nach, dass bereits einmaliges Rauschtrinken zu einer messbaren Schädigung des Myokards führt, die sich vor allem beim “ungeübten Trinker” bemerkbar macht. Die myokardiale Reaktion nach exzessiver Alkoholeinnahme äußert sich durch eine signifikante Erhöhung des relativen Enhancements (RE) und der Entwicklung eines myokardialen Ödems (T2-Quotient), welche in diesem Umfang, auch bei entzündlichen Erkrankungen des Myokards (Myokarditiden), nachweisbar sind. Auch wenn akute Myokarditiden in ihrer klinischen [12, 39] und MR-morphologischen [3, 14] Ausprägung vielfältiger sind, bestehen somit Parallelen zwischen akuter myokardialer Inflammation nach exzessivem Alkoholkonsum und einer entzündlichen Herzmuskelerkrankung.

### 4.1 Studienkonzeption, Verfahren und Durchführung

#### Studienkonzeption

Das Protokoll zur kontrollierten Alkoholeinnahme ist angelehnt an die bereits publizierten Versuche von *Kim et al.* [20] zu systemischen Entzündungsreaktionen nach akuter Alkoholintoxikation. Um Veränderungen des RE und des T2-Quotienten als einen Kontrastmitteleffekt nach wiederholter Gabe einer doppelten Dosis von Gd-DTPA (innerhalb von 24h) auszuschließen, wurde eine Kontrollgruppe (< 21 Probanden) untersucht, die sich, nach einer Woche Alkoholkarenz, ebenfalls zwei aufeinanderfolgenden CMR-Untersuchungen unterziehen musste.

## Verfahren und Durchführung

In der klinischen Routine werden verschiedene Verfahren verwendet, um entzündliche Herzmuskelerkrankungen zu diagnostizieren. Generell unterscheidet man invasive von nichtinvasiven Verfahren. In der beschriebenen Studie wurde die kardiale MRT gewählt. Als nichtinvasives Verfahren, welches ohne Belastung der Probanden durch Röntgen- oder Teilchenstrahlung die Möglichkeiten der Gewebedifferenzierung bietet, ist dieses Untersuchungsverfahren besonders geeignet, eine akute inflammatorische Reaktion am Myokard zu diagnostizieren. Die kardiale MRT ist in der Diagnostik myokardialer Inflammation und anderer kardialer Erkrankungen in den letzten Jahren durch standardisierte Protokolle zu einer wichtigen Instanz in der kardialen Bildgebung aufgestiegen. Das in dieser Studie verwendete Protokoll ist international anerkannt und wird klinisch in der CMR-Myokarditis-Diagnostik eingesetzt. Die CMR ermöglicht die Analyse des Myokards nach unterschiedlichsten Gesichtspunkten [15]. Neben der Analyse der ventrikulären Funktion stehen hier die Techniken der Gewebedifferenzierung im Vordergrund. Die Rolle des globalen relativen Enhancements (RE) in der CMR-Myokarditis-Diagnostik wurde erstmals 1998 von *Friedrich et al.* [14] beschrieben. Die frühe Kontrastmittelanreicherung (RE) steht theoretisch für myokardiale Hyperämie sowie erhöhte Gefäßpermeabilität als Ausdruck einer lokalen Schrankenstörung mit kapillarem Leck – einem Kardinalsymptom der akuten Entzündungsreaktion. Die späte Kontrastmittelanreicherung (LE) ist eine Technik, die für die Infarktdarstellung entwickelt wurde [49]. Sie erlaubt die Darstellung schwerer fokaler myokardialer Läsionen (Nekrosen und myokardiale Narben bzw. Fibrosen). Der Prozess läßt sich durch verzögerte Kontrastmittelanflutung und -auswaschung aus fibrotisch verändertem (narbig) bzw. nekrotischem Gewebe erklären. Diese Technik wurde vorerst für die Computertomographie entwickelt und später auf die CMR übertragen [49]. T2-gewichtete Sequenzen weisen mit dem myokardialen Ödem ein weiteres Zeichen der akuten Entzündung nach [16, 2].

In vorangegangenen Studien wurde vorerst jede der Untersuchungen zunächst eigenständig auf ihre Sensitivität, Spezifität und diagnostische Sicherheit hin geprüft. Die besten Ergebnisse kamen jedoch zustande, als alle drei Verfahren in einem standardisierten Untersuchungsprotokoll zusammengefasst wurden, das auch in dieser Studie verwendet wurde. *Abdel-Aty et al.* [3] publizierten 2005 eine Studie zur diagnostischen Genauigkeit dieses Protokolls zur Diagnostik in Bezug auf myokardiale Inflammation bei viralen Myokarditiden. Es wurden 25 Patienten mit Verdacht einer akuten Myokarditis und 23 gesunde Kontrollprobanden mit dem auch in dieser Studie verwendeten Protokoll untersucht. Als Ergebnis fand sich eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 95,5% (bei zwei von drei positiven Parametern) beim Nachweis einer akuten Myokarditis. Auch die von *Zagrosek et al.* 2009 vorgestellte Studie zeigte die Vorteile einer umfangreichen CMR-Diagnostik als Monitoring-Verfahren bei akuten Myokarditiden zur Differenzierung reversibler und irreversibler Myokardschäden [62]. Der 2010 erschienene Ko-



senzartikel von *Friedrich et al.* [15] zeigte zusammenfassend die Vorteile einer umfassenden CMR-Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf eine inflammatorische Kardiomyopathie.

