

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Verlaufskontrolle der Myokarditis unter Interferontherapie
mittels Magnetresonanztomographie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tamara Hedde

aus Bonn

Datum der Promotion: 22.Juni 2014

Abstrakt

Verlaufskontrolle der chronischen Myokarditis unter Interferontherapie mittels kardialer Magnetresonanztomografie

Ziel: Beurteilung und Verlaufskontrolle der chronischen Myokarditis unter Interferontherapie im Vergleich zu einer Standardtherapie mittels kardialer Magnetresonanztomografie (CMR).

Methode: 48 Patienten [24 Männer, 24 Frauen; Durchschnittsalter 52 Jahre (38-68 Jahre)] mit einer histologisch gesicherten chronischen Myokarditis wurden im Verlauf mittels kardialer MRT untersucht. Dabei erhielt eine Gruppe mit 24 Patienten über 24 Wochen eine Interferontherapie, während die Kontrollgruppe eine symptomatische Therapie erhielt. Die Untersuchungen fanden zum Zeitpunkt des Auftretens der klinischen Symptome bzw. vor Beginn der IFN-Therapie (Zeitpunkt MRT PRAE), innerhalb der ersten 10 Wochen nach Therapiebeginn, zwischen der 10.-30. Woche und ab der 30. Woche nach Therapiebeginn statt. Durch die CMR wurden Funktionsparameter der Herzleistung (SSFP zur Beurteilung der Ejektionsfraktion [EF], des Schlagvolumens [SV], des linksventrikulären enddiastolischen Volumens [LV-EDV], des linksventrikulären endsystolischen Volumens [LV-ESV]) und die Muskelmasse [MM] bestimmt. Eine Gewebecharakterisierung erfolgte zur Bestimmung der myokardialen Entzündungsreaktion (T2-gewichtete Sequenzen für den relativen Wassergehalt [ER] und T1-gewichtete Sequenzen zur Quantifizierung der Hyperämie [gRE]). Ebenso wurde das *late enhancement* [LE] nach Gadolinium-DTPA Injektion zur Beurteilung von Fibrosen / Narben ausgewertet.

Ergebnisse: Bei einer chronischen Myokarditis wird die Entzündungsreaktion des Herzmuskels durch eine Interferontherapie getriggert, mit *punctum maximum* 10 Wochen nach Therapiebeginn. Die CMR veranschaulicht die myokardiale Entzündungsreaktion und die Verbesserung der Herzleistung nach Abschluß der Interferontherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Muskelmasse zeigte eine signifikante Zunahme von 120g (27g Standardabweichung, SA) auf 155g (53g, SA) nach 10 Wochen ($p=0,004$) und eine Abnahme auf 108g (26g, SA) nach über 30 Wochen ($p= 0,521$). Das gRE zeigte zum Zeitpunkt MRT PRAE einen Wert von 3,9,

nach 10 Wochen von 5,9 ($p=0,098$) und nach über 30 Wochen einen Wert von 3,3 ($p=0,477$). Das myokardiale Ödem [ER] betrug zum Zeitpunkt MRT PRAE 1,8, nach 10 Wochen 2,3 ($p=0,017$) und nach über 30 Wochen 1,8 ($p=0,008$). 20,8% der gesamten Patienten ($n=10$) zeigten ein *late enhancement*, zwei dieser Patienten entwickelten das LE erst in der 10.-30. Woche bzw. nach 30 Wochen. Bei zwei Patienten konnte das LE nach 10-30 Wochen bzw. nach 30 Wochen nicht mehr nachgewiesen werden. Der Verlauf der linksventrikulären Funktionsparameter zeigte im Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, z.B. stieg die EF im gesamten Verlauf von 46% auf 57% (14% SA) bei Patienten mit Interferontherapie ($p=0,016$), im Vergleich dazu in der Kontrollgruppe von 51% auf 55% (13% SA).

Fazit: Die kardiale Magnetresonanztomographie ermöglicht die Verlaufskontrolle einer chronischen Myokarditis unter Interferontherapie, insbesondere durch Bestimmung der Inflammationsparameter mittels Gewebecharakterisierung (MM, gRE, ER and LE).

Abstract

Cardiac magnetic resonance imaging in the follow-up assessment of chronic myocarditis after interferon-therapy

Purpose: to evaluate the assessment and follow-up of chronic myocarditis after interferon-therapy in comparison to a standard therapy by means of cardiac resonance imaging (CMR).

Methods: Cardiac MR [CMR] was performed in 48 patients with histopathological findings of chronic myocarditis (24 male, 24 female; mean age 52 years (36-68 years)). A group of 24 patients was treated with interferon therapy for 24 weeks, whereas 24 patients were treated according to their clinical symptoms. CMR was performed at onset of symptoms / before interferon therapy (MRT prae), after up to 10 weeks, after 10-30 weeks and after at least 30 weeks. CMR parameters of cardiac function (SSFP-sequences providing ejection fraction [EF], stroke volume [SV], end diastolic volume [LV-EDV], end systolic volume [LV-ESV]) and myocardial mass [MM] were assessed. Tissue characterization indicating myocardial inflammation (T2-

weighted sequences for edema ratio [ER], T1-weighted sequences for global relative enhancement [gRE]) and late T1-weighted sequences after gadolinium-DTPA injection detecting late enhancement [LE] were acquired and evaluated.

Results: The inflammatory response of the myocardium due to chronic myocarditis is triggered by the immunosuppressive interferon-therapy with a peak after 10 weeks. CMR-specific tissue characterization parameters accordingly showed an inflammatory response of the myocardium and an improvement after therapy in comparison to the control group. The myocardial mass increased significantly from a mean of 120g (27g standard deviation, SD) to 155g (53g SD) after 10 weeks ($p=0,004$), and decreasing again to 108g (26g SD) after at least 30 weeks ($p=0,521$). gRE was 3.9 at baseline, 5.9 ($p=0,098$) after 10 weeks and 3.3 ($p=0,477$) after 30 weeks. The ER was 1.8 at baseline, 2.3 ($p=0,017$) after 10 weeks and again 1.8 ($p=0,008$) after 30 weeks of onset. 20.8% of patients ($n=10$) presented LE, two of these patients developed LE after 10-30 weeks, or after 30 weeks respectively. In two patients LE vanished after 10-30 weeks, or after 30 weeks respectively. Cardiac function in chronic myocarditis did not show a significant improvement in the follow up studies, however e.g. EF increased from 46% to 57% (14% SD) in patients treated with interferon ($p=0,016$), in comparison control group showed 51% to 55% (13% SA).

Conclusion: CMR provides a valid assessment tool for patients with chronic myocarditis treated with immunosuppressive therapy, in particular by means of tissue characterization showing the myocardial inflammation (MM, gRE, ER and LE).

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis

2. Einführung und FragestellungS. 4

3. Myokarditis – Grundlagen & TherapieS. 6

3.1 Epidemiologie

3.2 Ätiologie & Pathogenese

3.3 Histopathologie & Pathophysiologie

3.4 Klinische Symptomatik

3.5 Diagnostik (Laborparameter. EKG. Echokardiografie. Endomyokardbiopsie. Kardiale MRT. Andere Verfahren)

3.6 Therapie

3.6.1 Interferon-Therapie

4. MRT-GrundlagenS. 16

4.1 Einleitung

4.2 Physikalische Grundlagen (Relaxation. Bildkontrast. Schichtwahl & Ortskodierung. Gradientenspulen. SNR. Basis-Puls-Sequenzen. Schnelle Pulssequenzen.)

5. Herz-MRTS. 27

5.1 Einleitung

5.2 Myokardfunktion / Funktionsparameter

5.3 Entzündungs- & Vitalitätsdiagnostik

6. Material & MethodenS. 35

6.1 Patientenkollektiv & Therapie

6.2 MRT-Protokoll

6.3 Statistische Auswertung

7. Ergebnisse	S. 39
7.1 Funktionsparameter	
7.1.1 Ejektionsfraktion	
7.1.2 Schlagvolumen	
7.1.3 Enddiastolisches & endsystolisches Volumen	
7.2 Muskelmasse	
7.3 Entzündungsparameter & Vitalitätsdiagnostik	
7.3.1 Globales relatives Enhancement [gRE]	
7.3.2 Relativer Wassergehalt [ER]	
7.4 Late Enhancement	
7.5 Korrelationen einzelner Parameter	
8. Diskussion	S.62
8.1 Einleitung	
8.2 Funktionsparameter	
8.2.1 Ejektionsfraktion	
8.2.2 Schlagvolumen	
8.2.3 Enddiastolisches & endsystolisches Volumen	
8.3 Muskelmasse	
8.4 Entzündungsparameter & Vitalitätsdiagnostik	
8.5 Late Enhancement	
9. Literaturverzeichnis und Erklärungen	S.79
10. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	S.85

2. Einführung & Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung und Verlaufskontrolle der chronischen Myokarditis unter Interferontherapie mittels Magnetresonanztomographie (MRT).

Die Myokarditis ist eine Entzündung, die in den häufigsten Fällen auf einen viralen Erreger zurückzuführen ist¹. Klinische Symptomatik und Verlauf sind je nach Schweregrad und je nach Stadium der Erkrankung sehr unterschiedlich. Meist schließt sich das entzündliche Geschehen am Herzmuskel an eine vorangegangene Infektion in Form eines gastro-intestinalen oder grippalen Infekts an. Es zeigt sich, daß in Europa die häufigsten Erreger Parvovirus B19 und Herpesvirus HHV6 sind¹. Die Beschwerden der Patienten manifestieren sich in Form von Abgeschlagenheit, Leistungsminderung und Palpitationen, bis hin zu fulminanten Verläufen, die mit einer schweren therapieresistenten Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen letal enden können. Die Mehrzahl der Erkrankungen verläuft jedoch asymptomatisch. Die Therapierbarkeit der Myokarditis ist auch heute eine Herausforderung für die moderne Medizin, denn die Diagnostik ist nicht flächendeckend verfügbar und bis heute gibt es keine kausale Therapie für diese Erkrankung. Im klinischen Alltag wird daher zumeist rein symptomatisch behandelt. Seit wenigen Jahren wird die Myokarditis, insbesondere bei schweren Verläufen mit einer β -Interferontherapie therapiert². Der klinische Verlauf der Myokarditis unter dieser Therapie wurde in der hier vorgestellten Dissertation anhand der kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) dokumentiert und dabei einer Vergleichsgruppe mit chronisch persistierender Myokarditis ohne Interferontherapie gegenübergestellt.

Die CMR bietet sich als bildgebendes Verfahren der Wahl an. Sie ermöglicht sowohl eine morphologische Darstellung des Herzens als auch eine funktionelle Herzanalyse. Die CMR kann heute aufgrund der hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung als das umfassendste Verfahren der nichtinvasiven Diagnostik der links- bzw. rechtsventrikulären Funktionsparameter und der non-invasiven Myokarditisbildung angesehen werden³, während die endomyokardiale Biopsie als Goldstandard der invasiven Diagnostik betrachtet wird⁴. Invasive Koronarbildgebungen werden eher aus differentialdiagnostischen Motiven durchgeführt, um eine koronare Herzerkrankung als Ursache der Beschwerden auszuschließen. Die MRT ist im Gegensatz zur Computertomographie ein

non-invasives Verfahren ohne Strahlenexposition. Ihr großer Vorteil liegt in der Charakterisierung des Myokardgewebes und damit der reproduzierbaren Darstellung des entzündlichen Prozesses.

In dieser Studie wurden Patienten mit chronisch persistierender Myokarditis mit Hilfe der kardialen Magnetresonanztomographie untersucht und retrospektiv in zwei Gruppen eingeteilt: Als Gruppe 1 (n=24) wurde die Patientengruppe mit Interferontherapie (siehe Therapieschema) bezeichnet. Als Vergleichsgruppe (Gruppe 2) diente eine Patientengruppe (n=24) mit einer (rein) symptomatischen Therapie bei chronisch persistierender Myokarditis. Im Rahmen der Verlaufskontrollen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten Kernspintomographien an beiden Gruppen durchgeführt. Das Ziel dieser Dissertation war es mit Hilfe der Bildgebung retrospektiv den Verlauf der Myokarditis unter Interferontherapie zu dokumentieren. Dies erfolgte anhand von funktionellen Parametern sowie der Gewebscharakterisierung des Myokards mit Hilfe der MRT, unter der Hypothese eines günstigeren Verlaufs der chronisch persistierenden Myokarditis bei Patienten unter Interferon-Therapie im Vergleich zu Patienten mit rein symptomatischer Therapie.

3. Myokarditis – Grundlagen & Therapie

3.1 Epidemiologie

Eine Myokarditis wird häufig dann in Betracht gezogen, wenn Herzversagen oder Arrhythmien im Rahmen einer systemischen, fieberhaften Erkrankung oder nach einer Infektion des oberen Respirationstraktes oder des Gastrointestinaltrakts auftreten und andere Ursachen wie z.B. eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden konnten. Die Herzmuskelentzündung kann dabei die Myozyten, das Erregungsleitungssystem, autonome Nerven oder das Interstitium befallen.⁵ Andere oder seltenere Ursachen sind neben einem infektiologischen Geschehen aber auch eine Medikamentenüberempfindlichkeit, eine Bestrahlung oder chemische bzw. physikalische Noxen⁵.

Die Myokarditis ist eine häufige Erkrankung. Bei nicht-selektiven Patientengruppen wurde im Rahmen von Sektionen bei 1 bis 4% der Personen eine Myokarditis entdeckt. Die Inzidenz war bei jüngeren Patienten die am plötzlichen Herztod verstarben noch höher¹, einige Studien gehen von bis zu 9% aus.^{6,7}

3.2 Ätiologie & Pathogenese

Die Ätiologie der Myokarditis ist vielschichtig. Die genaue Pathogenese der Myokarditis ist noch nicht abschließend geklärt. Im Gegensatz zur Endokarditis, die meist auf einen bakteriellen Erreger zurückzuführen ist, überwiegen bei der Myokarditis Viren, v.a. Parvovirus B19, Coxsackie-Viren und Herpesviren.¹ In Südamerika überwiegen die durch Parasiten hervorgerufenen Myokarditiden, z.B. bei der sog. Chagas-Myokarditis.⁸

Der Verlauf einer Virusmyokarditis kann nach Liu et al. bis zu drei Phasen durchlaufen, aber auch symptomlos und folgenlos ausheilen:

1. Phase der viralen Infektion
2. Phase der Autoimmunität
3. Phase der dilatativen Kardiomyopathie⁹

In Phase 1 vermehrt sich der Erreger in den Myozyten, es kommt es zur Lyse und Nekrose der Zelle. Die Immunantwort erfolgt in Form von zytotoxischen T-Zellen und Adhäsion von Antikörpern, damit wird die Zelle geschädigt und das Myokard zerstört. T-Lymphozyten und Makrophagen wandern in das Gewebe ein und können durch

eine Biopsie nachgewiesen werden. Dem Immunsystem wird ein bislang unbekanntes Myosin als Antigen präsentiert. In Phase 2 kommt es zur Bildung von Autoantikörpern gegen das freigesetzte Myosin. Insbesondere durch MHC-Moleküleⁱ und mit Hilfe von ICAM-1ⁱⁱ kommt es zur Präsentation von viralen Antigenen auf der Myozyten-Oberfläche. ICAM-1 ist ein Adhäsionsmolekül, es ist der Ligand für ein Integrin namens LFA-1ⁱⁱⁱ, welches ein Rezeptor auf den Leukozyten ist. Durch die Aktivierung dieses LFA-1 kann eine Transmigration in das Gewebe und damit die eigentliche Immunreaktion stattfinden.¹⁰ Therapieansätze im Rahmen einer Immuntherapie mit Zytokinen (Interferon) oder Immunglobulinen setzen an dieser Stelle an (siehe unten).

In der aktuellen Literatur werden die Begriffe akute und chronische Myokarditis zunehmend vermieden, es wird eher von einem aktiven oder fortwährenden Prozeß ausgegangen.¹¹ Bei der aktiven Myokarditis kommt es zur Myozytennekrose, die fortwährende Myokarditis ist vielmehr durch entzündliche Infiltrate gekennzeichnet. In beiden Phasen kann es zu einem Abfall der linksventrikulären Funktion kommen¹², dabei scheint die Viruspersistenz im betroffenen Herzmuskelgewebe ein wichtiger Faktor für die Entwicklung einer Linksherzinsuffizienz oder einer Ausheilung zu sein¹³. Das Endstadium einer Myokarditis kann daher in einer inflammatorischen dilatativen Kardiomyopathie mit entsprechender Linksherzinsuffizienz enden, nach Liu et al. Phase 3 der Erkrankung⁹.

3.3 Histopathologie & Pathophysiologie

Histopathologisch kommt es im Rahmen der viral bedingten Myokarditis zunächst im Rahmen des inflammatorischen Geschehens zu einer reaktiven Ödembildung, also einer Zunahme des extrazellulären Wassers sowie einer Nekrose und Zellschäden nicht ischämischen Ursprungs.¹⁴ Nach den Dallas-Kriterien, die Aretz et al. bereits 1987 aufstellten, stellt die endomyokardiale Biopsie den Goldstandard für die Myokarditisdiagnose dar¹⁵. Es wurden folgende histologische Kriterien und Standards für die Biopsieentnahme und die Diagnose einer Myokarditis aufgestellt: Eine einmalige Biopsie ist oft nicht ausreichend. Es hatte sich gezeigt, daß erst ca. fünf Probenbiopsien eine weitgehende, statistische Sicherheit gewährleisten. Des Weiteren kann auch eine abgeheilte Myokarditis häufig nicht von derjenigen unterschieden werden, deren Entzündung sich noch im Abklingen befindet.

Demzufolge wäre eine weitere Biopsieentnahme zu einem späteren Zeitpunkt und dann mit einer anderen Klassifizierung erforderlich.

Bei der ersten Biopsie müssen folgende Kriterien erfüllt sein, um von einer Myokarditis ausgehen zu können: Nekrose oder Degeneration der Myozyten in Verbindung mit umgebenden inflammatorischen Infiltraten. Ein interstitielles Ödem stellt histopathologisch im Gegensatz zur radiologischen Diagnostik kein Kriterium dar, da es durch den Biopsieaufbereitungsprozess oft nicht von einer Veränderung durch die Präparation unterschieden werden kann. Es findet häufig eine Einbeziehung des umgebenden Epikards statt. Zusätzlich können fibrotische Anteile bei abgeheilten bzw. im Abheilen begriffener Myokarditis beobachtet werden, anderenfalls gilt es die Diagnose zu überdenken bzw. unter Vorbehalt zu stellen.

Hinsichtlich der inflammatorischen Infiltrate wird keine absolute Quantifizierung vorgenommen, vielmehr wird nur qualitativ zwischen „*mild, moderate and severe*“ (schwerwiegend) unterschieden. Die Verteilung kann fokal, konfluierend oder diffus sein und ist damit sehr variabel, was die Notwendigkeit einer größeren Anzahl von Biopsieentnahmen erklärt.

Bei einer sogenannten „*borderline*“ Myokarditis lässt sich die Myozytenschädigung als Folge einer Entzündung nicht mehr in Form inflammatorischer Infiltrate nachweisen. Dies scheint histopathologisch schwer von einer dilatativen Kardiomyopathie anderer Genese abgrenzbar zu sein.

Eine persistierende Myokarditis beinhaltet nach der Dallas-Klassifikation eine fortwährende Schädigung von Myozyten sowie Nekrosen unterschiedlichen Ausmaßes und den Nachweis von inflammatorischen Infiltraten. Dabei zeigen die inflammatorischen Infiltrate eine unterschiedliche Zusammensetzung, vor allem hinsichtlich des variablen Anteils an begleitender Fibrose.

Demgegenüber zeichnet sich histologisch nach den Dallas-Kriterien eine heilende, bzw. abgeheilte Myokarditis durch fehlende Nekrosen und eine geringere Dichte von Infiltraten aus, diese können auch komplett fehlen. Kritiker der Dallas Kriterien¹⁶ bemängeln die Notwendigkeit von multiplen Biopsieentnahmen, welche die

Diagnosestellung trotzdem noch nicht garantiert, die Fehleranfälligkeit der Methode aufgrund der Abhängigkeit vom Entnahmeort der Biopsie bei zumindest im Anfangsstadium oft fokaler Genese und zusätzlich auch die Untersucherabhängigkeit bei der histologischen Analyse der Proben. Als Folge davon sei die Varianz der Diagnosestellung und auch die der Therapiekontrolle sehr hoch. Die fehlende quantitative Berücksichtigung der Viruslast im Myokard stelle einen weiteren Nachteil der rein histologischen Analyse anhand der Dallas-Kriterien dar. Untermauert wird dies durch Ergebnisse, dass z.B. bei bis zu 56% von Patienten mit klinisch suspekter Myokarditis virale Pathogene im Myokardgewebe nachgewiesen konnten¹⁷, ohne dass die Dallas Kriterien erfüllt waren.

Wird die Myokarditis mittels Immuntherapie behandelt, wird eine noch größere Differenz zu den Dallas-Kriterien beobachtet. Patienten, bei denen nach den Dallas-Kriterien eine Myokarditis diagnostiziert und bei Mason et al. mittels Immuntherapie behandelt wurden, zeigten keine Besserung ihrer EF/Herzfunktion im Vergleich zu den Patienten die nur symptomatisch behandelt wurden. Bei diesen Patienten wurde zuvor vor dem Hintergrund anderer Kriterien ebenfalls eine Myokarditis diagnostiziert.¹⁸ Kritiker sehen folglich eine rein histologische Analyse der Probenbiopsie anhand der Dallas Kriterien als überholt an, da v.a. die Viruslast nicht berücksichtigt wird, welche jedoch ihrer Ansicht nach eine bessere Diagnosestellung ermöglicht¹⁹.

In den genannten Studienfällen wurde eine differenziertere Myokarditisdiagnostik im Vergleich zur rein histologischen Diagnostik nach den Dallas Kriterien durchgeführt, überwiegend vor dem Hintergrund einer geplanten Immuntherapie. Nichtsdestotrotz werden die Dallas-Kriterien im klinischen Alltag noch verwendet, da neuere Standards wie die Immunhistochemie und Immunhistologie noch nicht flächendeckend verfügbar sind. Zusätzlich kann mittlerweile auch mittels PCR der Virusnachweis und mittels quantitativer PCR auch die Viruslast aus dem Biopsat bestimmt werden.

3.4 Klinische Symptomatik

Die klinische Präsentation einer Myokarditis kann in sehr unterschiedlichen Verlaufsformen auftreten. Einerseits gibt es häufig Zufallsbefunde bei

asymptomatischen Verläufen²⁰, andererseits sind Patienten mit geringen, kardialen Beschwerden bis hin zu fulminanter Symptomatik bekannt. Die Patienten beklagen häufig retrosternale Schmerzen, Krankheitsgefühl, Arthralgien oder grippale Symptome. Diese Symptome werden irrtümlicherweise häufig für Residuen einer vorangegangenen Infektion oder einer Rekonvaleszenz gehalten. Es können sich Arrhythmien oder (v.a. beim jüngeren Patienten) auch eine akute Herzinsuffizienz manifestieren, Herzversagen aufgrund einer sich entwickelnden inflammatorischen dilatativen Kardiomyopathie bis hin zum letalen Ausgang sind mögliche Folgen²². Ein plötzliches Herzversagen aufgrund von Arrhythmien weist bei jüngeren Patienten im Rahmen einer Myokarditis auf eine Beteiligung des Erregungsleitungssystems hin. Häufig werden supraventrikuläre Tachycardien beobachtet. Des Weiteren zeigen sich in der Echokardiographie lokale Wandbewegungsstörungen im Bereich des erkrankten Myokardgewebes.

Die akute Verlaufsform einer Myokarditis kann klinisch einem akuten Herzinfarkt ähneln, da retrosternale Schmerzen, erhöhte Herzenzyme und infarkttypische EKG-Veränderungen auftreten können. Es sei hier bereits erwähnt, daß sich bildmorphologisch im Herz-MRT unter Anwendung spezieller Sequenzen eine Narbenbildung auf dem Boden einer Myokarditis von der durch einen Myokardinfarkt bedingten oft unterscheiden läßt.²¹ Unter welchen Bedingungen Patienten die Myokarditis überwinden, die in der Mehrzahl der Fälle folgen- und meistens auch symptomlos ausheilt, oder einen Progreß im klinischen Verlauf und eine Viruspersistenz erleiden ist noch nicht abschließend geklärt.

Eine akute Myokarditis heilt meist spontan aus, in der chronifizierten Form kann sie in eine inflammatorische dilatative Kardiomyopathie übergehen, bzw. der klinischen Symptomatik einer Herzinsuffizienz entsprechen.²² Für die Zuordnung der Schwere einer Myokarditis empfiehlt sich die für die Herzinsuffizienz konzipierte NYHA-Klassifikation (*New York Heart Association*). Sie unterteilt sich in vier Schweregrade: I. keine subjektiven Beschwerden, II. Beschwerden bei stärkerer Belastung, III. Beschwerden bei leichter Belastung, IV. Beschwerden in Ruhe.

3.5 Diagnostik

Bis heute gibt es keinen einzelnen klinischen Parameter oder eine einzelne Bildgebungsmodalität, aufgrund derer die Diagnose einer Myokarditis sicher gestellt werden kann. Der Algorithmus der Diagnostik bei Verdachtsdiagnose Myokarditis beinhaltet neben der körperlichen Untersuchung und der Anamnese zunächst eine Labordiagnostik, (auch zur Abgrenzung eines Myokardinfarkts bei akuter Manifestationsform), eine Elektrokardiographie (EKG) sowie eine non-invasive Bildgebung wie die Echokardiographie oder die kardiale Magnetresonanztomographie. Je nach Verlauf wird auch eine myokardiale Biopsie durchgeführt.

Laborparameter.

Zunächst werden Troponin T, Troponin I, Creatinkinase und u.U. IgM gegen Parvovirus, Coxsackievirus, Cytomegalievirus, Hämophilus influenza, Herpesvirus (HHV-6) und Epstein-Barr-Virus bestimmt. Troponin ist der wichtigste Marker für geschädigtes Herzmuskelgewebe jedoch relativ unspezifisch. Erhöhte Troponinwerte finden sich auch bei anderen Erkrankungen wie z.B. dem akuten Koronarsyndrom, verschiedenen Kardiomyopathien, einer traumatischen Herzquetschung, einer Aortendissektion oder der kardialen Amyloidose, des weiteren auch bei Erkrankungen nicht kardialer Genese wie z.B. der Lungenarterienembolie, Sepsis oder beim Nierenversagen²³.

Elektrokardiographie.

ST-Strecken- und T-Wellen-Veränderungen finden sich typischerweise im Verlauf einer akuten Myokarditis, sind meist jedoch nur vorübergehend detektierbar. Weitere Veränderungen sind atriale und ventrikuläre Arrhythmien, AV- und Schenkelblöcke sowie Repolarisationsstörungen²⁴, am häufigsten zeigen sich Erregungsrückbildungen (ST-Streckensenkung, Abflachung / Negativierung der T-Welle), Erregungsausbreitungsstörungen (AV-Blocks) und Erregungsbildungsstörungen (supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen). Der Akute Myokardinfarkt läßt sich differentialdiagnostisch mit Hilfe des EKGs schwer von der Myokarditis unterscheiden.²⁵

Echokardiographie.

Die Echokardiographie zeigt zwar eine niedrige Spezifität für die Diagnosestellung dieser Erkrankung, ist jedoch ubiquitär vorhanden und wird daher häufig angewendet. Klassische Befunde sind regionale oder globale Dysfunktionen des linken Ventrikels²⁶. Das interstitielle Ödem bei einer Myokarditis kann bei entsprechender Ausprägung indirekt in Form einer Verdickung der linksventrikulären Wand, welche sich mit Hilfe der Echokardiographie quantifizieren läßt²⁷ identifiziert werden. Funktionell lassen sich oft nur unspezifische Veränderungen wie eine verminderte Ejektionsfraktion, eine Erhöhung der enddiastolischen & endsystolischen Volumina oder diskrete Veränderungen wie lokale Wandbewegungsstörungen beobachten. Ein weiterer grundsätzlicher Nachteil der Methode ist jedoch die Untersucherabhängigkeit, eine fehlende genaue Reproduzierbarkeit des Befundes und oft eine eingeschränkte Beurteilbarkeit z.B. des rechten Ventrikels aufgrund eines eingeschränkten Schallfensters. Dabei stellt die rechtsventrikuläre Funktion einen unabhängigen Vorhersageparameter für den Krankheitsverlauf dar²⁸. Neuere Entwicklungen in der Echokardiographie, die eventuell helfen können die Methode und die erhobenen Parameter besser zu objektivieren, wie der Gewebedoppler und die dreidimensionale Echokardiographie haben sich noch nicht flächendeckend durchgesetzt²⁹.

Endomyokardbiopsie (EMB).

Der Goldstandard für den Nachweis einer floriden Myokarditis ist die „akute“, endomyokardiale Biopsieentnahme. Da sich eine Myokarditis anfangs meist als fokaler Prozeß manifestiert und bei üblicherweise meist rechtsventrikulärer oder septaler Biopsie der Befund verfehlt werden kann, sind häufige falsch-negative Befunde auch eine Limitation dieser Methode^{30,31}. Mittlerweile wird neben einer rein histologischen Beurteilung nach den Dallas-Kriterien auch eine immunhistologische und immunhistochemische Aufarbeitung der Biopsien durchgeführt. Hinzu kommen ggf. die Bestimmung von Zelladhäsionsmolekülen wie ICAM-1, bzw. HLA-Antigenen sowie der Virusnachweis mittels der Polymerase Chain Reaction (PCR), mit der in Form der quantitativen PCR auch die Viruslast bestimmt werden kann, und die der Lymphozytendichte in der Probebiopsie⁸.

Kardiale MRT.

Mit der MRT des Herzens (CMR) kann man differentialdiagnostisch zwischen einem Akutem Koronarsyndrom und der akuten Verlaufsform einer Myokarditis unterscheiden³². Auch bei einem Infarkt kommt ein Entzündungsareal zur Darstellung³³. Die Myokarditis zeigt oft innerhalb der ersten zwei Wochen bildmorphologisch eine fokale Signalanreicherung bei Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel, im Anschluß findet sich eine Dissemination mit erhöhtem globalen relativen Enhancement^{34*35}. Hinsichtlich der Sequenzen und Möglichkeiten sowie der Aussagekraft der Herz-MRT-Untersuchung verweise ich auf das Kapitel MRT-Grundlagen.

Zur allgemeinen Erfassung der Herzleistung werden im CMR die üblichen (meist aus der Echokardiographie bekannten) Leistungs- und Funktionsparameter verwendet: die LV-EF - Ejektionsfraktion des linken Ventrikels, LV-Volumina wie das LV-ESV – das endsystolische Volumen und das LV-EDV, das enddiastolische Volumen. Hinzu kommt die Beurteilung von etwaigen lokalen Wandbewegungsstörungen anhand von Cine-Sequenzen, dabei lassen sich regionale oder globale Wandbewegungsstörungen beurteilen. CMR-spezifische Parameter wie z.B. die Ermittlung der Muskelmasse und die Ödembildung sind gesondert im Kapitel 5 ausgeführt.

Andere Verfahren:

Je nach klinischer Präsentation und Verdachtsdiagnose, werden bei akutem Geschehen neben einem Röntgen-Thorax, zusätzlich eine konventionelle Angiographie der Koronarien oder eine kardiale Computertomographie (CT) des Herzens zum Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung durchgeführt. Die Koronarangiographie stellt ein invasives Verfahren dar, das zur Abklärung von Infarktgeschehen, etwaigen vaskulären Stenosen und Druckverhältnissen immer noch den Goldstandard darstellt. Im Hinblick auf die Vitalität des Myokards bietet sie jedoch keine ausreichenden Erkenntnisse. Auch in der CT lassen sich typische Veränderungen bei einer Myokarditis nachweisen³⁶, u.a. aufgrund der Strahlenbelastung wird jedoch die CMR bevorzugt. Nuklearmedizinische Untersuchungen spielen heute als Standardverfahren zur Diagnose einer Myokarditis keine tragende Rolle mehr. In der Literatur wurden in den letzten beiden Dekaden z.B. die Herzsintigraphie mit ¹¹¹Indium-Antimyosin-Antikörpern als Tracer beschrieben³⁷⁺¹³; es hat sich aber in der Praxis nicht durchgesetzt.

3.6 Therapie

Die allgemeinen therapeutischen Maßnahmen bei einer Myokarditis entsprechen hauptsächlich einer symptomatischen Behandlung. Zunächst wird eine Entlastung des Herzens in Form einer Herzinsuffizienztherapie durchgeführt. Je nach Schwere der klinischen Präsentation werden Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Ca⁺-Antagonisten oder Digitalis mit oder ohne Diuretika eingesetzt. Je nach Genese der Myokarditis (z.B. Chagas-Myokarditis) kann ggf. direkt eine kausale Therapie eingeleitet werden. Bei viral bedingten Myokarditiden sind hochdosierte Immunglobuline, bzw. die Immunadsorption von Autoantikörpern oder T-Zelldepletion neuere Therapieansätze.³⁸ Mit Hilfe von Interferonen / Zytokinen wird eine „direktere“ Therapie angestrebt – siehe unten.

Ein *monitoring* der möglichen Arrhythmien wird empfohlen, eine Sauerstoffgabe kann notwendig sein. Herztransplantationen bei fulminanten Verläufen der Myokarditis mit drohendem akutem Herzversagen werden nur selten erwogen, da der Krankheitsprozeß bei diesen Patienten nach allgemeiner & medikamentöser Therapie meist spontan abheilt.³⁹ Immunmodulatorische Therapien werden häufiger bei chronischen Verläufen in Betracht gezogen.

3.6.1 Interferon-Therapie:

Interferon als Zytokin zeigt einen virostatistischen Effekt, zu dem wird die Verbreitung des Virusgenoms behindert und die Bekämpfung desselben vereinfacht. Kühl et al.⁴⁰ demonstrierten, daß insbesondere Patienten mit einer Viruspersistenz und schwerwiegenderer Verschlechterung der kardialen Leistung von der IFN-Therapie profitierten. Diese Patienten zeigten mittels PCR-Nachweis eine Persistenz von Virusgenom in ihrem Myokard. Interferon [Beneferon] wurde 24 Wochen lang subkutan appliziert. In der ersten Woche wurden dreimal 2×10^6 U, in der zweiten Woche 12×10^6 U und in der dritten Woche 18×10^6 U verabreicht. Dabei zeigten v.a. Patienten mit einer eingangs schlechteren Herzleistung (*global dysfunction*), z.B. hinsichtlich der Ejektionsfraktion (EF), ein besseres Ansprechen auf die Therapie, als Patienten deren Krankheitsverlauf von Beginn an weniger fulminant verlaufen war (*regional dysfunction*). Nach sechs Monaten verbesserten sich die Herzparameter: LV-EDV und LV-ESV sanken, das LV-EF stieg deutlich an. Bis zu 68% der Patienten konnten sich um eine Gruppierung in der NYHA-Klassifikation verbessern.

Pauschinger et al.⁴¹ führten vor, daß mit Hilfe von β -Interferon auch bei postmyokarditischer, dilatativer Kardiomyopathie [DCM] ein viel versprechendes Ergebnis zu erzielen ist. Auch hier erwirkte Interferon als quasi kausales Therapeutikum die Elimination des Virus.

Kühl et al. zeigten in einer späteren Publikation⁴², daß vor allem Parvovirus B19 und Herpesvirus Typ 6 im Herzmuskelgewebe häufiger persistierten, wenn keine immunmodulatorische Therapie erfolgte, so kam es ausgehend von einer Myokarditis eher zu einer DCM. Dies ging einher mit einem schlechteren klinischen Verlauf und schlechteren hämodynamischen Parametern. Inflammatorische Lymphozyten wurden häufiger und in größerer Anzahl bei den Patienten detektiert, welche folglich auch eine größere Viruspersistenz entwickelten. Die Ausräumung von Virusgenom führte zu einer signifikanten Besserung der LV-EF (ca. 50% zu 58%). Es konnte also je nach Viruslast entweder eine spontane Besserung oder eine zunehmende Verschlechterung der Herzleistung je nach Viruslast beobachtet werden. Auch hier zeigten Patienten, die zuvor eine EF von < 45% aufwiesen, eher eine deutlichere Besserung, als Patienten die eingangs eine nur geringgradige Verschlechterung ihrer EF aufwiesen.

Virale Pathogene haben einen zellschädigenden Effekt, weil sie durch Proteinsynthese Signalwege aktivieren, die wiederum Zytokine freisetzen. Diese Zytokine führen zu einer Veränderung der kardialen, extrazellulären Matrix und damit zur Inflammation.

Wesseley et al.⁴³ konstatierten bereits 1998, daß eine Viruspersistenz und eine geringgradige Virusreplikation für eine Chronifizierung der Entzündung mit Strukturveränderungen des Myokards ausreichen. Demzufolge gilt es in der Diagnostik neben den Dallas-Kriterien den Virus oder die Viruspersistenz nachzuweisen.

4. MRT-Grundlagen

4.1 Einleitung

Die Herzdiagnostik mittels Magnetresonanztomographie bietet im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren vielfältige Vorteile: Sie ist non-invasiv, nicht strahlenbelastend und vor allem frei in der Wahl der Schichtpositionierung. Das Herz wird bei der kernspintomographischen Untersuchung in seiner ganzen Morphologie und Funktion erfaßt. Es kann v.a. besser als bei anderen Modalitäten eine Gewebscharakterisierung erfolgen. Die in der Fragestellung dieser Arbeit entscheidenden Parameter bezüglich der Funktionalität der Herzleistung, des Verteilungsmusters der Defekte, der Inflammation und der Vitalität des Myokards sind dabei die entscheidenden diagnostischen Kriterien hinsichtlich einer Myokarditis¹³.

Es hat sich gezeigt, daß myokardiale Entzündungsformen zu einem Funktionsverlust der Herzleistung führen. Dies kommt in Form von vergrößerten Ventrikeln, erhöhten endsystolischen und enddiastolischen Volumina, einer verminderten Ejektionsfraktion und Insuffizienzen der AV-Klappen zur Darstellung.⁴⁴ Hinzu kommt, daß mit Hilfe der MRT durch die morphologische Analyse des Myokards eine Abgrenzung zu anderen das Myokard betreffende Krankheiten möglich ist.⁴⁵ Die MRT des Herzens zur Untersuchung dieser Fragestellungen etabliert sich zunehmend im klinischen Alltag⁴⁶.

4.2 Physikalische Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie beruht auf dem Merkmal der Eigenrotation von Spins. Spins beschreiben die Eigenschaft der Protonen, sich aufgrund ihres Dipolmoments um ihre eigene Achse zu drehen (Eigenschaft eines Atoms in vierter Ordnung). Dabei rotieren die Spins in alle räumlich möglichen Richtungen. Jeder einzelne Spin stellt demzufolge einen Vektor dar. Die Spins richten sich bei Anlage eines äußeren Magnetfeldes parallel oder anti-parallel zur Achse dieses äußeren Magnetfeldes aus, dadurch erfahren sie ein energiehöheres oder –niedrigeres Niveau.

Ohne äußere Einflussnahme befindet sich die Gesamtheit aller Spins eines Körpers in einem magnetischen Gleichgewicht, d.h. in der Summe beträgt das magnetische

Summationspotential fast gleich null. In diesem "Summations-" Zustand finden sich ein wenig mehr parallel ausgerichtete, als antiparallel ausgerichtete Spins wieder, dieser Unterschied macht die meßbare Längsmagnetisierung des Magnetfeldes aus. Dieser bildet nach Anregung durch einen geeigneten Hochfrequenzimpulses die Grundlage für das MR-Signal und trägt somit später zur Generierung des MR-Bildes bei.⁴⁷ Protonen sind eine rotierende Masse und besitzen somit einen Drehimpuls, gleichzeitig sind sie eine rotierende elektrische Ladung und bilden somit ein magnetisches Moment.

Der Magnetresonanztomograph schafft ein äußeres Magnetfeld von meist 0,2 bis 3,0 Tesla. Dieses Magnetfeld bewirkt eine längsgerichtete Orientierung der Spins entlang der sog. Z-Ebene (entspricht der Bz-Achse). Durch das Einwirken von Hochfrequenz-Impulsen werden die Spins angeregt, sie bewirken eine Rotation der ausgerichteten Spins außerhalb der Längsmagnetisierung. Meist beträgt der Impuls 90° Grad, so daß die Spins mit einem 90°-Winkel aus der Bz-Achse, bzw. der Längsmagnetisierung umklappen und nun in der XY-Ebene rotieren. Die Spins beginnen nun in Form einer sog. Präzessionsbewegung (entspricht einer Ausweichbewegung) zu rotieren, um sich wieder entlang der Längsmagnetisierung auszurichten. Diese Präzession erfolgt bei einem äußeren Magnetfeld mit einer bestimmten, der sog. Larmorfrequenz, diese ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes. Die HF-Impulse sind Radiofrequenzimpulse, d.h. Energie wird in Form von elektromagnetischen Wellen auf das Untersuchungsobjekt mit der bekannten Larmorfrequenz eingebracht. Die Spins kippen durch den Impuls aus der Längsmagnetisierung in die XY-Ebene; das System ist somit angeregt. Die Spins fangen in der XY-Ebene (entspricht der transversalen Magnetisierung) wieder an um die Bz-Achse zu präzedieren, dabei wirkt die Bewegung in der transversalen Ebene wie ein elektrischer Generator und induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung, deren Frequenz ist weiterhin gleich der Larmorfrequenz: das MR-Signal.⁵⁰ Das MR-Signal (als Basis für das MR-Bild) entsteht bei der Rückkehr der kreisenden Spins aus der transversalen Magnetisierung in die Längsmagnetisierung.

Das MR-Signal wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst, die unter anderem zum Kontrast des Bildes, zum sog. Signal-zu-Rausch-Verhältnis und anderen MR-Bild-Charakteristika beitragen. In der Herz-MRT kommen spezielle Sequenzen zum

Einsatz, da hier im besonderen Fall auch mit sog. Cine-Sequenzen gearbeitet wird. Zudem müssen etwaige Bewegungsartefakte durch Atmung und Herztätigkeit berücksichtigt werden.

Relaxation.

Die Relaxation findet in verschiedener Weise statt und beschreibt Vorgänge, die zur Abnahme der transversalen Magnetisierung und damit zur Abnahme des MR-Signals beitragen, da die Spins in ihre Ausgangslage entlang der Längsmagnetisierung zurück tendieren.

Die longitudinale Relaxation oder T1-Relaxation ist verbunden mit einer Energieabgabe der Spins an die Umwelt (bzw. das Protonengitter), dabei ist die Geschwindigkeit dieser Zeitkonstanten T1 mit der Stärke des äußeren Magnetfelds und der inneren Bewegung der Moleküle gekoppelt. Die T1-Relaxation wird deswegen auch Spin-Gitter-Wechselwirkung genannt.

Die transversale Relaxation oder T2-Relaxation muß noch einmal in zwei Formen unterteilt werden. Direkt nach dem HF-Impuls präzedieren alle Spins gleich schnell in der XY-Ebene, sog. Phasenkohärenz. Der Verlust dieses Zustands, die Dephasierung, geht ohne Energieabgabe der Spins an die Umwelt einher, vielmehr tauschen die Spins die Energie untereinander aus, es besteht eine Wechselwirkung dieser Dipole. Zum einen erfolgt die T2-Relaxation durch die sog. Spin-Spin-Wechselwirkung, d.h. die Spins verändern als kleine Magnete ihr Magnetfeld ständig untereinander und präzedieren demzufolge manchmal schneller und manchmal langsamer. Zum anderen erfolgt der Verlust des MR-Signals durch konstante und statische Inhomogenitäten des äußeren Magnetfelds, also z.B. in Form des Körpers der zu untersuchenden Person. Letztere sog. T2*-Relaxation ist schneller als die erste Variante und ihr kann durch bestimmte Meßtechniken entgegengewirkt werden.

Bildkontrast.

Die Überlegenheit der Kernspintomographie gegenüber der Computertomographie besteht in der größeren Kontrastauflösung von Weichteilgewebe, drei Parameter bestimmen dabei den Bildkontrast. Je nach Gewebe und Fragestellung werden diese Parameter unterschiedlich betont. Anhand von HF-Impulsen, also unterschiedlicher Anregung von Geweben lassen sich die unterschiedlichen T1- und T2-Relaxationen ausnutzen. Zudem ist auch die Protonendichte eines Gewebes von entscheidender

Bedeutung.

Für ein MR-Bild muß eine Schicht mehrmals angeregt und gemessen werden. Dabei macht man sich die sog. Repetitionszeit / TR (\approx *time of repetition*), die Zeitspanne zwischen den aufeinander folgenden Anregungen derselben Schicht, und die Echozeit / TE (\approx *time of echo*), der Zeitspanne zwischen Dephasierung und Messung des MR-Signals, zunutze.

Die TR beeinflusst entscheidend die T1-Wichtung (Erholung der Spins) eines Bildes. Je länger die TR gewählt wird, desto größer die Erholung und damit die Längsmagnetisierung, folglich desto größer das Signal vor der nächsten Anregung. Für eine T1-gewichtete Aufnahme wählt man eine kurze TR [$< 600\text{ms}$], da Gewebe mit einer schnellen T1-Relaxation nach erneuter Anregung ein hohes Signal zeigen. Es entsteht ein Kontrast zum Gewebe mit längerer T1-Relaxation. Dies wäre nicht der Fall, wenn das TR lang gewählt würde, da in diesem Fall Gewebe mit kurzem und langem TR gleichzeitig relaxiert und ähnlich viel Signal abgeben würde. Es entstünde kein ausreichender Gewebekontrast. Für T1-gewichtete Aufnahmen ist folglich eine kurze TR nötig, in welcher sich das Gewebe mit kurzer T1 signalintensiv, also hell, manifestiert. Die T1-Relaxationszeit des Myokardgewebes beträgt ca. 800ms ⁴⁶.

Die TE bestimmt die T2-Wichtung, sie wird eher lang gewählt [$>60\text{ms}$], weil Gewebe mit langer T2-Relaxation noch viel Signalintensität aufweisen, während sich Gewebe mit kurzer T2-Relaxation bereits dunkel, bzw. hypointens darstellen. Bei zu kurzer TE [$<30\text{ms}$] sind die Signalintensitätsunterschiede noch zu klein, als daß dort ein Kontrast auszumachen wäre. Bei T2-gewichteten Aufnahmen führt also eine lange TE zur hellen (signalintensiven) Darstellung des Gewebes mit langer T2-Relaxation. Für Herz-MRT-Verfahren sind Echozeiten von $40\text{-}120\text{ms}$ typisch.⁴⁸

Bei manchen Fragestellungen ist eine sogenannte Sättigung des Gewebes, also ein Mangel von MR-Signal von bestimmten Gewebeabschnitten, nötig. Dies erhält man durch eine mehrmalige Anregung der Schicht mit sehr kurzer TR, dies bewirkt einen Mangel an Längsmagnetisierung.