Neben dem invasiven Verfahren der Endomyokardbiopsie (EMB [4]), welches auf transvenösen Biopsien aus verschiedenen Regionen des Herzen basiert, gilt das verwendete Verfahren der kardialen MRT als zukunftsweisend, klinisch erprobt und wird von immer mehr medizinischen Zentren klinisch angewandt. Die Schwächen der EMB, eine hohe Interobservervariabilität und der sogenannte "sampling error" (falschnegative Biopsie bei fokalen Myokarditiden) [29, 26], lassen das damit einhergehende Risiko, insbesondere einer Perikardtamponade, nach Meinung vieler Autoren für unverhältnismäßig hoch erscheinen. Die 2007 herausgegebenen Cooper-Guidelines (siehe [6]) stellen eine Leitlinie zur Indikationsstellung der EMB dar. Die Leitlinie zeigt 14 Szenarien auf, in der die Endomyokardbiopsie als invasives Verfahren weiterhin von höchster diagnostischer Bedeutung ist. Der Erregernachweis durch die EMB und die daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen werden derzeit untersucht. Bei der nicht-ischämischen Kardiomyopathie bzw. beim Verdacht auf eine nicht-ischämische Kardiomyopathie unklarer Genese wird die EMB als diagnostisches Mittel weiterhin empfohlen [24]. Weitere Verfahren, die zur Diagnostik entzündlicher Herzerkrankungen beitragen, sind im Folgenden kurz dargestellt:

- Oft ist ein akutes Koronarsyndrom eine wichtige Differenzialdiagnose bei einem Teil der Patienten mit akuter Myokarditis. Mit einer Koronarangiographie können stenosierende Herzerkrankungen und eine ischämische Genese ausgeschlossen werden. Somit ist die Koronarangiographie ein Hilfsmittel in der Diagnostik von Myokarditiden. Ein definitiver Nachweis ist jedoch nicht möglich [29, 22].
- Die Echokardiographie ist in ihrer diagnostischen Wertigkeit in der Myokarditisdiagnostik aufgrund polymorpher Befunde und oft eingeschränkter Schallbedingungen eingeschränkt und unspezifisch. Sie stellt eine supportive Methode dar, die wichtige Hinweise auf Myokarditiden geben kann. Myokardverdickungen und/oder Granulome sowie strukturelle Anomalien können ausgeschlossen und die systolische und diastolische, ventrikuläre Funktion überprüft werden. Ihre Bedeutung liegt dabei weniger im direkten Nachweis als in der Wegbereitung von Indikationsstellungen für weitere Maßnahmen, Folgeuntersuchungen, Klassifikationen und prognostische Parameter [13, 48, 29, 39].
- Mit der Antimyosin-Antikörper-Szintigraphie werden Nekrosen der Myokardiozyten, die zum Verlust der Zellmembranintegrität und einer freien Zirkulation von Myosin führen, nachgewiesen. Um diesen Prozess zu visualisieren, werden mit Indium oder Gallium markierte Antikörper gegen Myosin verwendet und über Gammakameras detektiert. In vorselektierten Studienpopulationen konnten Myokardnekrosen mit hoher Sensitivität (83%) und mäßiger Spezifität (53%) (Indium) sowie bei der Gallium-Szintigraphie mit niedri-

ger Sensitivität (36%) und hoher Spezifität (98%) nachgewiesen werden. Für die Routinediagnostik scheint das Verfahren aufgrund eingeschränkter diagnostischer Sicherheit, Strahlenbelastung und der hohen Kosten weniger geeignet zu sein [8, 33, 42, 29, 39].

Der in dieser Studie provozierte exzessive Alkoholkonsum führte zu myokardialen Veränderungen, die MR-morphologisch mit Ausnahme der fehlenden persistierenden Läsionen in der LGE-Technik denen bei akuter Inflammation entsprechen. Vor CMR-Untersuchungen in der Myokarditis-Diagnostik spielt somit die Alkoholanamnese im Anamnese- und Aufklärungsgespräch eine größere Rolle als bisher angenommen. Die Kenntnis dieser Tatsachen kann zur Genauigkeit und Wirtschaftlichkeit des diagnostischen Verfahrens durch den Ausschluss falsch positiver Patienten und den damit verbundenen therapeutischen Konsequenzen beitragen. Auch können pathophysiologische Zusammenhänge zwischen inflammatorischen Veränderungen nach akuter Alkoholintoxikation und der alkoholischen Kardiomyopathie bei chronischem Alkoholabusus vermutet werden.