Will man kurze TR-Abstände benutzen, aber die Sättigung umgehen, so muß der Pulswinkel / *flip angle* kleiner als die üblichen 90° gewählt werden, z. B. 30° . Dann wird der Signalverlust dadurch kompensiert, daß bei einem 30° -Impuls zumindest einige Spins in der Längsmagnetisierung verbleiben, die dann bei der darauf

folgenden Anregung ein abgeschwächtes Signal erzeugen können. Dabei gilt, je kürzer die TR, desto kleiner muß der Impulswinkel gewählt werden, da sonst die Sättigung zu groß wird⁴⁸. Bei schnellen Gradientenechosequenzen (siehe unten) ist der Bildkontrast meist zu gering, weil eine kurze TR zur gleichmäßigen Sättigung des Gewebes führt, dem kann durch eine Vorsättigung / *presaturation* in Form eines 90°- oder 180°-Impuls entgegengewirkt werden. Zum Bildkontrast trägt außerdem der sog. Magnetisierungstransfer / MTC (\approx *magnetization transfer contrast*) bei, dieser berücksichtigt das unterschiedliche Verhalten von freien und gebundenen Protonen. Gebundene Protonen, z.B. in Eiweißmolekülen, können auch durch die HF-Impulse angeregt werden, jedoch weisen sie eine andere Larmorfrequenz vor, als die Wasserstoffprotonen⁴⁸. Sie werden in ihrer Magnetisierung zwar auch gesättigt, aber hier überträgt sich die Sättigung auf umliegende freie Protonen, dies führt zu einem Signalabfall.

Schichtwahl und Ortskodierung.

Für eine eindeutige Zuordnung der Signale, wird das Magnetfeld während der Messung nacheinander durch drei orthogonal zueinander stehende Gradientenfelder überlagert. Ein Gradient ist ein Anstieg, bzw. eine Abnahme der Magnetflußdichte pro Längeneinheit, im MR-Tomographen sind es Magnetfelder, die das Hauptmagnetfeld überlagern. Sie werden durch den HF-Impuls an-, bzw. abgestellt. Die Z-Richtung entspricht immer der Grundrichtung des Magnetfelds und charakterisiert die Dichte der Akquisitionsschicht. Es erfolgt dabei die selektive Anregung einer Schicht, also der Spins, da die Resonanzbedingung durch die jeweilige Larmorfrequenz definiert ist (proportional zur Magnetfeldstärke). Der Gradient wird über diese Richtung dabei von Magnetspulen (\approx Gradientenspulen) an Kopf- und Fußende evoziert. Jede Schicht besitzt somit ihre eigene Frequenz. Dabei ist die Schichtdicke von der Gradientenstärke abhängig. Zur Erzeugung von dünnen Schichten werden stärkere Gradienten eingesetzt. Die Schichtposition wird durch das Gefälle des Schichtgradienten beeinflusst.

Zur Ortskodierung behilft man sich der X- und Y-Richtung, wieder mit Hilfe von

Gradientenspulen.

Die Y-Richtung entspricht der Länge der Akquisitionsschicht, sie wird mit Hilfe eines Phasengradienten bemessen. Es entsteht eine Phasenverschiebung entlang dieser

Richtung, da die Larmorfrequenz im oberen Bereich des Gradienten etwas höher ist als unten, d.h. die Spins erleben je nach Lage einen Phasenvorsprung oder sie präzedieren unten etwas langsamer. Auch wenn der Gradient nicht mehr gegeben ist, so bleibt die Phasenverschiebung bestehen. Die Spins sind also durch eine ansteigende Phase entlang der Y-Richtung gekennzeichnet.

Die X-Richtung entspricht der Breite der Akquisitionsschicht, sie wird durch die Frequenzcodierung festgelegt. Der Frequenzgradient führt zu einer Zunahme des Magnetfelds in X-Ebene, dem folgend verhalten sich die Larmorfrequenzen, d.h. die Spins präzedieren je nach der Resonanzfrequenz langsamer oder schneller.

Durch Frequenz [X] und Phase [Y] ist jeder Voxel (\approx Volumenelement der Matrix) eindeutig charakterisiert und kann zugeordnet werden.

Durch dreidimensionale Fourier-Transformationen (3D-FT), die die Frequenzanalyse, die Phasenaufteilung und Schichtzuordnung ermöglichen, wird ein lückenloser Datensatz erstellt. Der sog. K-Raum wird von diesem Datensatz gefüllt. Er entspricht der graphischen Matrix von diesen digitalen MR-Daten, welche schließlich das MR-Bild, bzw. dessen Grundlage repräsentieren. Die Zahl der Meßwiederholungen und die Matrixgröße bestimmen die Kontrast- und Ortsauflösung.

Signal zu Rausch-Verhältnis / SNR.

Das MR-Signal kann durch Bildrauschen gestört werden. Bildrauschen entsteht durch thermische Effekte der Spulen, Inhomogenitäten des Magnetfeldes, Körper-/Atembewegungen des Patienten, etc. Die Wechselwirkung zwischen MR-Signal und der Stärke des Rauschens ist das Signal zu Rausch-Verhältnis, bzw. SNR (\approx *signal to noise ratio*). Das beste MR-Bild erzielt man folglich mit einer hohen SNR. Das SNR wird von verschiedenen Parametern beeinflusst, unter anderem der Schichtdicke und Bandbreite, dem FOV (\approx *field of view*) und der Matrix, der Anzahl der Messungen, der Magnetfeldstärke und der Wahl der verwendeten Spulen.

Dünne Schichten sind beispielsweise für eine gute Bildauflösung hilfreich, gleichzeitig zeigen sie aber mehr Bildrauschen, dies kann durch mehrmaliges Messen vermindert werden. Die Bandbreite ist das Spektrum der Spinfrequenzen, welches der MR-Tomograph bei der Frequenzcodierung erfaßt. Hohe Bandbreiten vermindern das SNR, weil insgesamt mehr Rauschen einbezogen wird. Der Zwischenschichtabstand ist der Abstand zwischen zwei gemessenen Schichten. Dieser ist z.B. nötig bei 180°-Impulsen von sog. Spinecho-Sequenzen. Da die

Anregung einer Schicht hier in ihrer „Ausbreitung“ nicht genau rechteckig verläuft, sondern benachbarte Schichten überlappend mit angeregt werden, führt dies durch Sättigungseffekte zu einer Abnahme der SNR, zum sog. *cross talk*. Um der partiellen Sättigung entgegen zu wirken sind auch Mehrschichtaufnahmen möglich (s.u.). Gradientenechosequenzen benötigen keinen 180° (Refokussierungs-) Impuls, folglich kann bei ihnen die Akquisition ohne Zwischenschichtabstände erfolgen, da ohne überlappende Anregung fortlaufende Schichten möglich sind.

Das *field of view* (FOV) ist die Größe des gewählten Bildausschnittes, es bestimmt also die Pixelgröße. Je kleiner das FOV, desto besser die räumliche Auflösung, aber desto geringer das SNR. Ein kleineres FOV bedeutet folglich auch eine Verkleinerung der Pixelgröße, sofern die Matrixgröße konstant bleibt. Umgekehrt resultiert eine Matrix mit mehr Pixel bei einem konstanten FOV in einer besseren Ortsauflösung. Aber: je kleiner das Voxel (3D-Element des Pixel), desto geringer das SNR. MR-Aufnahmen mit einer hohen räumlichen Auflösung und die Verminderung der Untersuchungszeit sind erwünscht, dies ist durch Reduktion des FOV in Phasenrichtung (Y-Richtung) möglich. Dieses „gestutzte“ rechteckige FOV (\approx *rectangular* FOV) ist möglich, da die örtliche Auflösung der Matrix durch die Frequenzrichtung bestimmt wird. Die Verminderung des FOV in Phasenrichtung führt jedoch auch zu einem leichten Abfall des SNR. Neben der Akquisition mit *rectangular* FOV trägt auch eine unvollständige Abtastung des K-Raumes zur Reduktion der Bildaufnahmezeit bei. Dies ist durch die sog. Partial-Fourier-Technik, bzw. das *fractional*-Echo möglich. Dies sind Verfahren, die dabei durch rechnerische Interpolation die Hälfte des K-Raumes ausfüllen und so eine Halbierung des Messzeit ermöglichen, da nur die Hälfte der Daten gemessen und diese dann rechnerisch „verdoppelt“ werden, dies führt jedoch auch zu einer Verminderung des SNR.

Bei höheren Magnetfeldstärken wird die longitudinale Magnetisierung größer, gleichzeitig steigt das SNR, da sich mehr Protonen entlang der Hauptachse ausrichten.

Durch die Wahl der Spulen läßt sich das SNR ebenso erhöhen. Dabei gilt, daß das Signal umso stärker ist, je näher die Spule dem zu untersuchenden Objekt ist, vgl. intrakavitäre, phased-array-Spulen.

Basis-Puls-Sequenzen.

Eine MR-Sequenz setzt sich aus wiederholter Anregung, Phasencodierung, Echoerzeugung und der tatsächlichen Messung zusammen. Entscheidend für die folgenden Sequenzen ist die Echozeit. Sie muß verstreichen, damit nach einer Anregung die Messung erfolgen kann. Die Erzeugung des Echos dauert unterschiedlich lange mit Hilfe des Echoimpulses. Vor der Messung muß die Dephasierung der Spins durch eine Rephasierung aufgefangen werden, damit das Signal wiederhergestellt ist.

Spin-Echo-Sequenzen (\approx SE-Sequenzen) nutzen verschiedene Impulse um dem Einfluß von Magnetfeldinhomogenitäten und damit den Auswirkungen der Dephasierung entgegenzuwirken; die Signalabnahme wird durch den T_2^* -Effekt aufgefangen. Der Einfluß von Spin-Spin-Wirkungen kann mit diesem Verfahren nicht ausgeglichen werden. Der Vorteil der SE-Sequenzen liegt in der Unempfindlichkeit gegenüber statischen Feldinhomogenitäten, dies bedingt eine gute Bildqualität. Der Nachteil besteht in einer großen Empfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten. Wegen der langen Echozeit bei SE-Sequenzen stellen sich Blutgefäße ohne Signal dar, d.h. sie sind schwarz, dies ist dem sog. *flow void*-Effekt geschuldet. Fließt das Blut sehr langsam oder ist ein Thrombus vorhanden, so ist Signal vorhanden.

Mehrschichtaufnahmen / *multislice imaging* können die Zeit der Bildakquisition drastisch verkürzen, dabei macht man sich die langen TR-Zeiten zunutze, während derer mehrere Schichten gleichzeitig angeregt und gemessen werden. Da bei der Anregung von Schichten auch Protonen außerhalb dieser Schicht erfaßt werden, muß eine Signalverminderung in Kauf genommen werden.

Inversion Recovery Sequenzen (\approx IR-Sequenzen) sind insbesondere für Gewebe mit unterschiedlichen T_1 -Zeiten nützlich, da die Veränderung der sog. Inversionszeit (\approx TI) den Bildkontrast von T_1 -Wichtungen verändert, also das Signal von Gewebe mit kurzen oder langem T_1 Relaxationszeiten unterschiedlich dargestellt wird. Die TI liegt zwischen dem 180° - und 90° -Impuls, welche hier eingebracht werden um einerseits die Längsmagnetisierung umzukehren und andererseits dann die transversale Magnetisierung zu evozieren. Sie entspricht somit der T_1 -Relaxation der invertierten Längsmagnetisierung über die transversale Ebene zurück in die ursprüngliche (nicht-invertierte) Längsmagnetisierung. Dieses Verfahren macht man sich auch bei fettsupprimierten Bildern zunutze.

STIR-Sequenzen (*short time of inversion recovery*) arbeiten mit einer sehr kurzen TI,

dadurch ist so gut wie keine T1-Relaxation mehr gegeben, da alle Spins zurück in longitudinaler Position sind. Diese Technik wird auch zur Fettsuppression, bzw. zur Unterdrückung anderer Gewebe verwendet und eignet sich im Falle einer starken T2-Wichtung für die myokardiale Ödemdarstellung.

Gradientenechosequenzen (GRE-Sequenzen) benötigen keine HF-Impulse zur Erzeugung von Echos, deswegen ist die TR sehr kurz und dadurch die Bildaufnahmezeit gering. Hier wird mit Hilfe von Gradientenspulen der Frequenzcodiergradient in seiner Polarität verändert, so daß eine Rephasierung des Spins stattfindet und damit ein Signal entsteht. Der weitere Vorteil liegt in der geringen Anfälligkeit für Bewegungsartefakte, jedoch ist aufgrund der kurzen TR das SNR vermindert und die Magnetfeldinhomogenitäten werden mangels Impuls nicht ausgeglichen. Das Signal zerfällt mit T2*, dies kann durch Veränderung der TE beeinflusst werden. Für eine optimale T1-Wichtung bei GRE-Sequenzen ist TE sehr kurz zu wählen, da dies den T2*-Effekt reduziert. Bei Geweben mit kurzer T2-Zeit werden gleichzeitig die TE und die TR verlängert, da so der T1-Effekt verringert ist.

3D Spoiled GRE-Sequenzen (\approx SPGR/ FLASH) ermöglichen die Aufnahme von Dünnschicht-Datensätzen ohne Zwischenabstand, das „überlappende“ Signal der vorherigen Anregung wird mittels Dephasierung der Spins, welche wegen der sehr kurzen TR noch Signal abgeben, zerstört. Dieses Löschen des verbliebenen Signals der ersten Anregung hat Einfluß auf das Kontrastverhalten dieser Sequenzen. Die Einstellung des *flip angle* zeigt durch großen Winkel einen verstärkten T1-Effekt, bei kleinem Winkel resultieren protonengewichtete Bilder. Für die Herzbildgebung sind sog. SSFP-GRE-Sequenzen (*steady state free precession*) wichtig (\approx trueFISP- (Siemens), balancedFFE- (Philips) oder FIESTA- (General Electric)-Sequenzen). Bei ihnen wird die Phasenkohärenz in der transversalen Magnetisierung von TR zu TR aufrechterhalten, d.h. sie trägt zu mehreren Echos bei und es können folglich mehr Messungen durchgeführt werden. Diese SSFP-Sequenzen sind auch für die Echtzeitbildgebung des Herzens nützlich⁴⁸, da sie sehr kurze Aufnahmezeiten benötigen und in ihrem Kontrastverhalten eine einfachere Abgrenzung zwischen Myokard und Blut unterstützen.

Multi-Echo-Sequenzen sind ultraschnelle Sequenzen. Mehrfache Echos bedeuten mehr Signal und damit mehr Bildinformation. SE-Sequenzen erzielen das durch weitere 180°-Impulse, während GRE-Sequenzen die Polarität des Frequenzcodiergradienten erneut umkehren. Das zweite Echo nach dem zweiten

Impuls bei den SE-Sequenzen ist länger und hat damit eine stärkere T2-Wichtung. Man könnte sagen, je länger das Echo, desto mehr T2 Relaxation. Für die Herzbildgebung ist dies eine wichtige Eigenschaft (s.u.).

Weitere Möglichkeiten zur Reduktion der Meßzeiten:

Schnelle Pulssequenzen.

Schnelle Messungen reduzieren nicht nur Artefakte durch Bewegung und Atmung, sondern sie ermöglichen v.a. dynamische Untersuchungen. Mit Hilfe von ultraschnellen Gradientenechosequenzen, der Akquisition mehrerer Echos mit unterschiedlichen Phasencodierungen innerhalb einer Anregung und der unvollständigen Abtastung des K-Raumes minimiert sich die Bildaufnahmezeit drastisch.

Fast-/Turbo-Spinechosequenzen (FSE-Sequenzen) sind schneller, da pro TR mehrere Impulse appliziert werden und gleichzeitig zwischen den Echos der Phasencodiergradient kurz eingeschaltet wird, d.h. pro Anregung sind mehrere Messungen möglich. Im Gegensatz zu den Multiecho-Aufnahmen mit mehreren Anregungen werden hier in einer Anregung durch die unterschiedlichen Phasencodierungen mehrere Messungen durchgeführt. Die Serie von Echos wird Echozug genannt und benutzt eine TR von 4000ms, anstatt 2000-2500ms wie sonst bei Spinecho-Sequenzen. Verlängert man neben der TR auch die TE, so lassen sich auch T2- und protonen-gewichtete Aufnahmen generieren.

SSFSE (single shot fast spin echo) und HASTE (half Fourier acquisition single shot fast spin echo) sind sehr schnelle Sequenzen mit Meßzeiten unter einer Sekunde, da hier eine unvollständige Abtastung des K-Raumes erfolgt. *Single shot* definiert sich dabei als ein HF-Impuls, der die Hälfte des K-Raumes füllt. Sie werden in der Regel während einer Atemanhaltephase akquiriert.

Fast-/Turbo-IR-Sequenzen benutzen das Prinzip des Echozuges, dieser erfolgt hier nach dem 90°-Impuls. Die TI ist dabei sehr kurz gehalten. Auch hier wird jedes Echo mit einer anderen Phasencodierung versehen.

Bei schnellen Gradientenechosequenzen (Turbo GRE-Sequenzen) liegt die TE unter einer Millisekunde, die TR um 5 ms. Die Gradienten werden schneller geschaltet und

auch hier erfolgt die Technik der unvollständigen K-Raum-Abtastung. Ein kleinerer *flip angle* ($<45^\circ$) sorgt für eine optimale T1-Wichtung. Das SNR ist durch die kurze TR besser.

GRASE (GRE- und SE-Sequenz) entspricht einer Hybrid-Sequenz aus FSE und einer echoplanaren Sequenz (EPI: Echos werden mit Frequenzgradienten erzeugt). Innerhalb einer Serie von 180° -Impulsen werden mehrere Spinechos erzeugt (\approx FSE), wobei gleichzeitig pro Echo durch Hin- und Herschalten des Frequenzgradienten mehrere Messungen erfolgen (\approx EPI).

5. Herz-MRT / Cardiac MRI (CMR)

5.1 Einleitung

Die Kardio-MRT-Untersuchung wird zunehmend ein fester Bestandteil der Myokarditisdiagnostik. Je nach Fragestellung können unterschiedliche Sequenzen angewandt werden. Mit Hilfe von *Cine-loops* lassen sich in der CMR unter anderem Aussagen über die regionale und globale links- und rechtsventrikuläre Myokardkinetik in Form von Wandbewegungen bzw. deren Störung treffen. Durch die Volumetrieanalyse sind eine Quantifizierung von ventrikulären Funktionsstörungen, der Myokardmasse und die Erfassung der Änderung der myokardialen Wanddicken möglich. Ein besonderer Vorteil der MRT liegt in der Gewebecharakterisierung, wie bei anderen Erkrankungen zeigen sich auch hier im Rahmen von Krankheitsprozessen Veränderungen in den Relaxationszeiten⁴⁶, vor allem da sich im Verlauf einer Myokarditis ein fokales Ödem bzw. entzündliche Läsionen bilden und darstellen lassen, welche Aufschluß über die genaue Lokalisation und das Ausmaß der Entzündung geben.⁴⁹ Bei kontrastmittelgestützten Aufnahmen ist das *KM-enhancement* aufgrund einer myozytären Schädigung gegeben, die Störung der Myokardkinetik kommt zur Darstellung. Die Beurteilung des Myokards ist möglich⁵⁰.

MRT-Fragestellungen im einzelnen:

Scout.

Die Messung beginnt stets mit einem Localizer bzw. Scout, dieser liefert einen orientierenden Überblick über das zu untersuchende Volumen, von ihm ausgehend werden die Messungen ausgerichtet. Zur Erfassung der genauen Anatomie und zur Adaptation an die Organachse werden Aufnahmen in Single-Shot-Technik angefertigt. Die Schichtführung in der CMR orientiert sich entlang der Herzachse.

5.2 Myokardfunktion / Funktionsparameter

Die Myokardfunktion läßt sich u.a. anhand der regionalen Wandbewegung beurteilen. Die Motilität bzw. Kontraktilität wird mit Hilfe von Cine-Sequenzen (SSFP) begutachtet, dabei sind eine systolische Wandverdickung und die Endokardeinwärtsbewegung entscheidend. Außerdem kann die Ventrikelgröße bereits Hinweise auf die Funktion geben⁵¹. Cine-Sequenzen sind EKG-getriggerte Gradientenechosequenzen, mittlerweile vor allem SSFP-Sequenzen (siehe oben).

Sie können die Myokarditis nicht diagnostizieren, sind jedoch sinnvoll zur Differenzierung eines regionalen von einem globalen Prozeß und damit zur Beurteilung der Schwere der Krankheit³⁶. Klassischerweise finden sich Wandbewegungsstörungen (WBS) nach einem Infarktgeschehen, dabei läßt sich das ischämische Areal gut zuordnen. Um eine Aussage bzgl. der myokardialen Schädigung und im Hinblick auf die Reversibilität derselben treffen zu können, benutzt man u.a. das *late enhancement* (siehe unten)⁵¹. Bei der Myokarditis sind aufgrund des inflammatorischen Korrelats WBS zu beobachten, d.h. die Ursache der Kontraktionsstörung liegt hier nicht in einem ischämischen sondern in einem entzündlichen Vorgang begründet.

Die WBS wirkt sich auf die Herzleistung aus. Dies ist anhand der Funktionsparameter wie Ejektionsfraktion, Schlagvolumen, etc. und auch anhand der Volumina im linken Ventrikel evaluierbar. Somit läßt sich die LV-Dysfunktion objektivieren. Laissy et al.³⁵ beobachteten Bewegungsstörungen bei 62% ihrer an Myokarditis erkrankten Patientengruppe. Laut Mahrholdt et al.⁴⁹ finden sich Wandbewegungsstörungen häufig in Arealen mit einem vermehrten *enhancement*, also in Arealen in denen es im Rahmen des entzündlichen Geschehens zu einem Zelluntergang gekommen ist, nach Mahrholdt et al. am häufigsten an der mittleren, freien lateralen Wand des linken Ventrikels.

Die globale Ventrikelfunktion läßt sich mit Hilfe der Volumetrie bestimmen und damit die Dysfunktion quantifizieren. Dabei werden u.a. das enddiastolische und endsystolische Volumen sowie die Ejektionsfraktion bestimmt. Des Weiteren werden die Myokardmasse und die Wanddicke ermittelt.

Durch Mehrschicht-Cine-Sequenzen und die darauf folgende Nachverarbeitung können die Volumina reproduzierbar berechnet werden. Im Verlauf werden diese Volumina miteinander verglichen. Der linke Ventrikel (LV) ist naturgemäß hauptsächlich für die Herzleistung verantwortlich. Dabei gibt es verschiedene Parameter, die die Herzleistung oder dessen Funktionsverlust widerspiegeln.

(Genauere Erläuterung siehe internistischer Teil zu Myokarditis).

Ejektionsfraktion	> 65%
Enddiastolisches Volumen (EDV)	70 ± 20 ml/m ²
Endsystolisches Volumen (ESV)	24 ± 10 ml/m ²
Schlagvolumen (SV)	45 ± 13 ml/m ²

Tab.1. Normwerte der Herzfunktionsparameter⁵⁴

5.3 Entzündungs- und Vitalitätsdiagnostik

Der große Vorteil der kernspintomographischen Kardiagnostik liegt in der Charakterisierung des Myokardgewebes. Zu erwartende Pathologien bei aktiver Myokarditis sind ein intrazelluläres und interstitielles Ödem, die Hyperämie, bzw. das sogenannte „*capillary leak*“ und in fortgeschrittenen Fällen auch Nekrosen und darauf folgend fibröses Narbengewebe. Anhand der genauen Lokalisationszuordnung lassen sich Läsionen inflammatorischen (subepikardiale Beteiligung) und Läsionen ischämischen Ursprungs (subendokardiale Beteiligung) besser unterscheiden⁵¹. Zusätzlich kann die Gewebecharakterisierung aufzeigen, ob ein interstitielles Ödem vorliegt bzw. ob der Wassergehalt des Myokards zugenommen hat. Die Unterscheidung zwischen aktiver und chronischer Entzündung bleibt bei der reinen Gewebecharakterisierung limitiert¹³.