## 4.2 Alkohol und akute kardiale Inflammation

### Alkoholstoffwechsel – Alkohol und seine Metabolite

Ethanol als sehr gut wasserlösliches und gut fettlösliches Molekül wird im Körper von den gastro-intestinalen Schleimhäuten schnell absorbiert und über einen längeren Zeitraum, abhängig von Körperverteilung, Stoffwechsel und Exkretion, abgebaut und ausgeschieden. Das Maximum der Blutalkoholkonzentration wird zwischen 45 und 75 Minuten nach Alkoholaufnahme erreicht, weshalb der Blutalkoholspiegel in dieser Studie (Labor Ethanol) 60 Minuten nach der letzten Alkoholeinnahme kontrolliert wurde. Frauen erreichen bei gleicher Trinkmenge höhere Blutalkoholkonzentrationen, da sich das Verteilungsvolumen durch einen höheren Fettanteil im Körper unterscheidet. 95-98% des Alkohols werden enzymatisch verstoffwechselt, der Rest wird unverändert über Lunge, Haut und Nieren ausgeschieden. Die Metabolisierung von Alkohol erfolgt im Wesentlichen durch zwei Enzyme: Die Alkoholdehydrogenase (ADH), welche Ethanol zu Acetaldehyd abbaut und die Aldehyddehydrogenase (ALDH), welche Acetaldehyd weiter zu Acetat verstoffwechselt. Die durchschnittliche Elimination von Alkohol liegt bei einem gesunden Probanden bei ca. 0,1 - 0,2 ‰ pro Stunde [59].

Ethanol besitzt im Zentralen Nervensystem (ZNS) keine spezifischen Rezeptoren. Der Rauschzustand wird durch selektive Interaktionen mit zentralen Rezeptoren hervorgerufen. Insbesondere Rezeptoren mit Ionenkanälen scheinen davon betroffen zu sein:

- GABA<sub>A</sub>(g-Amino-Buttersäure)-Rezeptoren,

- N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Subtyp der Glutamatrezeptoren,
- 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren sowie
- spannungsabhängige Kalziumkanäle vom L-Typ [59].

## **Alkohol und Inflammation**

Alkohol wirkt toxisch auf annähernd jedes Organsystem. Durch seine Toxizität schädigt Alkohol teilweise primär (direkt durch hohe Konzentration – in Mundhöhle, Ösophagus, Magen) sowie sekundär durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Es wirkt als Induktor und/oder Risikofaktor für eine Vielzahl an Erkrankungen, die in *Seitz und Bühringer, 2007* [59] zusammenfassend beschrieben werden.

Grundsätzlich von einander zu trennen sind die akute und die chronische Toxizität, wobei die Grenzen zwischen beiden fließend verlaufen. In der folgenden Betrachtung soll die akute Wirkung von Alkohol und der als “Hangover” bezeichnete Zustand im Vordergrund stehen. *Kim et al.* [20] definieren “Hangover” als Zustand geistiger und körperlicher Beeinträchtigung, 8 bis 16 Stunden nach akuter Alkoholintoxikation.

Alkohol besitzt immunmodulatorische Wirkung [17]. Für diese Studie ist vor allem die generalisierte und topische (pro)inflammatorische Wirkung des Alkohols auf verschiedene Gewebe und im Speziellen auf das Myokard interessant.

Wie in *Kim et al.* [20] beschrieben, führt Alkohol nach exzessiver Einnahme – im Hangover – zu einer generalisierten Inflammation, die über einen dysregulierten Cytokinstoffwechsel erklärt wird. Diese Reaktion steht in Bezug zur Hangover-Symptomatik und wird durch folgende Cytokine getriggert:

- IL-10,
- IL-12 sowie
- IFN- $\gamma$ .

*Kim et al.* [20] verwendeten zum Nachweis venöse Blutproben von Probanden vor und nach kontrollierter Alkoholeinnahme. Immunozyten wurden isoliert, mit Phytohämagglutinin stimuliert und über enzymgekoppelte Immunadsorptionstests (ELISA) die vermehrte Produktion der oben genannten Zytokine nachgewiesen.

Die Ergebnisse der hier beschriebenen Studie lassen sich gut mit dem derzeitigen Erkenntnisstand über die generalisierte und topische Wirkung von Alkohol in Einklang bringen. MR-morphologisch lassen sich vor allem Zeichen der akuten Entzündung mit myokardialer Hyperämie sowie erhöhter Gefäßpermeabilität nachweisen, die wie folgt pathophysiologisch zu

erklären sind. Alkohol führt in Zellen des Immunsystems über Interaktionen mit intrazellulären Signalkaskaden (z.B. mitogen aktivierte Proteinkinase) über Veränderung der Membranstabilität und Interaktion mit verschiedenen Rezeptoren der Zellmembran zu einer Veränderung der Immunantwort. Moderater Alkoholkonsum führt zu einer attenuierten Immunantwort, wodurch sich auch positive Effekte von moderatem Alkoholkonsum erklären lassen. Exzessiver Alkoholkonsum, wie in dieser Studie provoziert, wirkt proinflammatorisch [17]. Die biochemische Wirkung von Alkohol ist ein hochkomplexes Geschehen. Letztendlich ist diese noch nicht gänzlich erforscht. Seine inflammatorische Wirkung am Herz bewirkt Alkohol durch verschiedenste Mechanismen. Beispielsweise bewirkt Alkohol eine myokardiale Schädigung durch oxidativen Stress [19]. Die zelluläre Elektrolythomöostase vor allem von Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium und Phosphat wird beeinträchtigt. Die Beeinflussung der Elektrolyte, ein veränderter Katecholamingehalt sowie die Beeinflussung der  $\beta$ -Rezeptorendichte kann zu Arrhythmien führen, die unter dem Begriff “Holiday-Heart-Syndrom” zusammengefasst werden [36, 34]. Die ausgelösten Herzrhythmusstörungen werden bis heute weniger auf einen entzündlichen Prozess zurückgeführt, als mehr auf eine Beeinflussung der oben genannten Parameter und eine direkte Beeinflussung des kontraktile Apparats durch Alkohol und seine Metabolite. Anzumerken ist, dass auch entzündliche Prozesse am Myokard zu ähnlichen Symptomen führen können und in die Erklärungsmuster der teilweise kontroversen Studienlage einbezogen und wissenschaftlich untersucht werden sollten. Alkohol, sein Metabolit, Acetaldehyd sowie Fettsäureethylester, wirken toxisch auf Mitochondrien und das sarkoplasmatische Retikulum und schränken damit ihre Funktion ein. Dies führt im Verlauf zu einer Abnahme der Muskelfilamente und somit zu einer Abnahme der Kontraktilität des Herzmuskels. Es wurden proapoptotische IGF -I vermittelte Effekte von Ethanol auf das Myokard nachgewiesen. Zusätzlich kann es über betaadrenerge Stimulation und/oder Aktivitätserhöhung der Xanthin-Oxidase zu myokardialen Ischämien kommen [45, 58, 61].