Verlauf der Entwicklung einheitlicher Standards:

Friedrich et al.³¹ zeigten bereits 1998, daß bei Patienten mit klinisch eindeutigen Symptomen einer akuten Myokarditis ein fokales myokardiales Kontrastmittel-enhancement nachzuweisen war. Sie führten dabei den Quotienten des sogenannten relativen KM-*enhancements* ein, der das *enhancement* im Myokard ins Verhältnis zum natürlichen *enhancement* in der Skelettmuskulatur setzt. Hierbei stellte sich ein „*cut off*“ (~ Ratio) von 4 als optimal heraus, um Gesunde von Myokarditispatienten mit Hilfe dieses Quotienten differenzieren zu können. Diese Änderungen der Signalintensität innerhalb von zwei Wochen konnten mit einer Änderung des Entzündungsmusters von fokal zu disseminiert korreliert werden. Dies wurde auch

als Erklärungsansatz dafür verstanden, daß bei Kontrollbiopsien häufig anfangs falsch-negative Ergebnisse entstanden. Die fokalen Entzündungsherde wurden vermutlich bei den „aktiven“ Biopsien nicht erfaßt. Die absolute Signalintensität blieb im Verlauf erhöht. Das globale, relative *enhancement* nahm daher zu Beginn zu und zeigte im Verlauf (nach ca. 84 Tagen) eine Normalisierung.

Pathophysiologisch scheint das *early enhancement* mit Hilfe von T1-gewichteten kontrastmittelgestützten Sequenzen die im Rahmen des myokardialen Entzündungsprozesses auftretende Hyperämie zu repräsentieren; mit Hilfe von T2-gewichteten Sequenzen erfolgte die Beschreibung des myokardialen Ödems. Beide Prozesse sind Zeichen des reversiblen Entzündungsprozesses im Rahmen einer Myokarditis.

Das *late enhancement* (LE) wird heute als Goldstandard für den *in vivo*-Nachweis von myokardialen Gewebsuntergang angesehen¹³. Initial wurde diese Technik nur zur Detektion von Infarktarealen benutzt. Durch die erhöhte Durchlässigkeit beschädigter Zellmembranen werden durch die Myokarditis induzierte Nekrosen sichtbar. Eine Erweiterung des interstitiellen Zellarraumes durch Einlagerung von Fibrozyten vergrößert das Verteilungsvolumen für Gadolinium in der späten Auswaschphase. So kann LE auch die Spätfolgen des Zellunterganges visualisieren.

Der Laborparameter Troponin ist ein Standardparameter zum Nachweis einer Myokardschädigung. Die Abgrenzung zu einem Myokardinfarkt ist dabei schwierig. Laissy et al.³⁵ zeigten, daß der Grad des myokardialen *enhancements* nicht mit dem Troponin-Spiegel korreliert, sich aber je nach Stadium der Myokarditis eine andere Verteilungscharakteristik des *enhancements* abbildete. Es zeigt sich ein erhöhtes myokardiales *enhancement* im Spätstadium (> 7 Tage nach erfolgter erster MRT-Untersuchung). Die Zunahme der Diffusion des Kontrastmittels ins Interstitium bei erhöhter Kapillarpermeabilität und Hyperämie in die entzündete Region wurde als Ursache vermutet. Zudem könnten ein erhöhter Wassergehalt und der Membranschaden der Myozyten die Kontrastmittel-Akkumulation erleichtern. Diese Hyperämie bzw. erhöhte Kapillarpermeabilität stellt sich durch ein *early enhancement* dar. Mit Hilfe von T1-gewichteten FSE-Sequenzen lassen sich ca. 3 bis 5 Minuten nach KM-Applikation, bei schneller Akkumulation des Kontrastmittels im

geschädigten Gewebe, diese Effekte durch den *wash-out* beobachten. Dabei zeigen Areale mit höherer Signalintensität fokale Infektfoci bzw. Entzündungsherde auf¹⁴. Die fokale Myozytenschädigung mit einhergehendem Membranschaden äußert sich eher durch ein fokales *late enhancement* im Subepikard oder Septum. Bereits Laissy et al.³⁵ zeigten, daß an Myokarditis erkrankte Patienten ein eher diffuses und heterogenes *delayed enhancement* mit subepikardial betontem Muster aufwiesen (mit Verteilung über verschiedene Segmente). Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt zeigten eine eher vaskulär orientierte Verteilung des *enhancements*, vor allem subendokardial betont.

Mahrholdt et al.⁵³ stellten fest, daß das *enhancement* vom Subendokard ausgehend eher einem Myokardinfarkt zuzuschreiben sei, während Läsionen subepikardial eher für eine Myokarditis typisch seien. In einer späteren Studie wurde der grundsätzliche Vorgang des *enhancements* in seiner Pathologie bei der Myokarditis mit dem eines Infarktes verglichen¹³. Die Areale mit Gewebeschaden bei einer Myokarditis sind jedoch üblicherweise kleiner als bei einem Infarkt und die Signalintensität bei einer Myokarditis vergleichsweise geringer, da das Gewebe im Vergleich zur ischämischen Genese mehr intakte Myozyten enthält.⁵⁵

In einer weiteren Studie beschrieben Mahrholdt et al.⁵⁶, daß je nach Erreger sogar eine bestimmte Lokalisation bzw. Verteilung des *enhancements* auszumachen sei, entsprechend einer virusspezifischen Pathophysiologie, die mit einer unterschiedlichen klinischen Präsentation und einem unterschiedlichen Verlauf einher gehe. Jedoch konnte diese Beobachtung bisher von keiner weiteren Arbeitsgruppe reproduziert werden⁶⁰.

Abdel-Aty et al. legten neben dem Kontrastmittelverhalten einen Schwerpunkt auf die Darstellung des Ödems im Rahmen des entzündlichen Prozesses einer akuten Myokarditis.⁵⁷ Neben dem globalen relativen *enhancement* und dem *late enhancement* konzentrierten sie sich auf das myokardiale Ödem und dessen Charakterisierung in der T2-Wichtung. Sie kamen zu dem Schluß, daß die Diagnose Myokarditis am ehesten gestellt werden könne, wenn mindestens zwei von drei Kriterien bei einem Patienten erfüllt seien: 1. Ödem 2. *early enhancement* (Hyperämie/ Schädigung der Myozyten) 3. *late enhancement* (Nekrose/ Fibrose). Dabei wurden folgende bekannte Signalintensitäts-Unterschiede zur objektivierenden

Diagnostik herangezogen: 1. Das Signalintensitätsverhältnis von Myokard zu Muskelgewebe. Ein Wert über 1,9 gilt als pathologisch. 2. Ein Wert des globalen relativen *enhancement* (\approx *early enhancement*) über 4,0 wurde als pathologisch gedeutet. Entscheidend ist die Prämisse, daß der Prozeß einer Myokarditis anfangs von einem fokalen Entzündungsherd ausgeht. 3. Detektion eines *late enhancement*.

Gutberlet et al.⁵⁸ vertieften die Erkenntnisse und Methodik von u.a. Abdel-Aty et al. vor dem Hintergrund der chronischen Myokarditis. Dabei wurde die Aussagekraft der CMR gegenüber den histologischen bzw. immunhistologischen Diagnosekriterien beleuchtet. Es zeigte sich, daß die CMR zwar nicht die Viruspersistenz/Viruslast, jedoch die Entzündungsaktivität des Myokards evaluieren kann, wobei sich bei der chronischen Myokarditis im Gegensatz zur akuten Myokarditis meist insgesamt ein geringeres Ausmaß an Entzündung zeigt. Als Goldstandard wurden als sensitiv bekannte Methoden wie die Histologie und die Immunhistologie zum Nachweis von Virus-DNA bzw. RNA mittels PCR an bioptischen Proben als Vergleich verwendet. Das *global relative enhancement* erwies sich in seiner Aussagekraft am genauesten bzw. spezifischsten. Es fand eine Unterteilung der Patientengruppen hinsichtlich ihrer positiven und negativen Viruslast statt. Es zeigte sich in beiden Gruppen weder ein signifikanter Unterschied in den Inflammationswerten (gRE, ER oder LE), noch in den funktionellen oder volumetrischen Parametern.

Die Signalintensität der *edema ratio* war insgesamt bei 52 % der Patienten gering erhöht, das *global relative enhancement* war nur bei ca. 42 % der Patienten gering erhöht. 24 % der an chronischer Myokarditis erkrankten Patienten konnten ein *late enhancement* vorweisen, häufig subepikardial lokalisiert. Demzufolge folgern Gutberlet et al., daß die Veränderungen der untersuchten MRT-Parameter - ähnlich den klinischen Parametern - bei der chronischen Form der Myokarditis insgesamt geringer ausfallen, als dies bei der akuten Form der Fall ist. Somit rückt die CMR als Kontrollmodalität der Normalisierung der funktionellen Parameter als auch der Beurteilung des Verlaufs einer persistierenden myokardialen Inflammation in den Mittelpunkt. Chronifizierungsprozesse des Myokards, damit auch die Evaluierung immunmodulatorischer Therapien mittels CMR innerhalb kontrollierter Studien wären somit denkbar.

Unterstützend hinsichtlich des entzündlichen Prozesses wird die Muskelmasse

bestimmt. Die Muskelmasse läßt sich mit Hilfe von SSFP-Sequenzen bestimmen.⁵⁹ Sie verändert sich je nach Stadium der Entzündung. Zagrosek et.al. veröffentlichten 2008 eine Arbeit zur Relation zwischen myokardialem Ödem und der myokardialen Masse / Muskelmasse.⁶⁰ Die transiente Zunahme der Muskelmasse beim akuten Inflammationsprozeß zeigte sich korrelierend mit der Signalintensität der ER in T2 (- siehe unten: Diskussion).

Die Signalintensität des gesamten Myokards kann bei einer Myokarditis erhöht sein, da das Ödem global verteilt ist³⁵. Die Detektion eines regionalen Ödems ist im Vergleich zum globalen in seiner Sensitivität unter Umständen limitiert, dies ist eher bei weniger schweren Entzündungen der Fall, eben z. B. der chronifizierten Myokarditis.

Im Februar 2009 erschien ein *consensus paper* bzgl. kardiovaskulärer MRT bei Myokarditis im Journal of the American College of Cardiology¹¹ Schwerpunkt dieser Arbeit war die Gewebscharakterisierung bzw. die Detektion myokardialer Entzündung mittels der MRT. Die Myokarditis wurde lediglich als „Inflammation des Myokardgewebes“ definiert. Betont wurde, daß Ätiologie-unabhängig bei einer Myokarditis die Pathophysiologie mit einer zellulären Infiltration beginnt, die Ödembildung und gegebenenfalls die Nekrose sowie der Umbau zu fibrotischem Narbengewebe folgen. Einer Einteilung in aktive und fortwährende Myokarditis wurde gegenüber der Unterteilung in akute und chronische Form der Vorzug gegeben. Abgesehen von den bereits genannten Kriterien des *enhancements* und der Ödembildung sind nach Ansicht der *Consensus*-Gruppe die Dysfunktion des Herzmuskels / Wandbewegungsstörungen, ein Perikarderguss sowie die Zu- und Abnahme der Muskelmasse (im Verlauf) für die Diagnose einer Myokarditis im MRT lediglich unterstützende Charakteristika. Hinsichtlich der Gewebscharakterisierung werden hier die von Abdel-Aty et al. postulierten Bedingungen übernommen, daß wenn mindestens zwei der drei MRT-typischen Inflammationskriterien gegeben sind, MRT-morphologisch eine Myokarditis gegeben ist. Dabei wird in diesem Kontext zu Problemen in der Akquise von MRT-Bildern bzw. ihrer Auswertung Stellung bezogen: z.B. sollte in Bezug auf das Ödem die mögliche generelle Myositis im Rahmen eines allgemeinen entzündlichen Prozesses berücksichtigt werden (siehe Diskussion), v.a. im Hinblick auf die Berechnung der Signalintensität in der Relation zwischen Myokard

und Skelettmuskulatur. Hier liegt eine mögliche Ursache für Wertverfälschungen.

6 Material & Methoden

Die MRT-Untersuchungszeitpunkte wurden folgendermaßen eingeteilt:

PRAE	Auftreten der klinischen Symptome bzw. vor Beginn der IFN-Therapie.
MRT1	Verlaufskontrolle innerhalb der ersten 10 Wochen nach Therapiebeginn.
MRT2	Verlaufskontrolle zwischen der 10.-30. Wochen nach Therapiebeginn
MRT3	ab der 30. Woche nach Therapiebeginn

Gruppe 1 entspricht der Patientengruppe die über 24 Wochen die Interferontherapie erhalten hat. Gruppe 2 entspricht einer Kontrollgruppe deren Patienten hinsichtlich histologisch gesicherter Diagnose, Alter und Geschlecht übereinstimmen.

Neben den Mittelwerten wurden auch Differenzwerte beobachtet. Sie geben den tatsächlichen Patienten-gebundenen Verlauf wieder, da nicht zu jedem Zeitpunkt alle Patienten untersucht wurden (siehe unten).

6.1. Patientenkollektiv & Therapie

Es wurden insgesamt 48 Patienten untersucht. Die erste Untersuchung fand zeitnah zur Diagnose einer Myokarditis statt, die weiteren Verlaufsuntersuchungen fanden insgesamt bis zu zwei Jahre danach statt. 24 Patienten erhielten Interferon (Therapie-Schema siehe auch Kap. 3!). Die anderen 24 Patienten erhielten eine symptomatische Therapie, diese entsprach im Wesentlichen einer Therapie bei Herzinsuffizienz. Die meisten Patienten erhielten Metoprolol (β -Blocker) in Verbindung mit einem Diuretikum. Je nach Bedarf erhielt ein Teil der Patienten Enalapril (ACE-Hemmer).

Hinsichtlich Alter und Geschlecht waren die Gruppen kongruent. In beiden Gruppen gab es jeweils 12 Frauen und 12 Männer. In der IFN-Gruppe betrug das Alter der Frauen durchschnittlich 54 Jahre, das der Männer durchschnittlich 51 Jahre. In Gruppe 2 waren die Frauen durchschnittlich 52 Jahre und die Männer durchschnittlich 50 Jahre alt. Somit liegt das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Myokarditis bei Frauen bei 53 Jahren bzw. bei Männern bei 51 Jahren bei einer Gesamaltersspanne von 38 bis 68 Jahre.

	♀	♂
Gruppe 1 [Interferon]	54,8 Jahre (41-68 Jahre)	51,2 Jahre (38-61 Jahre)
Gruppe 2 [symptom. Therapie]	52,4 Jahre (41-60 Jahre)	50,8 Jahre (41-66 Jahre)
gesamt	53,6 Jahre	51 Jahre
Anzahl	12 / 24	12 / 24

Alle Patienten erhielten bei Diagnosestellung eine endomyokardiale Biopsie, so daß die Diagnose einer Myokarditis mittels histopathologischem Befund gesichert war.

6.2 MRT-Protokoll

Die Untersuchungen fanden an einem 1.5 Tesla MRT (General Electric) mittels *body coil* bzw. Herzspule statt. Folgende Sequenzen wurden durchgeführt:

axiale EKG-getriggerte T2-gewichtete IR-Sequenzen in *breath hold* [TR von zwei RR-Intervallen, 65msec TE, 150msec Inversionszeit, 8mm Schichtdicke, 350-400mm FOV, partial FOV von 0,75, 256 x 256 Matrix, Echozuglänge von 32 Spin-Echos, +/- 62,5kHz bei einer Akquisitionszeit von 16 Herzschlägen.],

axiale EKG-getriggerte T1-gewichtete FSE-Sequenz vor und 15 sec. nach i.v.-Applikation von 0.1mmol Magnevist/kg Körpergewicht [TR eines RR-Intervalls, 21msec TE, 8mm Schichtdicke, 350-400mm FOV, partial FOV von 1.0, 512 x 512mm Matrix, Echozuglänge von 4 Spin-Echos]. Bei diesen T1-gewichteten Aufnahmen wurde eine Sättigung im Bereich der Vorhöfe durchgeführt, um die Signalintensität des Blutflusses zu reduzieren.

Zudem wurden Cine-SSFP-Sequenzen im Zwei-Kammer- und Vier-Kammer-Blick akquiriert sowie ein Datensatz von Kurzachsen der den gesamten linken Ventrikel erfaßt, dafür wurde eine 8-Kanal-Herzspule verwendet [3.4msec/1.5msec TR/TE, 45° *flip angle*, 8mm Schichtdicke, 350-400mm FOV, partial FOV von 1.0. 224 x 224mm Matrix, 12 Bilder / Segment, 50 Phasen pro RR-Intervall, bei einer Akquisitionszeit von 16 Herzschlägen].

10-15 Minuten nach nochmaliger i.v.-Applikation eines weiteren Kontrastmittelbolus (0,1mmol/kg KG) wurden 2D-IR-Gradientenecho-Sequenzen zur Beurteilung des *late enhancement* akquiriert. Um das Myokard anhand von einem Kurzachsen-Datensatz und zwei Langachsen-Datensätzen (Zwei- & Vierkammer-Blick) beurteilen zu können, wurde während der Messung ständig die Inversionszeit angepaßt [6.5msec / 3.1msec. TR/TE, 8mm Schichtdicke, 350-400mm FOV, partial FOV von 1.0, 256 x 256mm Matrix, 20° *flip angle*].

6.3 Statistische Auswertung

Zunächst wurde eine deskriptive statistische Auswertung durchgeführt, bei der Mittelwerte (SD) der erhobenen Parameter zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe berechnet wurden. Wie oben beschrieben wurden die erhobenen Meßwerte in Funktions- und Vitalitäts- bzw. Inflammationsparameter unterteilt. Ihre Auswertung erfolgte getrennt. Zunächst wurden die erhobenen Funktionsvariablen [Ejektionsfraktion (kontinuierlich), enddiastolisches und endsystolisches LV-Volumen (kontinuierlich), Schlagvolumen (kontinuierlich)] an jeden der vier Zeitpunkte zwischen den beiden Gruppen auf signifikante Unterschiede mittels t-test (alpha level 0,05, zweiseitig) in Form von abhängigen Stichproben mit einem Konfidenzintervall von 95% ermittelt, dann über den gesamten Verlauf. In einem weiteren Schritt wurden Gruppendifferenzen v.a. hinsichtlich der Vitalitäts- und Inflammationsparameter ausgewertet. Dabei erfolgte die Auswertung des *relative enhancement* mittels Varianzanalyse unter Implementierung eines generalisierten linearen Modells (Analysis of Variance (ANOVA), alpha Niveau 0,05, zweiseitig). Bezüglich des Inflammationsparameters relativer Wassergehalts / Ödem konnte ANOVA nicht durchgeführt werden, da sich die Ergebnisse der IFN-Gruppe im Verlauf über die Zeitpunkte des MRTs nicht-linear darstellten, konsekutiv wurde hier ebenfalls ein t-test durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS (SPSS, Version 20, Chicago, IL). Signifikanzen wurden folgendermaßen eingeordnet:

$p > 0,1$	nicht signifikant
$p < 0,1$	marginal signifikant
$p < 0,05$	signifikant
$p < 0,01$	hoch signifikant
$p < 0,001$	höchst signifikant

Zudem erfolgte zu einigen Parametern neben der Auswertung der Mittelwerte auch die von Differenzwerten, da sie vor allem bei niedrigen Patientenzahlen eine höhere Reliabilität liefern.⁷⁵ Differenzwerte geben den tatsächlichen, im direkten Verlauf zusammenhängenden Unterschied (innerhalb eines Patienten) wieder, d.h. während die Mittelwerte den Status zu den entsprechenden Zeitpunkten der Verlaufskontrollen von allen Patienten wiedergeben, erfassen die Differenzwerte die Unterschiede des gleichen Patienten im direkten Vergleich. Folglich finden sich hier auch geringere Patientendaten, da nur wenige Patienten an direkt hintereinanderfolgenden Untersuchungszeitpunkten erschienen. Mittelwerte vergleichen demgegenüber die Werte von Patientenkollektiven zu dem entsprechenden Zeitpunkt.

7. Ergebnisse

7.1 Funktionsparameter

7.1.1 Ejektionsfraktion

Die Mittelwerte der Ejektionsfraktion (Tab. 2) der mit Interferon behandelten Gruppe 1 weisen im Verlauf der Therapie insgesamt im Mittel eine Verbesserung von 10% auf (47% → 57%). In der Gruppe der Patienten mit IFN-Therapie kommt es zunächst zu einem signifikanten Abfall der mittleren LV-EF unter IFN-Therapie. Zum Zeitpunkt MRT2, also nach mehrwöchiger IFN-Therapie, wurden auch hier steigende Mittelwerte festgestellt. Ausgehend von einer mittleren EF von 47% (SA +/-10%) zeigt sich abschließend zum Untersuchungszeitpunkt MRT3 (> 30 Wochen) nach über einem halben Jahr eine mittlere EF von 57% (SA +/-6%) (siehe Tab.2). Die anfängliche Verschlechterung ist statistisch signifikant, im Verlauf zeigt sich eine deutliche Tendenz zur Besserung der Werte.

IFN Therapie	Prae	MRT1	MRT2	MRT3
N	16	11	13	7
Mittelwert	47 %	46 %	55 %	57 %
Standardabweichung	10 %	14 %	10 %	6 %
Signifikanz	0,128	0,016	0,931	0,722
Keine IFN Therapie	Prae	MRT1	MRT2	MRT3
N	12	8	7	6
Mittelwert	51 %	60 %	55 %	55 %
Standardabweichung	13 %	7 %	8 %	12 %
Signifikanz	0,118	0,009	0,927	0,737

Tab.2 Mittelwerte der Ejektionsfraktion [%]. Normwert > 65% +/- 8%⁵²

Demgegenüber zeigte die mittlere Ejektionsfraktion in der Kontrollgruppe ohne IFN-Therapie keine eindeutige Tendenz zu einer Besserung der Ventrikelfunktion. Ausgangs- und Endwert zeigen lediglich eine Differenz von im Mittel 4%. Die Mittelwerte der Ejektionsfraktion in Gruppe 2 zeigen anfangs eine EF von 51% (+/-13%) und weisen in der Abschlußuntersuchung eine mittlere EF von durchschnittlich 55 %

(+/-12%) auf. Folglich zeigen die Mittelwerte eine tendenzielle Verbesserung der Auswurffraktion unter IFN-Therapie, während die Kontrollgruppe im wesentlichen unverändert bleibt.