Diese toxischen sowie die oben beschriebenen systemischen Effekte bewirken in ihrer Gesamtheit einen Prozess am Myokard, den man als reversible, aseptische, toxische, myokardiale Reaktion beschreiben kann. Dieser Prozess einer nicht fokalen myokardialen Schädigung ist exzellent durch die kardiale MRT nachweisbar und ist MR-morphologisch mit einer viralen Myokarditis vergleichbar. Auch der im Trend zu verzeichnende Anstieg des Myoglobins würde pathophysiologisch diese Aussage unterstützen. Somit konnte die bereits bekannte Pathophysiologie von dieser Studie im Ansatz klinisch bestätigt werden. Herausgestellt sollte jedoch folgende Differenzierung werden: Aus der Literatur sind zwei wesentliche Effekte für die myokardiale Reaktion beschrieben

- die toxische Reaktion

- die inflammatorische Reaktion

Beide Reaktionen schließen sich jedoch nicht aus. Sie gehen auch pathophysiologisch in einander über. Bekannt sind auch Formen myokardialer Inflammation auf Grund physikalisch-toxischer Effekte wie beispielsweise die durch Radiatio induzierte Pankarditis [25, 46].

Das in dieser Studie beobachtete MR-Schädigungsmuster ähnelt dem einer myokardialen Inflammation (Myokarditis). Wahrscheinlicher ist jedoch ein paralleler Prozess, eine Kombination aus toxischer und entzündlicher Reaktion. Eine Differenzierung beider Prozesse ist aufgrund der verwendeten Methodik derzeit nicht möglich. Unstrittig ist jedoch der Nachweis einer myokardialen Reaktion bzw. Schädigung nach bereits einmaligem exzessiven Alkoholkonsum.

Die eher mikroskopischen bzw. molekularbiologischen Veränderungen, die unter anderem zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität führen, lassen sich durch die oben genannten Verfahren der kardialen MRT bestätigen. Die linksventrikuläre Funktion veränderte sich nicht signifikant. Im Falle einer klinisch manifesten Myokarditis ist eine Verschlechterung der LV-Funktion meist Teil der Symptomatik [12], was eine ähnliche Symptomatik nach exzessivem Alkoholkonsum hypothetisch wahrscheinlich machte. Jedoch kann auch eine klinisch manifeste Myokarditis ohne Verschlechterung der LV-Funktion einhergehen. Ähnliche Mechanismen, die zu Herzrhythmusstörungen führen und bereits oben näher erläutert wurden, führen zu einer verminderten Kontraktilität des Myokards (Störungen der Elektrolythomöostase, Beeinflussung kontraktiler Proteine etc. [7, 34, 36]) und damit zu einer Beeinflussung der linksventrikulären Funktion bei Alkoholintoxikation. Erklärungen für ein Fehlen der Nichtbeteiligung der linksventrikulären Funktion könnten unter anderem sein:

- Zeitpunkt der CMR-Untersuchungen – nicht während, sondern nach dem Rauschzustand bzw. im darauf folgenden “Hangover”
- Untersuchungen von herzgesunden jungen Erwachsenen – mit hoher Widerstandsfähigkeit und ausreichenden physiologischen Kompensationsmechanismen
- provozierten aseptischen Reaktion – klinisch in ihrer Symptomatik nicht vergleichbar mit fulminant verlaufenden viralen Myokarditiden
- der durchschnittliche Blutalkoholspiegel von “nur” 1,12 ‰

Die Mechanismen, die sich hinter der Beeinflussung der linksventrikulären Funktion verbergen, sind sehr komplex. Alkohol greift in verschiedenste kardiale und systemische Stoffwechselprozesse ein. Die negativen Effekte von Alkohol auf die LV-Funktion, die in der Literatur dargestellt sind, werden oft strikt nach akuter und chronischer Schädigung getrennt. Fakt ist, dass die kardiotoxische Wirkung sowohl für die akute als auch für die chronische Alkoholintoxikation nachgewiesen wurde [7].