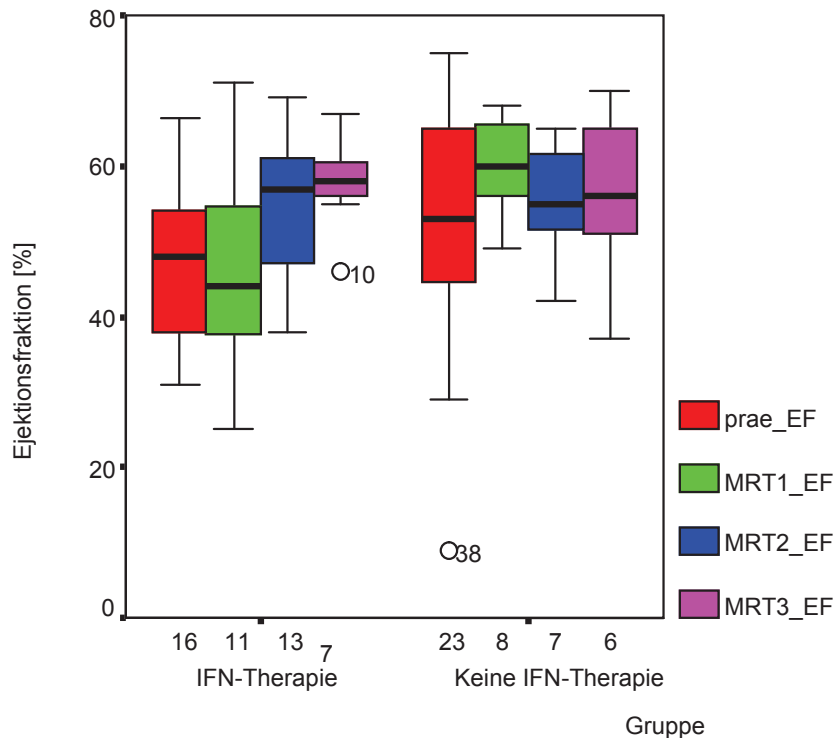


Abb. 1. Mittelwerte der Ejektionsfraktion im Verlauf.

Anhand der Differenzwerte der Mittelwerte zwischen den einzelnen MRT-Untersuchungen läßt sich im Verlauf der IFN-Gruppe lediglich eine Änderung von +/-3% festhalten (Tab. 3). Es zeigt sich insbesondere zum Untersuchungszeitpunkt unmittelbar nach Therapiebeginn (MRT1) keine Veränderung, dies entspricht im Gegensatz zu den Mittelwerten dem tatsächlich zusammenhängenden Verlauf (vgl. bzgl. „Differenzwerte“ Kap. 6.3.)

Die Differenzwerte der Gruppe 2, dem Patientenkollektiv ohne Immuntherapie, zeigen ab der 10. Woche eine kontinuierliche Reduktion der Ejektionsfraktion. Zu Untersuchungszeitpunkt Diff2, also dem Verlauf von MRT1 zu MRT2, nimmt die Ejektionsfraktion um ca. -10% (+/-6,3%) ab. Zwischen der 10.-30. Woche und der Zeit ab der > 30.Woche vermindert sich die Herzleistung zunehmend. Die Differenzwerte dokumentieren eine tatsächliche Verschlechterung der Kontrollgruppe, während sich die

IFN-Gruppe im Verlauf nicht wesentlich ändert. Die Fallzahlen sind im späteren Verlauf jedoch zu klein, so daß lediglich eine Tendenz aufgezeigt werden kann.

Es bleibt folglich festzuhalten, dass in Gruppe 1 eine geringe Verbesserung stattfindet, während sich die Kontrollgruppe kontinuierlich verschlechtert.

IFN Therapie	DIFF1 Prae – MRT1	DIFF2 MRT1 – MRT2	DIFF3 MRT2 – MRT3
N	8	6	7
Mittelwert	1,6 %	3,2 %	-3,3 %
Standardabweichung	8,4 %	8,4 %	11 %
Signifikanz	0,423	0,102	0,935
Keine IFN-Therapie	DIFF1 Prae – MRT1	DIFF2 MRT1 – MRT2	DIFF3 MRT2 – MRT3
N	7	2	2
Mittelwert	5,3 %	-9,5 %	-4 %
Standardabweichung	8,9 %	6,3%	0 %
Signifikanz	0,426	0,134	0,873

Tab.3. Differenzwerte der Ejektionsfraktion [%] im Verlauf

7.1.2 Schlagvolumen

Die Patienten ohne IFN-Therapie weisen im Vergleich zu Gruppe 1 vor Beginn der Interferontherapie mit 92ml (+/-36ml) einen höheren Ausgangsmittelwert des Schlagvolumens auf (siehe Tab. 4). Im gesamten Untersuchungszeitraum zeigt sich eine deutliche Abnahme um 17ml bis auf 75ml (+/-23ml). Die Vergleichswerte der IFN-Gruppe zeigen im Gesamtverlauf keine signifikante Änderung des Schlagvolumens. Intermediär zu Zeitpunkt MRT1 lässt sich eine Zunahme des Schlagvolumens um ca. 10ml auf 88ml (+/-23ml) beobachten, abschließend liegt das mittlere Schlagvolumen hier bei 84ml (+/-29ml).

Es zeigt sich also eine Abnahme des Schlagvolumens bei den Patienten, die keine IFN-Therapie bekommen haben, während Patienten unter IFN-Therapie keine wesentliche Änderung erfahren. Das Schlagvolumen der Kontrollgruppe zeigt abschließend in etwa ein Niveau, welches dem anfänglichen Ausgangswert für die Interferongruppe entspricht.

Es sei darauf hingewiesen, daß das Schlagvolumen in der mit Interferon behandelten Gruppe bei der Ausgangssituation durchschnittlich noch im Normbereich lag, aber deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe war. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

IFN Therapie	Prae	MRT1	MRT2	MRT3
N	16	11	13	7
Mittelwert	79 ml	88 ml	78 ml	84 ml
Standardabweichung	19 ml	23 ml	27 ml	29 ml
Signifikanz	0,168	0,572	0,902	0,521
Keine IFN Therapie	Prae	MRT1	MRT2	MRT3
N	12	8	7	6
Mittelwert	92 ml	95 ml	79 ml	75 ml
Standardabweichung	36 ml	36 ml	16 ml	23 ml
Signifikanz	0,129	0,602	0,885	0,514

Tab.4. Mittelwerte des Schlagvolumens. Normwert 70 – 90 ml⁶⁴

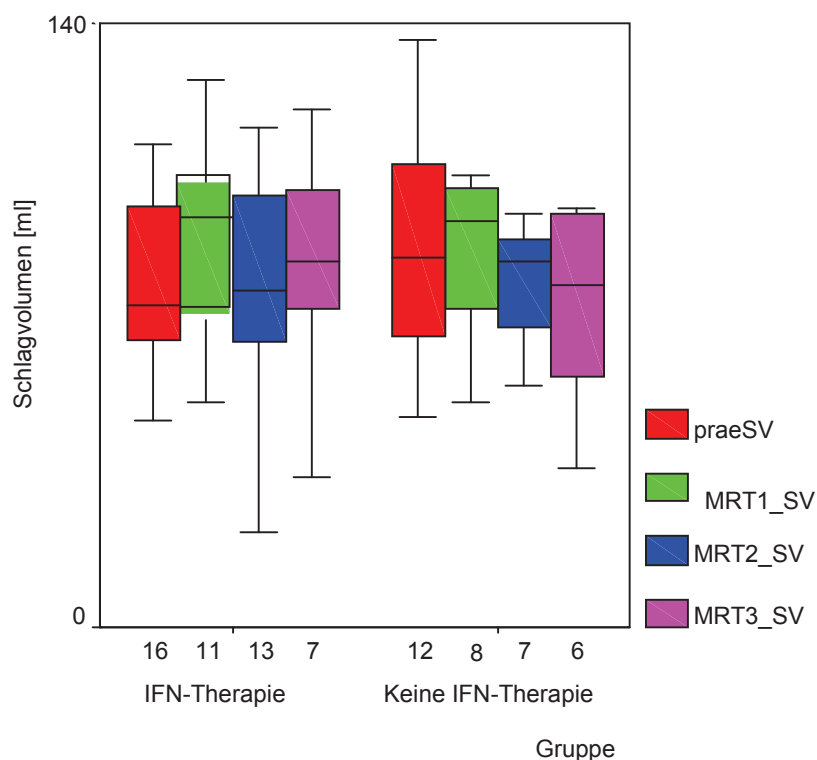


Abbildung 2. Mittelwerte der Schlagvolumina im Verlauf.

Die Differenzwerte der Schlagvolumina (siehe Tab. 5) zeigten einen analogen Verlauf: Patienten der Gruppe 2, welche auch zum MRT2 Termin (~ dritter Termin) untersucht wurden, also deren Differenz im direkten Verlauf beobachtet werden konnte, zeigten im Vergleich zum vorigen Untersuchungszeitpunkt eine negative Differenz um -24ml (+/- 7ml) in der 10.bis 30.Woche. Zur Abschlußuntersuchung hin fand keine wesentliche Änderung mehr statt, jedoch sei hier betont, daß die Patientenanzahl abschließend für eine signifikante Aussage zu gering war.

Im Vergleich zu diesen Werten zeigt die Gruppe 1 (Patienten mit IFN-Therapie) insgesamt ein geringes Ansteigen des SV. Trotz der niedrigen Fallzahlen hinsichtlich der Differenzwerte konnte eine Verbesserung der IFN-Patienten über ihren Ausgangswert hinaus und vor allem dem der Kontrollgruppe aufgezeigt werden.

IFN Therapie	DIFF1 Prae – MRT1	DIFF2 MRT1 – MRT2	DIFF3 MRT2 – MRT3
N	8	6	7
Mittelwert	4 ml	1,5 ml	6,4 ml
Standardabweichung	25 ml	33 ml	33 ml
Signifikanz	0,926	0,262	0,950
Keine IFN-Therapie	DIFF1 Prae – MRT1	DIFF2 MRT1 – MRT2	DIFF3 MRT2 – MRT3
N	7	2	2
Mittelwert	3 ml	-24 ml	4 ml
Standardabweichung	20 ml	7 ml	
Signifikanz	0,926	0,157	-

Tabelle 5. Differenzwerte der Schlagvolumina im Verlauf.

7.1.3 Enddiastolisches und endsystolisches Volumen

Das enddiastolische (EDV) und das endsystolische Volumen (ESV) zeigten im Gegensatz zu den Schlagvolumina in beiden Gruppen im Verlauf eine deutliche Verminderung. Unter dem Einfluß der IFN-Therapie stellte sich in Gruppe 1 eine intermediäre Zunahme der Werte unmittelbar nach Beginn der Therapie dar, also innerhalb der ersten zehn Wochen. Das enddiastolische Volumen hatte in der IFN-Gruppe allerdings auch einen im Mittel niedrigeren Ausgangswert als die Kontrollgruppe

IFN Therapie	Prae	MRT1	MRT2	MRT3
N	16	11	13	7
Mittelwert	153 ml	200 ml	146 ml	146 ml
Standardabweichung	67 ml	60 ml	49 ml	50 ml
Signifikanz	0,185	0,198	0,880	0,526
Keine IFN Therapie	Prae	MRT1	MRT2	MRT3
N	12	8	7	6
Mittelwert	182 ml	163 ml	142 ml	131 ml
Standardabweichung	64 ml	55 ml	18 ml	28 ml
Signifikanz	0,169	0,193	0,847	0,510

Tab.6. Enddiastolische Volumina (Normwert 80-120 ml).⁶⁴

d.h. während zu Beginn Gruppe 1 noch ein mittleres enddiastolisches Volumen von 153ml (+/-67ml) aufwies, zeigte die unbehandelte Gruppe initial ein mittleres Volumen von 182 ml (+/-64ml). Diese Unterschiede erwiesen sich nicht als signifikant. Unter der Behandlung mit Interferon und damit der vermutlichen Triggerung einer akuten Immunreaktion erhöhte sich initial das enddiastolische Volumen, also die Ventrikelfüllung, der Gruppe 1 von im Mittel 153ml auf 200ml (+/-60ml). Bereits zum nächsten Untersuchungszeitpunkt zeigt sich bei vergleichbar hoher Fallzahl wieder eine Abnahme des mittleren EDV um 50 ml auf 146ml (+/-49ml). Beim EDV war dieser Effekt einer Ventrikelgrößenzunahme zum Zeitpunkt der IFN-Therapie statistisch nicht signifikant.

Das EDV in Gruppe 1 steigt kurz deutlich an, d.h. es erhöht sich das enddiastolische Füllungsvolumen, hierdurch besteht eine größere Vorlast für die nächste Herzaktion. Gemäß des Frank-Starling-Mechanismus erhöht die größere Vorlast auch das Schlagvolumen. Das Schlagvolumen war in Gruppe 1 zu Zeitpunkt MRT1 intermediär gering erhöht, jedoch korrelierte diese Volumenzunahme nicht mit der deutlichen Zunahme der Vorlast. Zu den späteren Untersuchungszeitpunkten entsprach das Verhältnis von EDV und Schlagvolumen (Tab. 7) wieder der Ausgangsratio.

Zeitpunkt	Prae	MRT1	MRT2	MRT3
EDV	153 ml	200 ml	146 ml	146 ml
SV	79 ml	88 ml	78 ml	84 ml
Ratio EDV/SV	1,9	2,3	1,9	1,8

Tab.7. Verhältnis EDV & SV im Verlauf der IFN-Patienten. [Norm < 120ml]

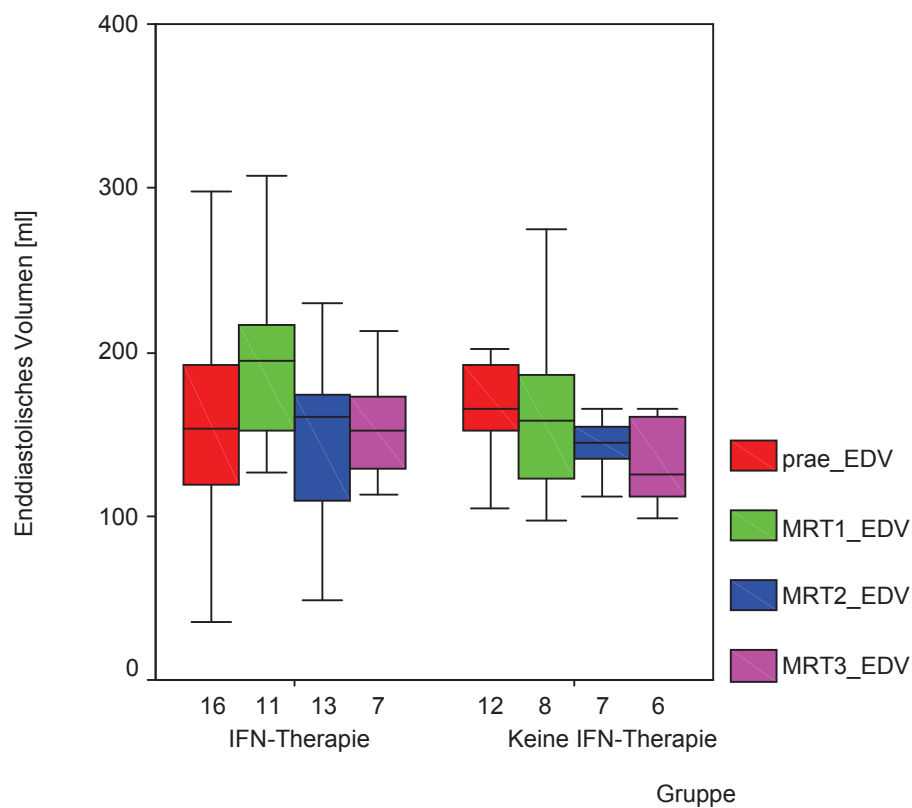


Abb.3. Mittelwerte des enddiastolischen Volumens im Verlauf.

Demgegenüber zeigte die Gruppe 2 hinsichtlich der enddiastolischen Volumina im Verlauf eine deutliche, nicht-signifikante kontinuierliche Abnahme. Beginnend mit einem mittleren Wert von 182 ml (+/-64ml) nahm das Volumen stetig ab. Zum letzten Untersuchungstermin (MRT 3) betrug dieser Wert im Mittel 131 ml (+/-28ml). Dieser mittlere Wert war niedriger als in Gruppe 1, lag aber ebenfalls noch außerhalb des Normbereiches. Der Gruppenunterschied war dabei nicht signifikant.

Das endsystolische Volumen (siehe Tab. 8) zeigte folgenden Verlauf: Die IFN-Gruppe hatte zum initialen Messzeitpunkt einen Mittelwert von 91 ml (+/-39ml), dieser stieg unter Therapie auf 113 ml (+/-53ml) an und war bei der MRT-Abschlußuntersuchung im Mittel 65 ml (+/-27ml). In der Kontrollgruppe lies sich eine deutliche, aber stetige Abnahme von vergleichbarem Ausmaß beobachten. Bei einem mittleren endsystolischen Ausgangsvolumen von 90 ml (+/-46ml) fiel das mittlere endsystolische Volumen zum Ende des Untersuchungszeitraums in der unbehandelten Gruppe um 36% Prozent auf 57 ml (+/-15ml) ab. Die Veränderung der Werte, d.h. die intermediäre Verschlechterung, war dabei lediglich in ihrer initialen Zunahme des ESV von Untersuchungszeitpunkt PRAE zu MRT1 statistisch signifikant.

Beide Gruppen wiesen zu den Zeitpunkten prae, MRT 2 und MRT 3 vergleichbare Mittelwerte auf, nur die IFN-Gruppe verschlechterte sich intermediär unter Therapie

(MRT1) in Form einer Zunahme des ESV. Beide Gruppen nahmen im Verlauf des ESV um 26ml bzw. 23ml kontinuierlich ab, diese Veränderung war jedoch nicht signifikant.

IFN Therapie	Prae	MRT1	MRT2	MRT3
N	16	11	13	7
Mittelwert	91 ml	113 ml	68 ml	65 ml
Standardabweichung	39 ml	53 ml	32 ml	27 ml
Signifikanz	0,889	0,036	0,737	0,536
Keine IFN Therapie	Prae	MRT1	MRT2	MRT3
N	12	8	7	6
Mittelwert	90 ml	66 ml	63 ml	57 ml
Standardabweichung	46 ml	26 ml	12 ml	15 ml
Signifikanz	0,880	0,023	0,670	0,520

Tab. 8. Endsystolisches Volumen im Verlauf. (Normbereich 50 ml +/-10ml)⁶⁴

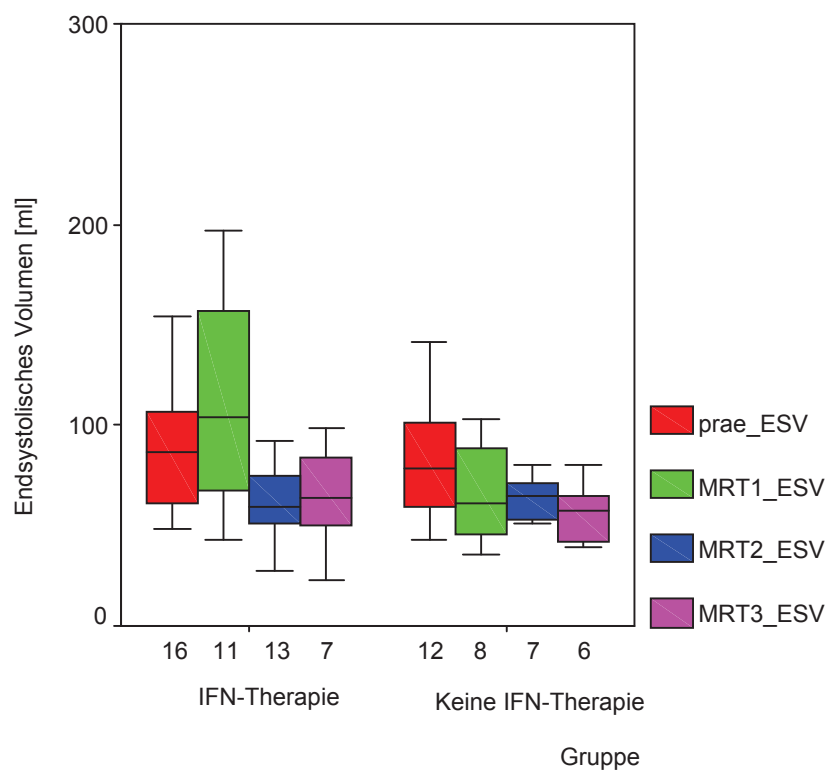


Abb. 4. Mittelwerte des endsystolischen Volumens im Verlauf.

7.2 Muskelmasse

In dieser Studie wurde die kurzfristige Veränderung des Wertes der Muskelmasse, die aus den Volumina abgeschätzt wurde, als Ausdruck für eine ödematöse Schwellung des Myokards gewertet und nicht als eine tatsächliche Zunahme der Muskelmasse, also als ein indirekter Indikator für das Ödem, und damit letztlich dem entzündlichen Prozeß im Herzmuskel. Zagrosek et. al.⁷¹ zeigten eine Korrelation der Abnahme des Ödems mit der Abnahme der Muskelmasse im Verlauf einer Myokarditis. Der Normbereich der Muskelmasse liegt bei 66-114 g [37-67 g /m² Körperoberfläche]⁷². Bei einer akuten oder aktiven Entzündung des Myokards nimmt der Wert der Muskelmasse zu und müßte bei Besserung der übrigen Parameter ebenfalls rückläufig sein bzw. abnehmen.

In beiden in unserer Studie untersuchten Gruppen kam es im Endresultat gleichermaßen sowohl unter IFN-Therapie, als auch unter symptomatischer Therapie zu einer Abnahme der mittleren Muskelmasse des linken Ventrikels (Tab. 9). Allerdings lag in der Kontrollgruppe die mittlere Muskelmasse bereits initial deutlich über dem Ausgangswert der therapierten Gruppe, dieser Gruppenunterschied war statistisch marginal signifikant ($p < 0,1$). Wie anhand anderer ventrikulärer Parameter bereits dargestellt, zeigte sich in der IFN-Gruppe zunächst eine hoch-signifikante Erhöhung der Muskelmasse als Ausdruck einer myokardialen Schwellung unter Therapie, also des Ödems im Rahmen eines potentiell durch die Interferontherapie getriggerten entzündlichen Prozesses von initial im Mittel 120 g (+/-27g) auf 155 g (+/-53g). Im Anschluß erfolgte die Abnahme der Werte bis unterhalb des Ausgangswertes auf 108 g (+/-26g). Die Werte lagen bei der letzten Untersuchung im Normbereich, während die intermediäre Zunahme der Muskelmasse mit Werten bis auf 155 g deutlich oberhalb dieses Normbereichs lag. Gruppe 2 mit nur symptomatischer Therapie zeigte eine fast kontinuierliche Abnahme der Muskelmasse. Mit eingangs im Mittel 156 g (+/-53g) lag der Wert deutlich oberhalb des Normbereiches. Abschließend war der Mittelwert 123 g (+/-52g), also knapp oberhalb des Normbereichs. Somit ist bereits bei der ersten Untersuchung MRT PRAE in Gruppe 2 am ehesten von einer Schwellung auszugehen, welche sich dann im gesamten Verlauf zurückbildet – siehe unten. Die Ergebnisse der Muskelmasse, also die Werte die die Zunahme der Herzmuskelschwellung darstellen, waren zu Zeitpunkt MRT1 in beiden Gruppen hoch-signifikant: $p=0,004$ (Gruppe 1) bzw. $p=0,002$ (Gruppe 2). Jedoch zeigten die Meßergebnisse zur Bestimmung von

Unterschieden der Muskelmasse zu verschiedenen Zeitpunkten im gesamten Verlauf der Myokarditis keine signifikante Varianz.