## **Akute kardiale Inflammation und deren Folgen**

Durch langjährigen Alkoholkonsum kommt es am Herz zu myokardialen Entzündungsreaktionen, die im Krankheitsbild einer alkoholischen Kardiomyopathie enden können. Wie von *Wilke et al.* [61] beschrieben, konnten in Endomyokardbiopsien von Patienten mit chronischem Alkoholabusus in 30% der Fälle abgelaufene Myokarditiden festgestellt werden. Da die immunsuppressiven Effekte von Alkohol bekannt sind, könnte das heißen: Die Kardiomyopathie eines langjährigen Alkoholikers könnte auch durch eine abgelaufene Myokarditis begründet sein. Somit sind Alkoholiker nicht nur durch die schädlichen Auswirkungen des Alkoholkonsums gefährdet, sondern auch durch eine erhöhte Infektanfälligkeit, die eine Myokarditis begünstigt. Man konnte zusätzlich bei oben genannten Patienten eine Autoimmunreaktion feststellen. Es wurden Antikörper sowohl gegen das Alkoholmetabolit Acetaldehyd als auch gegen Myosin nachgewiesen [61]. Die Mechanismen, die für die akute myokardiale Reaktion verantwortlich sind, könnten auch hier eine nicht unerhebliche Rolle spielen. Die chronische Schädigung, die im schlimmsten Fall in einer alkoholischen Kardiomyopathie enden, könnte ein Summationseffekt der in dieser Studie nachgewiesenen alkoholinduzierten, akuten, (toxisch)-inflammatorischen Reaktionen, sein. Zu erwähnen sei hier zusätzlich die Gewöhnungsreaktion der Probanden in der nach Konsumgruppen aufgeteilten Auswertung. Es konnte gezeigt werden, dass regelmäßiger oder regelmäßig exzessiver Alkoholkonsum zu einer vorerst abgeschwächten Reaktion des Myokards führt. Diese könnten durch eine anfangs kompensierte, doch dann weiter fortschreitende, chronische Entzündungsreaktion (bei Verlust von Zellen und kontraktilen Proteinen) erklärt werden *Wilke et al.* Zu erwähnen sei hier auch der in Abbildung 1.2 gezeigte Pathomechanismus. Zu vermuten ist, dass langjähriger Alkoholkonsum ein Stadium ähnlich einer subakuten Myokarditis darstellt und somit zum gleichen Resultat einer Kardiomyopathie führen kann.

## **4.3 Schlussfolgerung und Ausblick**

Exzessiver Alkoholkonsum hat akute, messbare Auswirkungen auf das Herz. Die gewonnenen Ergebnisse der vorgestellten Studie haben sowohl wissenschaftliche als auch klinische Relevanz. Sie untermauern die Hypothese einer alkoholinduzierten, myokardialen Inflammationen. Der Verdacht, dass auch einmaliger exzessiver Alkoholkonsum zu einer nachweisbaren Schädigung des Myokards führt, konnte klinisch bestätigt werden. Die Ergebnisse dieser Studie sollen darauf aufmerksam machen, dass auch das gesellschaftlich tolerierte Rauschtrinken zu einer Schädigung des Myokards führt. Die Modeerscheinung des “binge Drinking” birgt somit vermutlich ein deutlich höheres individuelles Gesundheitsrisiko als bislang angenommen. Die Auswirkungen von Alkohol auf das Herz in ihrer ganzen Komplexität sollten weiter untersucht werden. Diese Studie bestätigt, dass nicht nur die Auswirkungen von chronischem Alkoholabusus mit ihren

Folgen ernst genommen werden sollten. Auch der einmalige exzessive Konsum stellt eine potenzielle Gefährdung der Integrität des Herzens dar und ist auch im Erwachsenenalter kritisch zu bewerten.

## 5 Zusammenfassung

Alkoholische Getränke werden in Deutschland von ca. 90% der erwachsenen Bevölkerung konsumiert. Alkohol gilt nicht nur als Genussmittel mit einer langen Geschichte, sondern ist auch Bestandteil zahlreicher Festlichkeiten in der westlichen Welt. Obwohl exzessiver Alkoholkonsum oder das “binge drinking” (Rauschtrinken) bei Jugendlichen auf starkes mediales Interesse stößt und bereits große Debatten ausgelöst hat, wird es beim Erwachsenen gesellschaftlich toleriert und als eine Art “Gentleman-Sportart” anerkannt. Trotz sinkendem Alkoholkonsum in Deutschland geht man von etwa 4 Millionen erwachsenen Personen (8% der Bevölkerung bei 18-59jährigen) mit akuten alkoholbezogenen Störungen aus. Jährlich kommt es zu etwa 42.000 Todesfällen, die im Zusammenhang mit Alkohol stehen.

Es ist bekannt, dass chronischer Alkoholkonsum zu inflammatorischen Veränderungen am Myokard führt. Im Mittelpunkt dieser Studie stand die akute Wirkung von exzessivem Alkoholkonsum und des Folgezustands (Hangover) auf das Herz, im Speziellen auf das Myokard. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass exzessiver Alkoholkonsum zu einer nachweisbaren myokardialen Reaktion führt.

Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie, als diagnostisches Mittel, wurden die Auswirkungen von exzessivem Alkoholkonsum auf das Myokard untersucht. Hierfür wurden verschiedene Parameter kontrolliert: der T2-Quotient, die frühe Kontrastmittelanreicherung (RE), die späte Kontrastmittelanreicherung (LE) und die linksventrikuläre Funktion. Zusätzlich zu den CMR-Untersuchungen wurden verschiedene humorale Parameter untersucht. Nach einer einwöchigen Alkoholkarenz nahmen 21 Probanden (C2-Gruppe) kontrolliert Alkohol ein (angestrebter Blutalkoholspiegel max. 1,2 ‰). Zusätzlich wurden 7 Probanden als Kontrollgruppe eingesetzt. CMR-Untersuchungen erfolgten zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten vor und nach der Alkoholeinnahme.

Als Ergebnis konnte ein signifikanter Anstieg myokardialer MR-Parameter gezeigt werden. Es fanden sich ein Anstieg des T2-Quotienten von  $1,7 \pm 0,16_{(T2_{MRT1})}$  auf  $1,91 \pm 0,222_{(T2_{MRT2})}$  ( $p = 0,0012$ ) und ein Anstieg der frühen Kontrastmittelanreicherung von  $4,48 \pm 1,714_{(RE_{MRT1})}$  auf  $6,67 \pm 3,037_{(RE_{MRT2})}$  ( $p = 0,008$ ). Die ermittelten Werte bestätigen die Primärhypothese einer vorübergehenden akuten myokardialen Reaktion, welche vermutlich inflammatorischer Natur ist. Eine Änderung der LV-Funktion (Sekundärhypothese) konnte nicht nachgewiesen werden.



Auch Veränderungen in der späten Kontrastmittelanreicherung waren nicht nachweisbar. Alle myokardialen Veränderungen waren nach einer Woche Alkoholkarenz vollständig reversibel.

Diese Studie belegt, dass bereits ein einmaliger Rauschzustand zu einer nachweisbaren Schädigung des Myokard führt. MR-morphologisch ähneln die Effekte am Myokard denen bei akuter Inflammation.

# Literaturverzeichnis

- [1] H. Abdel-Aty, A. Zagrosek, J. Schulz-Menger, et al. Delayed enhancement and t2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation*, 109(20):2411–2416, May 2004. doi: 10.1161/01.CIR.0000127428.10985.C6. URL <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000127428.10985.C6>.
- [2] H. Abdel-Aty, M. Cocker, C. Meek, J. V. Tyberg, and M. G. Friedrich. Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol*, 53(14):1194–1201, Apr 2009. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.065. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.065>.
- [3] Hassan Abdel-Aty, Philipp Boyé, Anja Zagrosek, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*, 45(11):1815–1822, Jun 2005. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.069. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.069>.
- [4] H. T. Aretz, M. E. Billingham, W. D. Edwards, et al. Myocarditis. a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol*, 1(1):3–14, Jan 1987.
- [5] P. Bock, H. Abdel-Aty, S. Dahme, et al. Normal values of myocardial global relative enhancement. *J Cardiovasc Magn Reson.*, 7(1):Abstract, 2005.
- [6] L. T. Cooper, K. L. Baughman, A. M. Feldman, et al. 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. *Eur Heart J*, 28(24):3076–3093, Dec 2007. doi: 3/eurheartj/ehm456. URL <http://dx.doi.org/3/eurheartj/ehm456>.
- [7] J. de Leiris, M. de Lorgeril, and F. Boucher. Ethanol and cardiac function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291(3):1027–1028, Sep 2006. doi: 10.1152/ajpheart.00480.2006. URL <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00480.2006>.

- [8] G. W. Dec, I. Palacios, T. Yasuda, et al. Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 16(1):97–104, Jul 1990.
- [9] R. Dettmeyer, M. Strehler, S. Winkelmann, and B. Madea. Myokarditis. *Rechtsmedizin Springer Medizin Verlag 2006*, 16:138–142, 2006.
- [10] E. Deutsch and A. Spickhoff. *Medizinrecht - Arztrecht, Arzneimittelrecht, Medizinprodukte-recht und Transfusionsrecht.*, Band 6., Kapitel Theorie der Aufklärung, Seite 165 – 167. Springer Verlag, Nov 2007.
- [11] E. Fandler, P. Scheer, S. Rödl, and W. Müller. Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 156(6):591–604, Juni 2008.
- [12] A. M. Feldman and D. McNamara. Myocarditis. *N Engl J Med*, 343(19):1388–1398, Nov 2000.
- [13] G. M. Felker, J. P. Boehmer, R. H. Hruban, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 36(1):227–232, Jul 2000.
- [14] M. G. Friedrich, O. Strohm, J. Schulz-Menger, H. Marciniak, F. C. Luft, and R. Dietz. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation*, 97(18):1802–1809, May 1998.
- [15] M. G. Friedrich, U. Sechtem, J. Schulz-Menger, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A jacc white paper. *J Am Coll Cardiol*, 53(17):1475–1487, Apr 2009. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>.
- [16] M. G. Gagliardi, M. Bevilacqua, P. Di Renzi, S. Picardo, R. Passariello, and C. Marcelletti. Usefulness of magnetic resonance imaging for diagnosis of acute myocarditis in infants and children, and comparison with endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol*, 68(10):1089–1091, Oct 1991.
- [17] J. Goral, J. Karavitis, and E. J. Kovacs. Exposure-dependent effects of ethanol on the innate immune system. *Alcohol*, 42(4):237–247, Jun 2008. doi: 10.1016/j.alcohol.2008.02.003. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.alcohol.2008.02.003>.
- [18] S. L. Haas, A. Schneider, and M. V. Singer. Alcohol-associated diseases. *Internist*, 45(10):1199–1204, Oct 2004. doi: 10.1007/s00108-004-1276-6. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00108-004-1276-6>.
- [19] M. Kannan, L. Wang, and Y. J. Kang. Myocardial oxidative stress and toxicity induced by acute ethanol exposure in mice. *Exp Biol Med (Maywood)*, 229(6):553–559, Jun 2004.

- [20] D.-J. Kim, W. Kim, S.-J. Yoon, et al. Effects of alcohol hangover on cytokine production in healthy subjects. *Alcohol*, 31(3):167–170, Nov 2003.
- [21] R. J. Kim, E. L. Chen, J. A. Lima, and R. M. Judd. Myocardial gd-dtpa kinetics determine mri contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*, 94(12):3318–3326, Dec 1996.
- [22] U. Köhl, M. Pauschinger, T.s Bock, et al. Parvovirus b19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation*, 108(8):945–950, Aug 2003. doi: 10.1161/01.CIR.0000085168.02782.2C. URL <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000085168.02782.2C>.
- [23] J.-P. Laissy, B. Messin, O. Varenne, et al. Mri of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest*, 122(5):1638–1648, Nov 2002.
- [24] A. Luk, M. Metawee, E. Ahn, F. Gustafsson, Heather Ross, and Jagdish Butany. Do clinical diagnoses correlate with pathological diagnoses in cardiac transplant patients? the importance of endomyocardial biopsy. *Can J Cardiol*, 25(2):e48–e54, Feb 2009.
- [25] S. Maeda. Pathology of experimental radiation pancarditis. i. observation on radiation-induced heart injuries following a single dose of x-ray irradiation to rabbit heart with special reference to its pathogenesis. *Acta Pathol Jpn*, 30(1):59–78, Jan 1980.
- [26] J. W Magnani and G. W. Dec. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*, 113(6):876–890, Feb 2006. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584532. URL <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584532>.
- [27] H. Mahrholdt, C. Goedecke, A. Wagner, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*, 109(10):1250–1258, Mar 2004. doi: 10.1161/01.CIR.0000118493.13323.81. URL <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000118493.13323.81>.
- [28] B. Maisch, R. Funcker, P. Alter, I. Portig, and S. Pankuweit. Dilated cardiomyopathy and myocarditis. current diagnostic requirements and therapeutic possibilities. *Internist (Berlin)*, 43 Suppl 1:45–6, 49–65, Apr 2002.
- [29] M. Mangin, H. Mahrholdt, and U. Sechtem. Diagnosis of myocarditis: description and assessment of available methods. *Dtsch Med Wochenschr*, 131(21):1228–1234, May 2006. doi: 10.1055/s-2006-941758. URL <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-941758>.
- [30] C. Manso. Alcohol and resistance to infections. *Acta Med Port*, 14(3):343–348, 2001.

- [31] B. J. Maron, J. A. Towbin, G. Thiene, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an american heart association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation*, 113(14):1807–1816, Apr 2006.
- [32] K. Mashimo, S. Sato, and Y. Ohno. Acute cytotoxic effects of ethanol on cultured mouse myocardial cells in a monolayer–enzymatic, chronotropic and ultrastructural studies. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*, 36(2):142–153, Apr 2001.
- [33] A. Matsumori, T. Yamada, and S. Sasayama. Antimyosin antibody imaging in clinical myocarditis and cardiomyopathy: principle and application. *Int J Cardiol*, 54(2):183–190, May 1996.
- [34] K. A. Mehrkens, N. Kayhan, N. Ell, A. Schuppe, S. Hagl, and C. F. Vahl. Einfluss akuter Ethanolexposition am isolierten humanen Myokard. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*, 17:247–256, 2003.
- [35] P. Meier and H. K. Seitz. Effects of alcohol. Besides its harmful health impact, are there any positive aspects of chronic alcohol consumption? *Med Klin (Munich)*, 101(11):891–7; quiz 898–9, Nov 2006. doi: 10.1007/s00063-006-1121-x. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00063-006-1121-x>.
- [36] V. Menz, W. Grimm, J. Hoffmann, and B. Maisch. Alcohol and rhythm disturbance: the holiday heart syndrome. *Herz*, 21(4):227–231, Aug 1996.
- [37] D. Messroghli. *Klinische Anwendbarkeit der kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie bei Patienten mit reperfundiertem Myokardinfarkt im akuten und im chronischen Stadium*. Dissertation, Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin, May 2002.
- [38] K. Mikami, S. Sato, and T. Watanabe. Acute effects of ethanol on cultured myocardial cells: an ultrastructural study. *Alcohol*, 25(6):651–660, 1990.
- [39] B. Naegeli. Myokarditis: Diagnostik und verlauf. *Kardiovaskuläre Medizin*, 7:248–257, 2004.
- [40] E. Nagel, W. Bauer, U. Sechtem, et al. Klinische indikationen für die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR). *Clinical Research in Cardiology Supplements*, 2:77–96, 2007.