IFN Therapie	Prae	MRT1	MRT2	MRT3
N	16	11	13	7
Mittelwert	120 g	155 g	118 g	108 g
Standardabweichung	27 g	53 g	28 g	26 g
Signifikanz	0,094	0,004	0,733	0,521
Keine IFN Therapie	Prae	MRT1	MRT2	MRT3
N	12	8	7	6
Mittelwert	156 g	105 g	122 g	123 g
Standardabweichung	53 g	21 g	26 g	52 g
Signifikanz	0,058	0,002	0,727	0,548

Tab.9. Muskelmasse im Verlauf. (Normbereich 66 – 114 g)⁷³

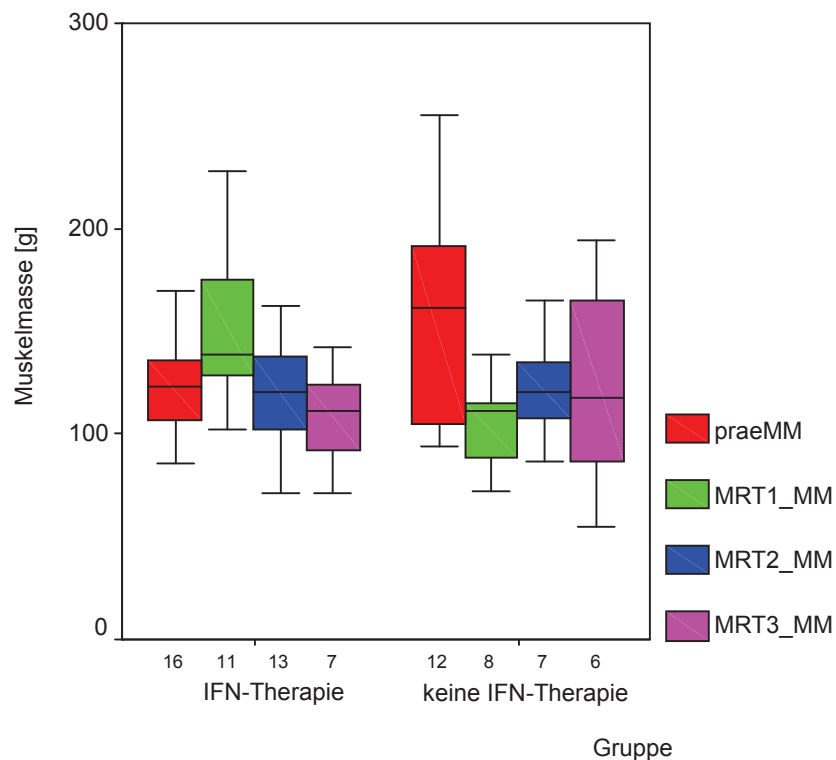


Abb. 5. Mittelwerte der Muskelmasse im Verlauf.

Hinsichtlich der Differenzwerte in der mit Interferon behandelten Gruppe 1 zeigt sich entsprechend der Mittelwerte innerhalb der ersten zehn Wochen eine signifikante Zunahme der Muskelmasse von durchschnittlich 16g als möglicher Ausdruck einer reaktivierten Entzündungsreaktion mit konsekutiver ödematöser Schwellung und Volumenzunahme des Myokards (Tab. 10). Nach Abschluß der „aktivierten“ Immunreaktion zeigt sich im weiteren Verlauf eine stetige, statistisch nicht signifikante Abnahme von zunächst -11g (+/-29g) und abschließend noch einmal -7 g (+/-17g), d.h. die anfängliche Zunahme der Muskelmasse und damit des Ödems entspricht nach einem halben Jahr in etwa wieder dem Ausgangswert. Der Herzmuskel hat sich von der Immunreaktion erholt. Gruppe 2 zeigt bei den Differenzzahlen interessanterweise direkt zu Anfang eine Abnahme um -24 g (+/-2), diese war statistisch signifikant. Leider kamen dieselben Patienten nicht weiter zu Verlaufskontrollen, so daß über deren Verlauf keine weitere Aussage getroffen werden kann. ANOVA zeigte hier insgesamt einen signifikanten Einfluß in Bezug auf die Gruppen ($p=0,043$; $\eta=0,05$) und den Zeitpunkt des MRT ($p=0,009$; $\eta=0,14$).

IFN Therapie	DIFF1 Prae – MRT1	DIFF2 MRT1 – MRT2	DIFF3 MRT2 – MRT3
N	8	6	7
Mittelwert	16 g	-11 g	-7 g
Standardabweichung	30 g	29 g	17 g
Signifikanz	0,012	0,464	0,194
Keine IFN-Therapie	DIFF1 Prae – MRT1	DIFF2 MRT1 – MRT2	DIFF3 MRT2 – MRT3
N	7	2	1
Mittelwert	-24 g	2 g	20 g
Standardabweichung	26 g	9 g	
Signifikanz	0,012	0,297	

Tab.10. Differenzwerte der Muskelmasse im Verlauf.

Gemäß dem *consensus paper*¹¹ sei nun der Schwerpunkt auf die Vitalitäts- und Inflammationsdiagnostik gelegt, dem Myokard und dem sich im Verlauf verändernden Ödem während einer Myokarditis:

7.3 Entzündungsparameter & Vitalitätsdiagnostik

7.3.1. Globales relatives enhancement [gRE]

Das globale *relative enhancement* [Normwert: < 4,0] als potentieller Ausdruck einer Hyperämie im Rahmen einer myokardialen Inflammation zeigte in der IFN-Gruppe im Mittel zunächst eine Zunahme von Termin praeMRT zu MRT1 um ca. 2,0, am ehesten entsprechend einer Reaktivierung des inflammatorischen Prozesses unter IFN-Gabe. Der Ausgangswert lag mit 3,9 (+/-2,0) noch knapp im Normbereich, zum zweiten Zeitpunkt (MRT1) stieg der Wert im Mittel auf 5,9 (+/-2,9) an – dies entspricht einem eindeutig pathologischen Wert (Tab. 11). Diese Veränderung war statistisch marginal signifikant ($p < 0,1$). Es folgte nach der Verschlechterung die deutliche Abnahme der Mittelwerte des *relative enhancements* auf 3,6 (+/-1,3), also eine ausgeprägte Verbesserung ($p = 0,108$) bezüglich der Herzmuskelentzündung. Das *relative enhancement* nahm zum nächsten Termin noch einmal etwas ab und zeigte abschließend einen Wert von 3,3 (+/-1,3), das entspricht dem Normbereich und lag unter dem Ausgangswert. In Gruppe 2 zeigte sich anfangs ein Wert von 4,1 (+/-2,8), also knapp im pathologischen Bereich, welcher im weiteren Verlauf kontinuierlich bis 2,7 (+/-0,5) in den Normbereich sank. Hier war vor allem zu Zeitpunkt MRT2 die Abnahme signifikant ($p < 0,05$).

IFN Therapie	Prae	MRT1	MRT2	MRT3
N	16	11	13	8
Mittelwert	3,9	5,9	3,6	3,3
Standardabweichung	2,0	2,9	1,3	1,3
Signifikanz	0,519	0,098	0,108	0,477
Keine IFN Therapie	Prae	MRT1	MRT2	MRT3
N	12	8	7	6
Mittelwert	4,1	3,7	2,5	2,7
Standardabweichung	2,8	1,3	0,6	0,5
Signifikanz	0,491	0,064	0,040	0,413

Tab.11. *Global relative enhancement* im Verlauf. Normwert: < 4,0

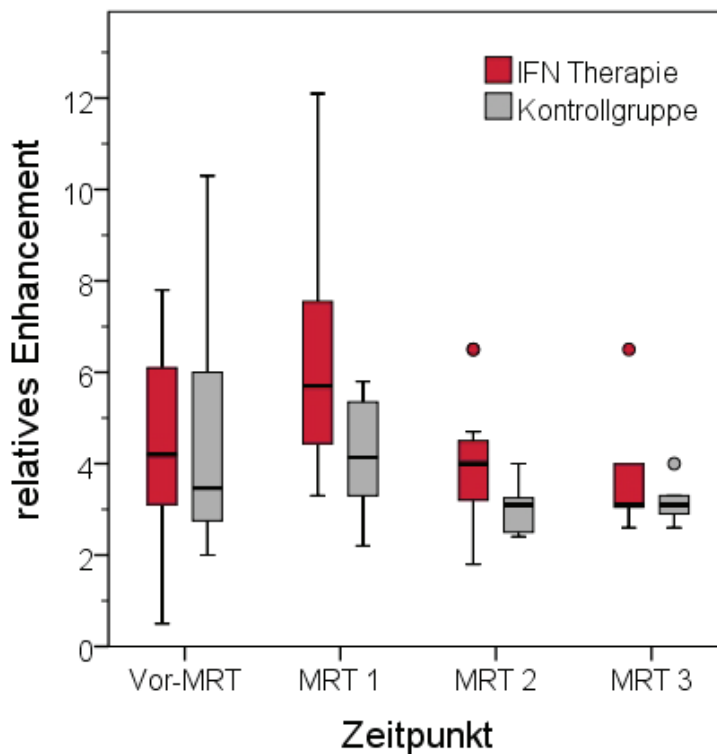


Abb.6.Mittelwerte des *global relative enhancements* im Verlauf.

Die Differenzwerte der Gruppe 1 (Tabelle 12), also der Patienten die regelmäßig zur Verlaufskontrolle kamen, zeigten zwischen den ersten beiden Zeitpunkten eine signifikante Zunahme ($p < 0,02$) des *relative enhancements* um den Wert 2,8 ($\pm 4,0$). Den Mittelwerten entsprechend nahmen die Differenzwerte dann zur nächsten Untersuchung wieder um -2,8 ($\pm 3,6$) ab, abschließend nochmals um -1,2 ($\pm 1,4$). Diese Abnahme war statistisch nicht signifikant.

In der Kontrollgruppe (Gruppe 2) sind die Anzahl der vollständigen Patientenzahlen für die Analyse der Differenzwerte zu gering ($n=7$), wenn auch anfangs statistisch signifikant ($p < 0,02$), so daß lediglich eine Tendenz beschrieben werden kann. Bei den Differenzwerten kam es bereits zu Beginn zu einer mittleren Abnahme des *relativen enhancements* um -1,0 ($\pm 2,0$). Dies korrelierte mit dem Verlauf der Muskelmasse. Zu späteren Untersuchungszeitpunkten läßt sich bei niedrigen Patientenzahlen keine Aussage treffen.

Folglich kann die Wirkung der Immuntherapie anhand des *enhancements* direkt beobachtet werden: Nur in Gruppe 1 zeigte sich der Effekt der akuten Zunahme zum Zeitpunkt der IFN-Applikation, nach Abschluß der Therapie trat eine deutliche Abnahme des *relativen enhancements* also der Hyperämie ein. Abschließend korrelierten jedoch die Werte mit denen der Kontrollgruppe.

IFN-Therapie	DIFF1 Prae – MRT1	DIFF2 MRT1 – MRT2	DIFF3 MRT2 – MRT3
N	8	6	7
Mittelwert	2,8	-2,8	-1,2
Standardabweichung	4,0	3,6	1,4
Signifikanz	0,021	0,270	0,599
Keine IFN-Therapie	DIFF1 Prae – MRT1	DIFF2 MRT1 – MRT2	DIFF3 MRT2 – MRT3
N	7	2	2
Mittelwert	-1,0	-0,05	0,8
Standardabweichung	2,0	0,2	1,0
Signifikanz	0,022	0,111	-

Tab.12. Differenzwerte des *global relative enhancements*.

7.3.2 Relativer Wassergehalt (ER)

Ebenso wie die Bestimmung des MR-Parameters „*relative enhancement*“ wird der relative Wassergehalt als „Inflammationsparameter“ eingesetzt. Erwartungsgemäß ließen sich bei der Ergebnisanalyse des relativen Wassergehalts bzw. der *edema ratio* (ER) ähnliche Beobachtungen wie beim *relative enhancement* machen: In der IFN-Gruppe erfolgte unter Therapie zunächst im Mittel eine signifikante Zunahme ($p < 0.017$) der ER bis in den pathologischen Bereich, was auch anhand der Differenzwerte gut zu dokumentieren war (Tabelle 14). Zum Untersuchungszeitpunkt 2 / MRT 1 (nach Abschluß der Interferontherapie) zeigte sich im Mittel ein pathologischer ER-Wert von 2,3 (+/-0,3) [Normwert < 1,9], dann erfolgte die zu erwartende Abnahme der ER bzw. des relativen Wassergehaltes bis auf den Grenzwert 1,9 (+/-0,4), was als Rückgang eines myokardialen Ödems gedeutet werden kann, da die Triggerung des Inflammationsprozesses durch die IFN-Therapie zu diesem Zeitpunkt wieder abnehmen sollte. Auch der abschließende Wert von 1,8 (+/-0,2) lag im Mittel im Normbereich. Demgegenüber ist in Gruppe 2 entsprechend der Muskelmasse und dem *relative enhancement* wieder eine kontinuierliche Abnahme der Werte zu beobachten. Anfangs zeigte sich ein Wert von 2,0 (+/-0,8), es folgte eine direkte, abschließend hochsignifikante Verminderung ($p = 0.005$) bis in den Normbereich auf 1,7 (+/-0,2). Anhand der Boxplots der Mittelwerte (Abb. 7) läßt sich der Verlauf besonders gut beobachten.

IFN Therapie	Prae	MRT1	MRT2	MRT3
N	16	11	13	8
Mittelwert	1,8	2,3	1,9	1,8
Standardabweichung	0,6	0,3	0,4	0,2
Signifikanz	0,322	0,017	0,211	0,008
Keine IFN Therapie	Prae	MRT1	MRT2	MRT3
N	12	8	7	6
Mittelwert	2,0	1,6	1,6	1,7
Standardabweichung	0,8	0,6	0,2	0,5
Signifikanz	0,311	0,041	0,152	0,005

Tab.13. Mittelwerte des relativen Wassergehalts im Verlauf. Normwert < 2,0

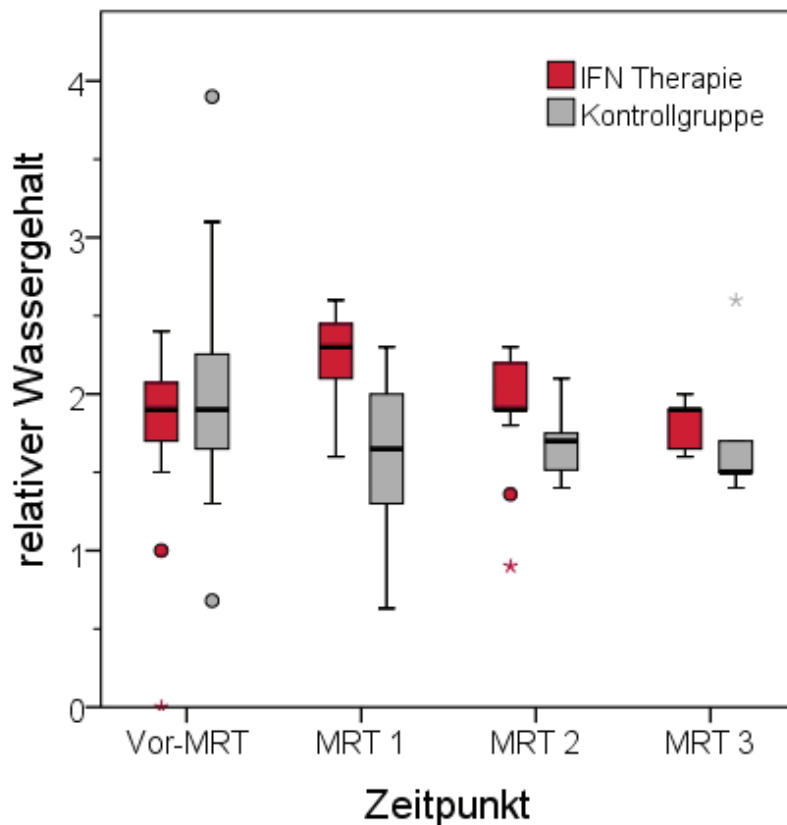


Abb. 7. Mittelwerte des relativen Wassergehalts im Verlauf.

Die Differenzwerte für Gruppe 1 (Tab. 14) waren hier nicht so eindrücklich wie die Mittelwerte, jedoch zeigten sie den bekannten Verlauf mit anfänglich geringer, aber statistisch marginal signifikanter ($p = 0,060$) Zunahme des relativen Wassergehalts auf.

Gruppe 2 zeigte ebenfalls lediglich geringe Unterschiede in den Differenzwerten. Hinsichtlich des Signifikanzniveaus war bei beiden Gruppen kein wesentlicher Unterschied festzustellen, lediglich von Untersuchungszeitpunkt PRAE zu MRT1, also nach zehn Wochen waren die Veränderungen marginal signifikant.

IFN Therapie	DIFF1 Prae – MRT1	DIFF2 MRT1 – MRT2	DIFF3 MRT2 – MRT3
N	8	6	7
Mittelwert	0,3	-0,1	0,2
Standardabweichung	0,6	0,4	0,7
Signifikanz	0,060	0,847	0,532
Keine IFN-Therapie	DIFF1 Prae – MRT1	DIFF2 MRT1 – MRT2	DIFF3 MRT2 – MRT3
N	7	2	2
Mittelwert	-0,4	-0,04	-0,1
Standardabweichung	0,6	0,2	0,4
Signifikanz	0,059	0,780	0,449

Tab.14. Differenzwerte des relativen Wassergehalts / ER.

Der relative Wassergehalt stellt neben dem *relative enhancement* den zweiten, entscheidenden potentiellen MR-Parameter zur Inflammationsbeurteilung dar, der eine Verlaufskontrolle unter Therapie ermöglicht bzw. den etwaigen Therapieerfolg evaluierbar werden läßt. Auch hier ließ sich in Gruppe 1 die Zunahme der Inflammation unter Therapie beobachten.

Die Messungen des *relative enhancements* waren eindrücklicher, als die Werte des relativen Wassergehalts / der *edema ratio*. Im Hinblick auf die Mittelwerte zeigte sich ein besseres Signifikanzniveau beim relativen Wassergehalt, während bei den Differenzwerten das *relative enhancement* ein besseres Signifikanzniveau vorweisen konnte.

7.4. Late enhancement

Von den insgesamt 48 Patienten zeigten 10 Patienten (20,8%) ein *late enhancement*.

Sieben von diesen 10 Patienten (70%) erhielten Interferon.

Drei Patienten (30%) gehörten der Kontrollgruppe an.

Bei den sieben Interferon-Patienten zeigten vier Patienten (57%) zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten durchgehend ein *late enhancement*. Zwei der 7 Patienten (28.6%) zeigten vor der Interferontherapie zu Zeitpunkt PRAE ein *late enhancement*, welches dann zu Zeitpunkt MRT1 (also nach 10 Wochen unter Interferon) bzw. zu Zeitpunkt MRT2 (also nach 30.Wochen) nicht mehr zur Darstellung kam.

Ein Patient (14,3%) zeigte vor der Interferontherapie kein *late enhancement*, jedoch manifestierte sich dieses zu Zeitpunkt MRT2 nach Abschluß der Therapie.

Ebenso erging es einem Patienten (33,3%) aus Gruppe 2, hier zeigte sich zu Zeitpunkt PRAE kein *late enhancement*, jedoch zu Zeitpunkt MRT2, nach sechzehn Wochen symptomatischer Behandlung. Die anderen beiden Patienten (66,7%) aus Gruppe 2 konnten durchgehend bzw. schon zu Zeitpunkt PRAE ein *late enhancement* vorweisen.

Bezüglich des *late enhancements* gab es folglich vier Patienten, die entweder ein abnehmendes oder ein zunehmendes LE zeigten. Auf diese soll nun genauer eingegangen werden:

Es gibt zwei Patienten, die erst im Verlauf der Untersuchungen ein *late enhancement* entwickelten, dabei hat ein Patient Interferon erhalten [Patient 1.], während der andere Patient [Patient 2.] lediglich symptomatisch therapiert wurde. Bei beiden Patienten zeigte sich zu Untersuchungszeitpunkt PRAE kein *late enhancement*, jedoch zu Untersuchungszeitpunkt MRT2 (10.-30.Woche) bzw. MRT3 (>30. Woche).

Patient 1:

Der Patient aus der Interferongruppe zeigte zunächst vor Therapiebeginn kein *late enhancement*, die EF betrug anfangs 62% und bis auf eine kleine Hypokinesie an der Vorderwand stellte sich das Herz in der MRT sonst regelrecht dar. Die erste MRT-Untersuchung zum Zeitpunkt PRAE wurde ca. 6 Monate nach Beginn der klinischen Beschwerden der Myokarditis durchgeführt. Klinisch ging es dem Patienten bereits besser, aber es zeigte sich kein *late enhancement*. Zwölf Monate später, zu Untersuchungszeitpunkt MRT3, wurde nach Abschluß der Interferontherapie eine weitere MRT-Untersuchung durchgeführt: Mittventrikulär kam ein diskretes, flächiges subepikardiales *late enhancement* von ca. 13 x 3mm zur Darstellung. Zudem zeigte sich das relative Enhancement im Vergleich zur VU etwas erhöht, lag jedoch noch im Normbereich (3,7 VU:2,7 Norm:4). Das linksventrikuläre Volumen war im Verlauf deutlich erhöht (EDV: 165ml (→VU:81ml); SV: 89ml (→VU:112ml). Die Ejektionsfraktion betrug 54%. Somit mußte bei Abschluß der Interferontherapie von einem noch floriden entzündlichen Prozeß ausgegangen werden. Der Patient kam zu keiner weiteren MRT-Untersuchung.

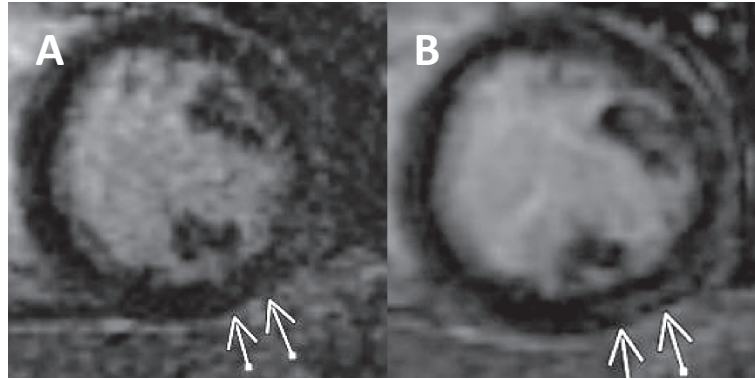


Abb.8 – Patient 1

Patient 1. In MRT-PRAE zeigt sich kein Enhancement (A), erst nach Abschluss der Interferontherapie, zu Zeitpunkt MRT3, kommt ein diskretes subepikardiales Enhancement zur Darstellung (B).

Patient 2:

Der Patient aus der Kontrollgruppe mit symptomatischer Therapie wurde auch zu Zeitpunkt MRT2 vorstellig (12 Wochen nach Therapiebeginn), hier zeigte sich bereits ein kleineres Areal mit fokalem *late enhancement*. Zu Untersuchungszeitpunkt MRT3 (15 Monate nach Therapiebeginn) kam dann eben dort ein deutlicheres subepikardiales

late enhancement von gering größenproredienten ca. 22mm Durchmesser zur Darstellung. Klinisch ging es dem Patienten bereits vor der Therapie sehr schlecht. Zwei Monate vor der ersten MRT-Untersuchung zeigte der Patient die klinischen Symptome eines akuten Koronarsyndroms. Dieses konnte angiografisch nicht bestätigt werden, vielmehr wurde die Diagnose einer entzündlichen Kardiomyopathie gestellt. Mittels Echokardiographie wurde eine Ejektionsfraktion von 20% festgestellt; es erfolgte eine Akut-Therapie. Zum Zeitpunkt der ersten MRT-Untersuchung hatte der Patient bereits wieder eine EF von 51% (in der Echokardiografie zeitgleich von ca. 60%), es wurde eine symptomatische Therapie wie in Kap.3 beschrieben eingeleitet. Bei der Untersuchung zeigte sich kein *late enhancement*. Drei Monate später wurde echokardiografisch eine Ejektionsfraktion von 63% festgestellt. In der MRT-Untersuchung einen weiteren Monat später, also zu Untersuchungszeitpunkt MRT2, wurde wieder fast wie bei der vorangegangenen MRT-Untersuchung eine EF von 56% gemessen. Erstmals zeigte sich hier das *late enhancement*. Zu Untersuchungszeitpunkt MRT 3 (15 Monate nach der ersten MRT-Untersuchung) fiel die EF MR-tomografisch auf 42%, das LE kam vergrößert zur Darstellung. Weitere acht Monate später betrug die Ejektionsfraktion echokardiografisch wieder 62%. Es wurde keine erneute MRT-Untersuchung durchgeführt. Der Patient zeigte während der gesamten Zeit, abgesehen vom akuten Ausgangsstatus, keine wesentlichen klinischen Veränderungen. Die Belastbarkeit wurde durchgehend mit NYHA II bis NYHA III angegeben.

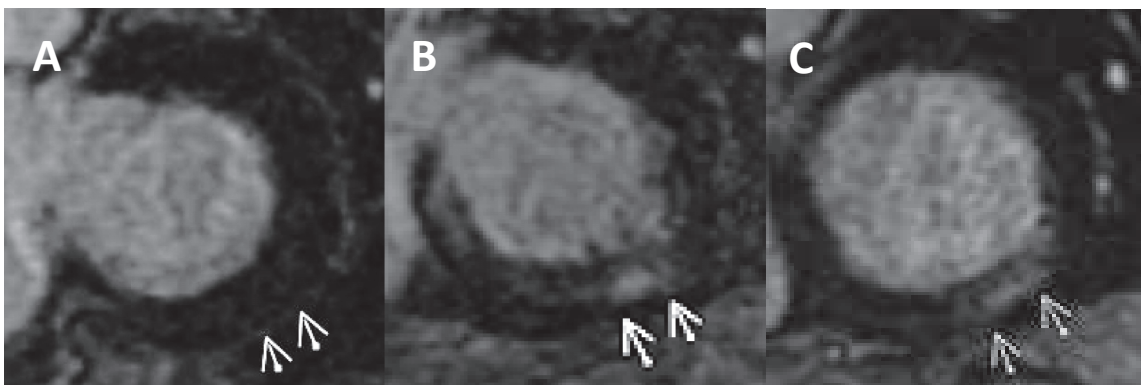


Abb.9 – Patient 2

Patient 2. Anfangs kein Anhalt für ein *late enhancement* (A-MRT PRAE). 12 Wochen nach Beginn einer symptomatischen Therapie (MRT2) zeigte sich ein kleines fokales *late enhancement* (B). Zu Zeitpunkt MRT3 (C) ist dieses etwas größenproredient (22mm).

Demgegenüber wiesen zwei Patientinnen aus der Interferongruppe anfangs ein *late enhancement* auf, welches sich dann zu Untersuchungszeitpunkt MRT3 nicht mehr manifestierte bzw. unter der Nachweisgrenze lag

Patient 3:

Eine der beiden Patientinnen zeigte zunächst infero-apikal subepikardial einen scharf abgrenzbaren *late enhancement*-Saum von ca. 16 x 4mm Durchmesser; die EF betrug 38%. Sie wurde ein weiteres Mal nach 12 Wochen bzw. zu Untersuchungszeitpunkt MRT2 untersucht, bereits hier lag schon kein *late enhancement* mehr vor. In der anschließenden Untersuchung nach weiteren sechs Monaten bzw. zu Untersuchungszeitpunkt MRT3 kam ebenfalls kein *late enhancement* zur Darstellung. Klinisch zeigte die Patientin vier Monate vor der ersten MRT-Untersuchung bereits Zeichen der kardialen Belastung, echokardiografisch betrug die EF damals 31%. Bereits drei Monate später vor Beginn der Interferon-Therapie war die Patientin wieder besser belastbar. Zu etwa diesem Zeitpunkt wurde die MRT durchgeführt, die ein *late enhancement* zeigte. Während der Interferon-Therapie (zu Zeitpunkt MRT2) wurde eine EF von 41% festgestellt. Nach Abschluß der Therapie zeigte sich zu Zeitpunkt MRT3 eine EF von 57%, echokardiografisch zum etwa gleichen Zeitpunkt eine EF von 48%. Abgesehen von den anfänglichen Beschwerden war die Patientin die ganze Zeit über gut belastbar und gab ein NYHA I an. Histologisch wurde mittels Myokardbiopsie auch zwei Monate nach der letzten MRT-Untersuchung eine Viruspersistenz festgestellt bei weiterhin angegebenem NYHA I.

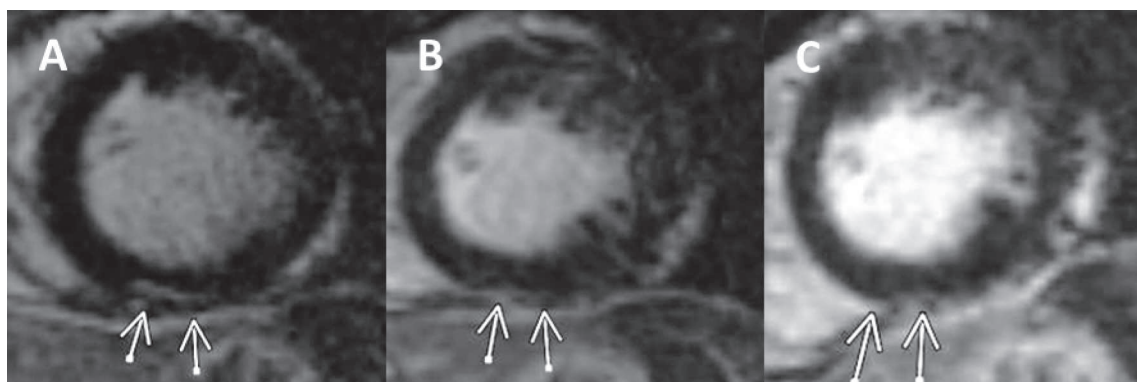


Abb.10 – Patient 3

Patient 3. Zu Zeitpunkt MRT PRAE (A) kam infero-apikal ein kleiner *late enhancement*-Saum zur Darstellung. Dieser konnte in den Verlaufskontrollen zu den Zeitpunkten MRT2 (B) + MRT3 (C) nicht reproduziert werden.

Patient 4:

Bei der anderen Patientin kam zu Beginn der Interferontherapie ein flächiges *late enhancement* subepikardial am anterioren Septum mit einem Durchmesser von ca. 32 x 6mm zur Darstellung. Die EF betrug zu diesem Zeitpunkt 54%. Die klinischen Beschwerden der Patientin, mit Dyspnoe und Zeichen der kardialen Belastung, hatten bereits zwei Jahre zuvor eingesetzt, damals erkrankte die Patientin an einer Pneumonie (die EF hatte damals vor der ersten MRT-Untersuchung echokardiografisch 37% betragen). 10 Monate nach der ersten MRT-Untersuchung erfolgte das zweite MRT, die Ejektionsfraktion zeigte MR-morphologisch im Vergleich zur Voruntersuchung keine Befundänderung und betrug weiterhin 54%. Das *late enhancement* stellte sich ebenfalls im Wesentlichen unverändert dar. Ein Jahr nach Abschluß der Interferontherapie und damit auch nach der ersten MRT-Untersuchung verschlechterte sich der Zustand der Patientin (NYHA II-III). Es bestand zwar keine Belastungsdyspnoe mehr, jedoch gab sie an subjektiv eingeschränkt belastbar zu sein. Zu diesem Zeitpunkt wurde keine MRT durchgeführt. Die abschließende MRT-Untersuchung dreieinhalb Jahre nach Abschluß der Interferontherapie zeigte kein *late enhancement* bei unveränderter EF von 54% bei allerdings im Vergleich zur Voruntersuchung eingeschränkter Bildqualität.

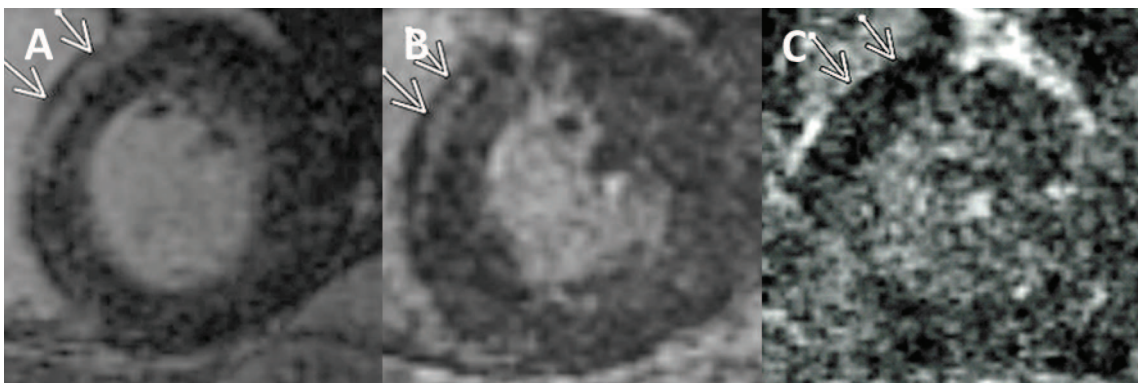


Abb.11 – Patient 4

Patient 4. Bereits vor Beginn der Therapie (MRT PRAE) kam am anterioren Septum ein *late enhancement* vor (A), dieses stellte sich nach 10 Monaten unverändert dar (B). In der MRT zu Zeitpunkt MRT3 (C) ließ sich kein *late enhancement* mehr nachweisen bei allerdings auch deutlich eingeschränkter Bildqualität.

Die Areale mit *late enhancement* konnten also bei diesen beiden Interferonpatienten zu späteren Zeitpunkten nach Abschluß der Therapie nicht reproduziert werden.

7.5 Korrelationen einzelner Parameter

Bezüglich der Korrelation der Muskelmasse und des relativen Enhancements zeigen die Werte in der Therapiegruppe mit einem Korrelationskoeffizienten von $r^2=0.367$ ($r=0.61$) eine deutliche lineare Korrelation, die in der Kontrollgruppe nicht nachweisbar war (Abb. 12). Die vorhandene bzw. fehlende Korrelation war in beiden Gruppen statistisch signifikant.

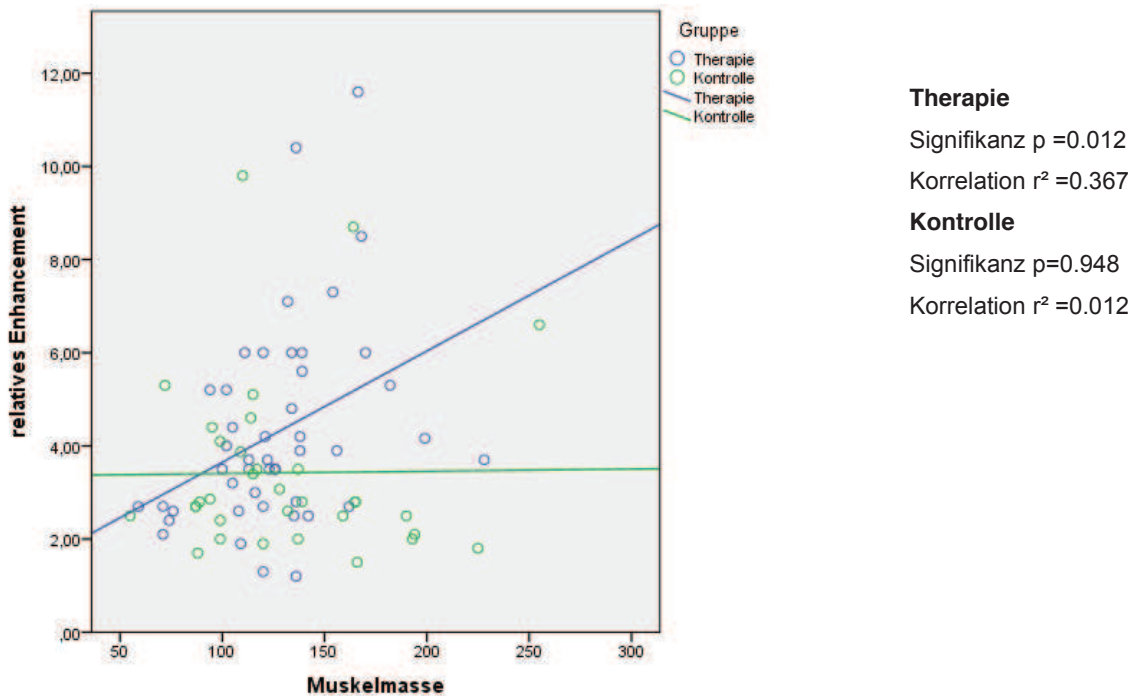
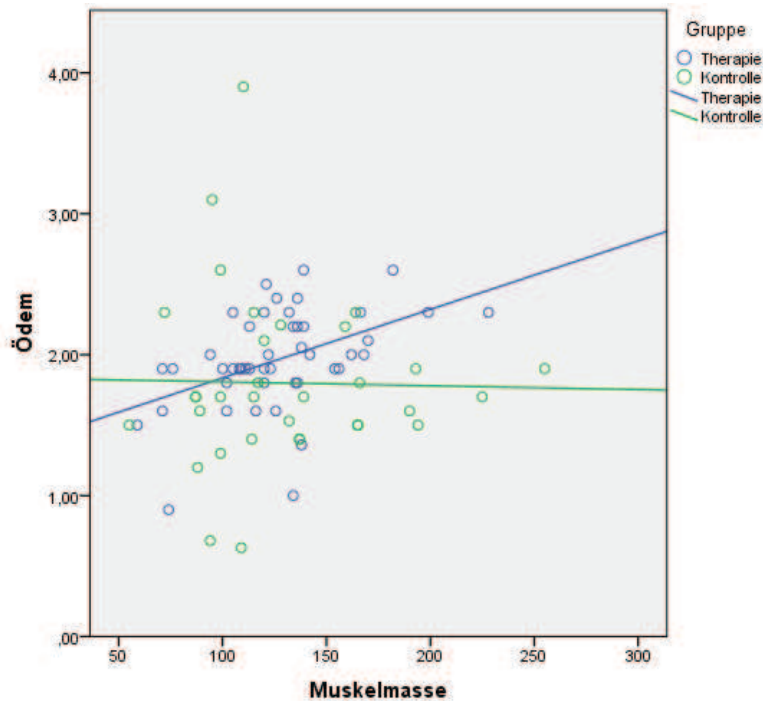


Abb. 12: Korrelation zw. Muskelmasse und *relativem enhancement*.

Stellt man unabhängig von der zeitlichen Einordnung die Muskelmasse und das *relative enhancement* gegenüber, so zeigte sich eine Korrelation zwischen diesen beiden Werten. Die Abbildung zeigt vor allem in der Interferongruppe ein deutlich erhöhtes *relative enhancement* wenn auch die Muskelmasse erhöht ist. Dieser Wert entspricht in etwa der akuten, getriggerten Entzündungsreaktion. Demgegenüber zeigt die Kontrollgruppe eine erhöhte Muskelmasse ohne, daß das *relative enhancement* pathologisch wäre. Dies entspricht vor allem den Werten zu Beginn der Untersuchungen / Entzündung.



Therapie:

Signifikanz $p = 0.002$

Korrelation $r^2 = 0.452$

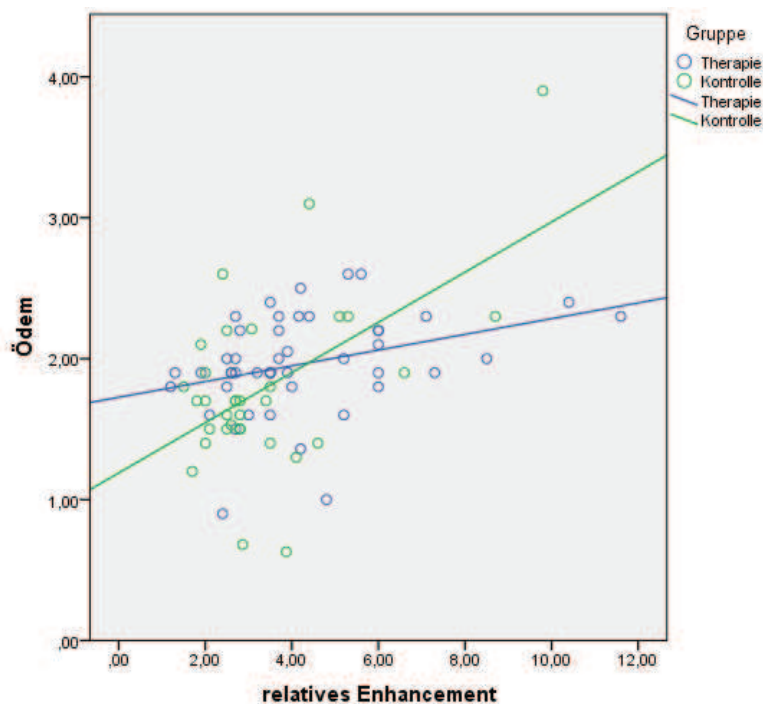
Kontrolle:

Signifikanz $p = 0.911$

Korrelation $r^2 = -0.020$

Abb. 13: Korrelation zw. relativem Wassergehalt / Ödem & Muskelmasse.

Ähnlich verhält es sich in der Korrelation zwischen der Muskelmasse und dem relativem Wassergehalt / *enhancement*. Es zeigte sich in Gruppe 1 eine deutliche positive lineare Korrelation mit einem $r^2=0.452$ ($r=0,67$), diese war statistisch signifikant.



Therapie:

Signifikanz $p = 0.022$

Korrelation $r^2 = 0.337$

Kontrolle:

Signifikanz $p = 0.001$

Korrelation $r^2 = 0.546$

Abb. 14: Korrelation zw. *relative enhancement* und relativem Wassergehalt.⁵³

Stellt man nun *relatives enhancement* dem relativen Wassergehalt / dem gegenüber so zeichnet sich erwartungsgemäß ebenfalls eine positive Korrelation der beiden potentiellen Inflammationsparameter ab.

Es zeigte sich insgesamt eine positive linearere Korrelation, diese war in der IFN-Gruppe mit $p=0.022$ statistisch signifikant und in der Kontrollgruppe hochsignifikant ($p=0,001$).

8. Diskussion

8.1. Einleitung

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) nimmt in der nicht-invasiven Routinediagnostik der Myokarditis eine zunehmend entscheidende Position ein. Durch die hohe Weichteilauflösung und die Verwendung spezieller Cinesequenzen gelingt sowohl eine exakte morphologische Darstellung als auch die Bestimmung der Funktionsparameter der Herzleistung. Die Gewebecharakterisierung ist die Domäne der kernspintomographischen Herzbildgebung³³. Die vorliegende Arbeit zeigt, daß mit dieser Methode der Verlauf einer chronischen Myokarditis und die Veränderungen der Funktions- und Leistungsparameter des Herzens unter unterschiedlichen Therapieformen beurteilt werden kann.

Die aktuelle Literatur hat ihren Schwerpunkt in der Diagnostik und der Darstellung des Verlaufes der akuten Myokarditis⁶³. Deutlich weniger Literatur wurde zu dem Thema einer chronischen Myokarditis veröffentlicht. Die Verlaufskontrolle einer chronischen Myokarditis unter einer immunmodulatorischen Therapie mittels MRT wurde bislang nicht publiziert. Lediglich Verlaufskontrollen bei immunmodulatorischen Therapien einer Myokarditis mittels Echokardiographie wurden veröffentlicht.⁶⁷ Vor dem Hintergrund der bekannten Fortschritte in der Myokarditis-Diagnostik kann mittels CMR Stellung zu den Fragen einer funktionellen Restitution oder Verbesserung bzw. einer etwaigen Chronifizierung des entzündlichen Prozesses bezogen werden.

Unter der Interferontherapie zeigten die Patienten zu Zeitpunkt MRT1 eine deutliche Veränderung ihrer Parameter, die sich mit einer Reaktivierung der myokardialen Entzündung erklären ließen (Verminderung der EF, Erhöhung des LV-EDV und der Muskelmasse, sowie ein erhöhter myokardialer Wassergehalt und ein erhöhtes relatives KM-Enhancement). Diese Beobachtung geht einher mit den Studienergebnissen von Kühl et al.⁴², deren Patienten unter Interferon von u.a. grippeähnlichen Symptomen innerhalb der ersten drei Wochen berichteten. Diese „getriggerte“ Entzündungsreaktion korreliert hier mit der zeitlichen Einordnung der MRT-Untersuchungen zu Zeitpunkt MRT1 (=bis 10. Woche).

8.2 Funktionsparameter

8.2.1. Ejektionsfraktion.

Die Patienten aus der IFN-Gruppe (Gruppe 1) wiesen primär eine Ejektionsfraktion (EF) mit einem Mittelwert von 47% auf, um nach einer Verschlechterung während der „akuten Phase“ der Therapie mit einer verbesserten LV-EF von im Mittel 57% abzuschließen. Die Veränderungen der EF waren trotzdem statistisch nicht signifikant. Aussagekräftiger für die Beurteilung des Myokarditisverlaufs sind die tatsächlichen Differenzwerte der Ejektionsfraktion. Sie zeigen in Gruppe 1 insgesamt betrachtet lediglich eine Zunahme um ca. 1,4%. Dabei ist zu berücksichtigen, daß hier im Gegensatz zu den Mittelwerten die Patienten direkt im Verlauf beobachtet wurden. Eine relevante Änderung der Ejektionsfraktion unter Interferon fand folglich in unserem Kollektiv nicht statt. Die Ursache dieses Unterschiedes der Mittel- & Differenzwerte liegt vermutlich in einer „negativen Selektion“ der Interferonpatienten, eben aufgrund einer unterschiedlichen Compliance der Patienten hinsichtlich der direkten Verlaufskontrollen. Vermutlich wurden eher Patienten im direkten Verlauf kontrolliert, die mit Interferon behandelt wurden und eine fortwährend aktive, chronifizierte Myokarditis hatten, während Patienten mit besserem klinischen Verlauf unter Interferontherapie seltener zu weiteren Untersuchungen kamen, dieser Umstand erklärt die Differenz zu den Mittelwerten. Patienten mit akuten, fulminanten Myokarditiden heilen in der Regel schneller aus³⁷ und sind eher einer akuten Myokarditis zuzuordnen, nach Besserung ist die Compliance für Verlaufsuntersuchungen mit langen Untersuchungsabständen auch dort daher gering. Die Gabe von Interferon triggert die Immunantwort, der Herzmuskel durchläuft eine stärkere Entzündungsreaktion. Zum ersten Untersuchungszeitpunkt (PRAE) finden sich gehäuft Patienten, die eine schwere Manifestationsform der chronischen Myokarditis haben. Diese „schlechteren“ Ausgangswerte könnten so den niedrigen Mittelwert von 47% zum Zeitpunkt PRAE gegenüber den späteren Zeitpunkten bzw. die weniger eindrucksvollen Differenzwerte erklären. Die Patienten mit initial schwereren Manifestationsformen (schlechteren Funktions- & Entzündungswerten) fehlen aufgrund des Therapieerfolgs in den späteren Verlaufsuntersuchungen.

In Gruppe 2 zeigen die Differenzwerte zu Zeitpunkt DIFF2 eine Abnahme um 10%, diese Unterschiede waren ebenfalls statistisch nicht signifikant. Es lassen sich lediglich Tendenzen erkennen.

Insgesamt läßt sich folglich feststellen, daß die Ejektionsfraktion, unabhängig von der Therapie, im Verlauf einer chronischen Myokarditis keine signifikanten Änderungen erfährt. Dies bestätigt Beobachtungen u.a. von Gutberlet et. al.⁵⁸, die nur geringe Veränderungen der EF bei chronischen Prozessen feststellten.