- [41] T. S. Naimi, R. D. Brewer, A. Mokdad, C. Denny, M. K. Serdula, and J. S. Marks. Binge drinking among US adults. *JAMA*, 289(1):70–75, Jan 2003.
- [42] J. B. O’Connell, R. E. Henkin, J. A. Robinson, R. Subramanian, P. J. Scanlon, and R. M. Gunnar. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. *Circulation*, 70(1):58–62, Jul 1984.
- [43] National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). Niaaa council approves definition of binge drinking. *NIAAA Newsletter*, 3.:3–3, 2004.
- [44] V. B. Patel, L. M. Rodrigues, J. R. Griffiths, P. J. Richardson, and V. R. Preedy. The acute effects of alcohol and acetaldehyde on cardiac nucleotide levels. *Biochem Soc Trans*, 22(4):428S, Nov 1994.
- [45] V. B. Patel, H. J. Why, P. J. Richardson, and V. R. Preedy. The effects of alcohol on the heart. *Adverse Drug React Toxicol Rev*, 16(1):15–43, Mar 1997.
- [46] P. Giraud and J.-M. Cosset. Radiation toxicity to the heart: physiopathology and clinical data. *Bull Cancer*, 91 Suppl 3:147–153, Nov 2004.
- [47] M. R. Piano. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest*, 121(5):1638–1650, May 2002.
- [48] B. Pinamonti, E. Alberti, A. Cigalotto, et al. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol*, 62(4):285–291, Aug 1988.
- [49] R. B. Rehr, R. M. Peshock, C. R. Malloy, et al. Improved in vivo magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction after intravenous paramagnetic contrast agent administration. *Am J Cardiol*, 57(10):864–868, Apr 1986.
- [50] P. Reimer and R. Voshenrich. Contrast agents in MRT. Substance, effects, pharmacology and validity. *Radiologe*, 44(3):273–283, Mar 2004. doi: 10.1007/s00117-004-1026-8. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00117-004-1026-8>.
- [51] M. Reuter. *Komplikationen bei Endomyokardbiopsien. Eine Untersuchung von ca. 17800 Gewebeentnahmen von 1989 bis 1997*. Dissertation, Klinik für Innere Medizin SP Kardiologie der Philipps-Universität Marburg, 2004.
- [52] P. J. Richardson, V. B. Patel, and V. R. Preedy. Alcohol and the myocardium. *Novartis Found Symp*, 216:35–45; discussion 45–50, 1998.

- [53] F. Schick. Sequences in mri. part ii. *Radiologe*, 46(9):803–17; quiz 818–9, Sep 2006. doi: 10.1007/s00117-006-1377-4. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00117-006-1377-4>.
- [54] F. Schick. Sequences in mri. part i. *Radiologe*, 46(7):615–27; quiz 628–9, Jul 2006. doi: 10.1007/s00117-006-1364-9. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00117-006-1364-9>.
- [55] F. Schick. The bases of magnetic resonance tomography. *Radiologe*, 47(5 Suppl):S7–S26, May 2007. doi: 10.1007/s00117-007-1509-5. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00117-007-1509-5>.
- [56] L. G. Schmidt, N. Konrad, H. Rommelspacher, K. Schmidt, M. V. Singer, and S. Teyssen. *Alkoholabhängigkeit.*, Band 1. Wissenschaftlichen Kuratorium der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) e.V., Hamm, 2003.
- [57] B. Schnackenburg. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Grundlagen - Technik - klinische Anwendungen.*, Kapitel 1. Physikalische Grundlagen der MR-Bildgebung, pages 1–15. Schattauer, 2004.
- [58] M. Schoppet and B. Maisch. Alcohol and the heart. *Herz*, 26(5):345–352, Aug 2001.
- [59] H. Seitz and G. Bühringer. Empfehlungen des wissenschaftlichen Kuratoriums der DHS zu Grenzwerten für den Konsum alkoholischer Getränke. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS), 2007.
- [60] A. Urbano-Márquez and J. Fernández-Solà. Effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. *Muscle Nerve*, 30(6):689–707, Dec 2004. doi: 10.1002/mus.20168. URL <http://dx.doi.org/10.1002/mus.20168>.
- [61] A. Wilke, A. Kaiser, I. Ferency, and B. Maisch. Alcohol and myocarditis. *Herz*, 21(4): 248–257, Aug 1996.
- [62] A. Zagrosek, H. Abdel-Aty, P. Boyé, et al. Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2(2):131–138, Feb 2009. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.09.014. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.09.014>.

# Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken die mir beim Anfertigen dieser Arbeit zur Seite gestanden haben. Ich danke Dr. med. Anja Zagrosek und Dr. med. Daniel Messroghli für die herzliche Betreuung und das Thema. Frau Prof. Dr. med. Jeanette Schulz-Menger danke ich für Ihre enge Betreuung und Hilfe. Ich danke der AG Kardiale MRT für Ihrer tatkräftige Unterstützung. Ich möchte all meinen Verwandten, Freunden und Bekannten danken, die mich in den letzten Jahren unterstützten. Besonderer Dank gilt meiner Frau und meinem Bruder die jeder auf seine Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.



# Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Sascha Aiche, geboren am 12.02.1981 in Berlin, an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst zu haben. Weiterhin versichere, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darzustellen und die für die Erstellung dieser Dissertation notwendigen Hilfsmittel sowie die verwendete Literatur vollständig angegeben zu haben.

Sascha Aiche

# Lebenslauf

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