8.2.2. Schlagvolumen

Das mittlere Schlagvolumen (SV) zeigte im gesamten Verlauf hinsichtlich der Differenzwerte in Gruppe 1 eine kontinuierliche Besserung. Es verbesserte sich im Mittel um 15ml. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Kontrollgruppe im gesamten Verlauf eine Abnahme des Schlagvolumens um etwa 19%. Diese Reduktion des SV wird sowohl in den Mittelwerten als auch in den Differenzwerten deutlich. Man beachte, daß zu den späteren Untersuchungszeitpunkten jedoch eher die Verlaufswerte der Patienten gegeben sind, die aufgrund ihrer schlechteren klinischen Symptomatik vorstellig wurden. Diese „negative“ Selektion erklärt auch die höheren Ausgangsvolumina gegenüber den mit IFN behandelten Patienten.

Das Schlagvolumen verdeutlicht also die Verschlechterung der Patienten in ihrer Herzleistung, die kein Interferon erhielten. Die Verbesserung der Herzleistung der IFN-Patienten zeigt sich bei diesem Parameter nur gering, im Vergleich zu der anderen Gruppe liegt hier viel mehr keine Verschlechterung vor.

8.2.3. Enddiastolisches und endsystolisches Volumen

Der Ausgangswert von Gruppe 2 hinsichtlich des enddiastolischen Volumens (EDV) ist höher als bei der IFN-Gruppe. Entsprechend akuten Myokarditiden, bei denen eine raschere Genesung bei fulminanteren Verläufen einer Myokarditis beobachtet wurde²¹⁺³⁹, wäre der schlechtere Ausgangswert von Gruppe 2 zu Beginn der Messungen eine mögliche Erklärung, warum diese Patienten nach „normaler“ Entzündungsreaktion ohne Interferon zum Ende des Untersuchungszeitraumes hin in etwa das gleiche EDV-Niveau erreichen wie Patienten mit einer Interferontherapie. D.h. die Patienten aus Gruppe 2 mit einer chronischen Myokarditis scheinen einen besseren *coping- (oder Bewältigungs-) Mechanismus* aufzuweisen. Patienten aus

Gruppe 1 haben anfangs eine weniger ausgeprägte Verminderung des EDV, verbessern dies dann aber ebenfalls durch die getriggerte Immunreaktion des Interferons, das *coping* wird möglicherweise durch das Interferon wettgemacht. Es ist nicht bekannt, ob dieser Mechanismus, der bei akuten Myokarditiden bekannt ist, auch bei chronischen Myokarditiden seine Anwendung findet.

Zu Zeitpunkt 2 zeigte das EDV in Gruppe 1 einen mittleren Wert von 200 ml, das Schlagvolumen einen Wert von im Mittel 88 ml. Im Vergleich zu den anderen Untersuchungszeitpunkten ist der prozentuale Anteil des Schlagvolumens am EDV zum Zeitpunkt der aktiven Immunreaktion also deutlich geringer. Laut des Frank-Starling-Mechanismus nimmt das Schlagvolumen bei Erhöhung der Vorlast des Herzens zu, also der Zunahme von EDV, hier tritt dieser Effekt prozentual gesehen geringer auf. Somit ist die intermediäre Zunahme beider Volumina vor dem Hintergrund der Herzleistung paradox zueinander, da eben zum gleichen Zeitpunkt das EDV zunimmt, während das Schlagvolumen in Relation abnimmt. Später normalisiert sich das Verhältnis der prozentualen Beteiligung von SV zu EDV wieder, d.h. das Schlagvolumen erreicht prozentual gesehen wieder das gleiche Volumen wie vorher. Da im Verlauf der Untersuchungen das EDV fast auf das Ausgangsniveau zurückkehrt, das SV aber im Verlauf insgesamt zunimmt – sich die Ratio zwischen EDV und SV „normalisiert“ – konnte die CMR in der Zusammenschau eine tatsächliche, geringe Verbesserung der Herzleistung (= des Schlagvolumens) in Gruppe 1 nachweisen. Zu Zeitpunkt MRT1 zeigte sich bei den Mittelwerten der EF keine signifikante Änderung, d.h. zum Zeitpunkt der getriggerten Entzündungsreaktion lag keine Besserung der Herzleistung vor, hinsichtlich der Füllungsvolumina sogar eine intermediäre Verschlechterung. Erst im längerfristigen Verlauf (nach 6 Monaten) erfuhren die Funktionsparameter und die Ejektionsfraktion eine Besserung. Im Gruppenvergleich sind die Verläufe unterschiedlich, aber abschließend sind die Endergebnisse wieder komplementär. Hier besteht keine signifikante Korrelation mit der Ejektionsfraktion – siehe unten.

Das endsystolische Volumen zeigt in beiden Gruppen eine entsprechende kontinuierliche Besserung, bis eben auf die intermediäre Verschlechterung in Gruppe 1 zum Zeitpunkt MRT1, also dem Zeitpunkt der aktivierten Immunreaktion.

Insgesamt stellte sich bei Patienten ohne Immuntherapie, wie in anderen Studien vorbeschrieben⁵⁶, im Hinblick auf die Funktionsparameter des Herzens keine signifikante Besserung ein, sondern lediglich im Verlauf eine eher geringe Änderung. Die Funktionsparameter scheinen sich daher als alleinige Beurteilungsmerkmale des Krankheitsverlaufs einer chronischen Myokarditis nicht zu eignen, vielmehr runden sie das Bild der MRT-Entzündungsparameter ab und anhand ihrer läßt sich die MRT mit der klinischen Symptomatik besser korrelieren.

8.3. Muskelmasse

Wie Zagrosek et.al. zeigten, ändert sich je nach Stadium der Entzündung der Wert der Muskelmasse, dieser steht in Relation zum myokardialen Ödem⁶². Die Veränderung der Werte der Muskelmasse korrelierte sehr gut mit dem relativen Wassergehalt bzw. der ER und dem *relative enhancement*. In der akuten Phase der Myokarditis lag die Myokardmasse in der Studie von Zagrosek et al. im oberen Normbereich, im *follow-up* nahm sie wieder ab. Die Muskelmasse läßt sich mit Hilfe von SSFP-Sequenzen (siehe oben) zuverlässig bestimmen.⁵⁵ Gleichzeitig zeigte sich bei Zagrosek et al. auch eine geringe Verbesserung der EF, jedoch bewegte sich diese auch im Rahmen des Normbereichs. Nach abgeheilter Myokarditis war neben der Abnahme der Muskelmasse kongruent eine Abnahme der Signalintensität in T2w zu beobachten. Die vorliegenden Ergebnisse geben entsprechend diesen Beobachtungen den Verlauf wieder. Mit Hilfe der MRT zeigten Hiramitsu et al.⁶⁷, daß das Ödem bei einer akuten Myokarditis im Heilungsprozess abnimmt. Schroeder et al.⁶⁸ zeigten erstmals mittels CMR, daß das Ödem bei einer Myokarditis und dadurch die Muskelmasse ebenfalls zunimmt. Vor allem Higgins et al.⁶⁹ wiesen früh auf die Tatsache hin, daß bereits kleinere Veränderungen im Wassergehalt des Myokards in Form der Myokardmasse zu großen Veränderungen der Ergebnisse in T2w führen. Die Patienten bei Zagrosek et al. zeigten bei Zu- und Abnahme der Signalintensität bzw. der Muskelmasse keine relevanten Veränderungen in der Ejektionsfraktion, also dem Funktionsparameter des linken Ventrikels. Diese Beobachtungen werden durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt.

In Gruppe 1 nahm durch Zunahme der Entzündungsreaktion die Muskelmasse zu Zeitpunkt MRT1 als Ausdruck eines Ödems signifikant zu und zeigte in der Verlaufsbeurteilung (MRT2) eine Abnahme um 30% bis in den Normbereich. Diese

Abnahme des Ödems war signifikant, sowohl in den Mittelwerten als auch in den Differenzwerten. Insofern ist von den Ergebnissen her von einer regredienten Schwellung nach der akuten, getriggerten Immunreaktion auszugehen. Somit ist die Muskelmasse ein weiterer Parameter für die indirekte Beurteilung einer Entzündungsreaktion. Zum Zeitpunkt der getriggerten Immunreaktion unter IFN-Therapie zeigte sich also in Gruppe 1 eine Schwellung des Herzmuskels, welche nach Abschluß der Therapie bzw. im längerfristigen Verlauf wieder abnahm. Bei der Kontrollgruppe konnte ebenfalls ein signifikanter Rückgang der Werte der Muskelmasse beobachtet werden, jedoch ohne daß im Zeitraum der Messungen eine Zunahme stattgefunden hätte. Hier bewirkte die „normale“ Entzündungsreaktion a.e. bereits vor den Untersuchungen eine Schwellung, die im Vergleich zur Interferontherapie zu einem ähnlichen, verzögerten Prozeß wie bei IFN-Therapie führte: einem Rückgang der Schwellung.

Die Schwellung hat vermutlich bereits vor den MRT-Untersuchungen bestanden bzw. hatte bereits eingesetzt. Bei der ersten MRT-Untersuchung war in der Kontrollgruppe der Wert der Muskelmasse bereits deutlich über dem Normbereich gelegen und besserte sich kontinuierlich zu den nächsten Untersuchungszeitpunkten, nahm also ab. Dabei war die Besserung im gesamten Verlauf weniger eindrucklich als bei den Patienten unter Interferontherapie. In Gruppe 2 konnte entsprechend den anderen Parametern eine stetige Besserung ohne intermediäre Verschlechterung beobachtet werden – hinsichtlich der Muskelmasse abschließend auch mit Werten im Normbereich. Die Differenzwerte haben im direkten Verlauf in der Kontrollgruppe zu niedrige Werte, als daß sie statistisch signifikant wären. Es ist fraglich, ob bei den Patienten der Kontrollgruppe nicht auch in der Form ein Entzündungsprozess stattgefunden hat, wie bei den Patienten der Gruppe 1 unter IFN-Therapie, jedoch eben ohne intermediäre tiefer gehende Verschlechterung. Die getriggerte Immunreaktion führt folglich zu einer ähnlichen oder entsprechenden Restitution wie eine „natürliche“ Entzündungsreaktion ohne immunmodulatorische Einflußnahme. Dieses *coping* (siehe oben) hatte bei den Patienten der Gruppe 2 offensichtlich schon früher eingesetzt.

Vor dem Hintergrund der Selektion der Patienten, die Interferon erhalten haben, könnte man dementsprechend postulieren, daß Patienten die Interferon erhalten haben eben durch die getriggerte Immunreaktion die Myokarditis überwinden

konnten, während die Patienten der Kontrollgruppe die bereits eine „normale“ Entzündungsreaktion durchlebten eben auch ohne immunmodulatorische Therapie genesen. Entsprechend führte womöglich bereits die klinische Symptomatik zu der entsprechenden Zugehörigkeit zu einer Gruppe, also ob ein Patient Interferon bekommen hat oder nicht, d.h. die Selektion zur Therapieform definierte bereits den entsprechenden Verlauf.

Die Muskelmasse zeigte in den vorliegenden Untersuchungen insgesamt gesehen den von Hiramitsu et al.⁶⁷ und Zagrosek et al.⁶⁰ beschriebenen Verlauf (siehe oben), der Zu- bzw. Abnahme der Muskelmasse unter aktiver Entzündungsreaktion. Wie bei Zagrosek et al. zeigte sich hier ebenfalls keine korrelierende bzw. wesentliche Änderung der Ejektionsfraktion.

8.4 Entzündungsparameter und Vitalitätsdiagnostik

2009 publizierten Zagrosek et al.⁷¹ eine Arbeit über Myokardschädigungen bei Myokarditis und deren Verlaufskontrolle mittels CMR. Sie legten dabei ihren Schwerpunkt auf die Unterscheidung zwischen reversiblen und irreversiblen Myokardschädigungen. Dabei postulierten sie, daß ein Ödem als Charakteristikum einer akuten Entzündung gedeutet werden müsse. Sie folgerten, daß in diesen Fällen keine endomyokardiale Biopsie nötig sei, da ja die (akute) Erkrankung in der Regel von selbst ausheile. Sie wiesen darauf hin, daß bei Patienten mit reversiblen und irreversiblen Myokardschäden keine Korrelation zwischen der Schwere der Myokardschäden und den Funktionsparametern des linken Ventrikels zu finden war.

Auch bei der chronischen Myokarditis war keine Korrelation zwischen beispielhaft dem EDV und den Gewebeschäden im Verlauf gegeben. Lediglich im akuten Fall korrelierte die ER (*edema ratio*) mit der Veränderung des EDV. Im Falle eines Rückgangs der Entzündungsparameter im Gewebe könnte somit von einem Ansprechen auf eine Therapie ausgegangen werden. Demzufolge sind ER und gRE nur intermediär erhöht. Nach Beobachtungen von Zagrosek et al. sind Veränderungen in T2-gewichteten Sequenzen, also Ödem, und relatives Enhancement nur selten bei einer chronischen Myokarditis zu beobachten.

Ziel dieser Arbeit war es unter anderem eine Aussage bzgl. des Inflammationsprozesses am Myokard im Verlauf einer chronischen Myokarditis unter

IFN-Therapie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne IFN-Therapie treffen zu können. Dabei wurden der relative Wassergehalt bzw. die ER als Hinweis auf ein reversibles myokardiales Ödem und das relative KM-*enhancement* als Ausdruck für die reversible Hyperämie im Falle einer persistierenden oder reaktivierten myokardialen Inflammation gewertet. Die Zu- oder Abnahme der entsprechenden Werte wurden vor dem Hintergrund des Therapie-*monitorings* beobachtet, um eine entzündliche Reaktion unter Therapie beurteilen zu können.

Zunächst sei noch einmal auf die *edema ratio* / ER eingegangen: Die Untersuchungen dieser Arbeit zeigten eine Zunahme der ER / des Ödems bzw. eine klinische Verschlechterung in der IFN-Gruppe zum Zeitpunkt der Applikation des Interferons. Abschließend (nach Rekonvaleszenz) nach einem Zeitraum > 30 Wochen konnte ein Wert im Normbereich und damit neben dem klinischen Verlauf eine objektivierbare Verbesserung erzielt werden.

Die Kontrollgruppe zeigte demgegenüber keine relevanten Veränderungen, sondern eine stetige geringe Abnahme des Ödems von knapp oberhalb bis in den Normbereich – entsprechend den bekannten Publikationen, bei denen eine Myokarditis ohne immunmodulatorische oder kausale Therapien beobachtet wurde.⁵⁶ Die Differenzwerte der Kontrollgruppe zeigten zu Anfang ebenfalls einen abnehmenden Trend. Demzufolge liegt unabhängig von einer immunmodulatorischen Therapie aufgrund der Entzündungsreaktion bereits ein Ödem vor, davon ausgehend erklärt sich die kontinuierliche Verbesserung in der Kontrollgruppe. Diesbezüglich ist von einer Ödembildung aufgrund der Immunabwehr bzw. einer gegebenen floriden Entzündung auszugehen. Die Ausprägung und Rückbildung unter Interferon findet entsprechend verstärkt statt. Dies läßt sich mittels CMR evaluieren. (siehe Abbildung 7!).

Das Ausmaß des Ödems hat auf die T2w-Signalintensität eine entscheidende Wirkung. Die Signalintensität wird in T2w durch die im Wasser erhaltenen Protonen maßgeblich beeinflusst. Ist das Ödem regional begrenzt, so ist der Verlust der Zellwandfunktion während der Entzündung auf dieses Areal beschränkt, die erhöhte Permeabilität der Zellmembranen führt zum Wassereinstrom. Die Lokalisation des

Ödems wird in einer regionalen und einer globalen Form unterschieden. Meist ist der Nachweis eines regionalen Ödems in seiner Sensitivität limitierter, da bei weniger schweren Entzündungen und der damit besser erhaltenen Zellmembranfunktion weniger Wasser in die Zelle einströmt. Ist das Myokard global betroffen, so ist die Signalintensität insgesamt höher, d.h. die Myokarditis ist generalisiert. Laissy et al.³⁵ zeigten bereits 2002, daß es bei einer Myokarditis zunächst zu einer fokalen und nach ca. einer Woche zu einer eher diffusen KM-Verteilung kommt – dem Ödem entsprechend. Der Ansicht von Laissy et al. nach ist dies der erhöhten Kapillarpermeabilität und der Hyperämie im Zuge des Entzündungsprozesses geschuldet.

Bei Laissy et al.³⁵ genasen die zwanzig Patienten nach zwei Monaten, die *enhancement*-Werte normalisierten sich. Letztlich ist der Prozeß von fokaler zu globaler Signalintensität noch nicht abschließend geklärt. Die meisten Patienten bei den hier vorliegenden Ergebnissen erhielten ihre MRT-Untersuchung nicht unmittelbar bei Diagnosestellung (viel mehr in einem Zeitraum), die Messung der Signalintensität bezieht sich auf den gesamten Herzmuskel. Der akquirierte Wert büßt hier also nicht an seiner Aussagekraft ein, die lokal zu generalisierte Umwandlung hat hier keinen Einfluß auf den erhobenen Wert. Zudem zeigen die hier zum Zeitpunkt PRAE akquirierten Werte in den beiden Gruppen mit chronischer Myokarditis keinen wesentlichen Unterschied.

Abschließend nach erfolgter nicht- oder mittels Interferon getriggelter Entzündungsreaktion zeigten beide Gruppen im Verlauf bezüglich des relativen Wassergehalts einen Wert im Normbereich, Gruppe 1 mit 1,8 (+/-0,2) und Gruppe 2 mit 1,7 (+/-0,5).

Abdel-Aty et al.⁵⁷ zeigten bereits 2005 an akuten Myokarditiden, daß die Signalintensität in T2w der einzige Parameter ist, der mit Serummarkern akuter Myokardschädigung korreliert. Abdel-Aty et al.³³ fanden hinsichtlich des *early enhancements* keine Korrelation mit dem Verlauf der Ejektionsfraktion, aber eine signifikante Korrelation zwischen der Signalintensität in T2-gewichteten Sequenzen und den gemessenen Troponin-Werten. Sie wiesen außerdem auf die mangelnde Korrelation zwischen *late enhancement* und Troponin bzw. der Ejektionsfraktion hin.

Sie folgten der Theorie, daß die KM-Akkumulation im *late enhancement* lediglich die Vernarbung aufzeigt, während das Ödem in der T2-Wichtung durch die Korrelation mit Laborparametern eher die Myozytenschädigung wiedergibt.

In einer späteren Studie vertieften Abdel-Aty et al. die Kenntnisse der T2-Wichtung bzgl. der Herz-MRT-Bildgebung.⁷² Die schnellen TSE-Sequenzen ermöglichen eine bessere Charakterisierung des Herzmuskelgewebes. Dies basiert auf einer Veränderung der T2-Relaxation durch den erhöhten Wassergehalt bei einer Entzündung; eine Blut- und Fett-Suppression tragen zur Verbesserung der Diagnosefähigkeit bei. Es sind schnellere Bildaufnahmezeiten und eine bessere Beurteilbarkeit von Kontrast-sensitiven Pathologien möglich.

Signalvermehrungen in T2-gewichteten Aufnahmen würden sich im Vergleich zu den irreversiblen Schäden, die das *late enhancement* aufzeigt, meist größer darstellen, weil unter Umständen die nekrotische Narbe von Ödem umgeben sei, solche Areale ließen sich folglich in ihrem Ausmaß bestimmen und verfolgen, d.h. nehmen sie ab oder bleiben sie in dieser Größe bestehen.

Das *global relative enhancement* [gRE] liefert gerade bei chronischen Myokarditiden eine bessere Auswertbarkeit als die *edema ratio*, da es vor allem eine bessere Spezifität für die Inflammation in T1-gewichteten Sequenzen nach Gabe gadoliniumhaltigen Kontrastmittels hat⁶⁵. Inflammation zeichnet sich durch eine Hyperämie und ein *capillary leakage* aus. Die Entzündung bedingt eine Vasodilatation, dadurch gelangt mehr Blut in die entzündeten Areale und es erfolgt in der frühen *wash out* Phase eine erhöhte Anflutung von Kontrastmittel. Das relative Enhancement (gRE) präsentierte sich in den vorliegenden Ergebnissen den anderen vorbeschriebenen Parametern im Verlauf entsprechend. In Gruppe 1 zeigte sich eine Zunahme des *enhancements* auf einen Wert von 5,9 (bei Normwert < 4,0) zum Untersuchungstermin zwei (MRT1). Damit wird die Verschlechterung / Zunahme des entzündlichen Prozesses unter der IFN-Therapie deutlich. Das gRE zeigte hier bei einer chronischen Myokarditis unter einer immunmodulatorischen Therapie erstmals diese deutliche Zunahme im Sinne einer akuten oder „getriggerten“ Inflammation. Abschließend zeigt sich im Verlauf ein durchschnittlicher Wert im Normbereich, das Ödem bzw. der Entzündungsparameter sind nach Abschluß der IFN-Therapie und

der akuten Entzündungsreaktion rückläufig. Postentzündlich normalisiert sich das gRE. Gruppe 2 zeigte beim ersten MRT-Termin ebenfalls einen Wert > 4, jedoch nahm hier das gRE im Verlauf in geringeren Schritten stetig ab. Es ist somit davon auszugehen, dass diese Patienten trotz chronischer Myokarditis auch ohne immunmodulatorische Triggerung eine noch floride Myokarditis zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung aufwiesen. Dabei erzielten die Patienten der Gruppe 2 abschließend niedrigere Werte als die Patienten, die mit Interferon behandelt wurden (ggf. ist dies mit einem besseren *coping* entsprechend der Gruppenzugehörigkeit zu erklären – siehe oben). Dies entspricht unter anderem den Beobachtungen von Zagrosek et al.⁶², bei ihnen zeigte sich in der akuten Phase das gRE zu 80% erhöht, im *follow-up* zeigte es dann eine signifikante Reduktion.

Bei den hier vorliegenden Ergebnissen fand sich in der Gruppe mit symptomatischer Therapie keine intermittierende Zunahme des gRE. Dieser Unterschied in der Entwicklung des gRE in beiden Gruppen dokumentiert das gute Ansprechen von Gruppe 1 auf die IFN-Therapie. Das gRE als entscheidender Entzündungsparameter der CMR zeigte korrelierend mit den Funktionsparametern eine deutliche Besserung bei den Patienten mit chronischer Myokarditis. Insofern bietet sich unter anderem aufgrund des *relative enhancements* an, mittels CMR den Heilungsprozeß einer chronischen Myokarditis unter immunmodulatorischer Therapie zu beobachten und zu kontrollieren. Diese Herangehensweise ist in die für das CMR spezifischen Lake Louise Kriterien zur Diagnostik einer Myokarditis eingegangen.¹¹ Als Ausdruck der Therapie kann eine intermediäre Akuität der CMR-Parameter beobachtet werden, die sich später möglicherweise auch in der Verbesserung der Funktions- & CMR-Parameter auflöst. Besonders deutlich wurde dieser Verlauf des gRE anhand der Korrelation mit der Muskelmasse im Verlauf und im Bezug auf den relativen Wassergehalt. (siehe Abbildung 12 und 14)

Laissy et al. beschrieben zum ersten Mal eine generelle Myositis der Skelettmuskulatur begleitend zur Myokarditis²¹. Es wurde die Vermutung geäußert, daß die Myositis der Skelettmuskulatur einem eigenen Krankheitsverlauf unterliegt, da sich in den Kontrolluntersuchungen nach zwei Monaten die Skelettmuskulatur in ihrer Signalintensität normalisiert hatte. Demgegenüber zeigte das Myokard noch ein

geringes *enhancement*. Dies ist insofern von entscheidender Relevanz, da die Signalintensität des Myokards, v.a. beim *globalen relativem enhancement* in Relation zur Skelettmuskulatur berechnet wird, dessen Signalintensität unter Umständen pathologisch verändert ist. Leider wurden bisher zu dieser bekannten Problematik keine weiteren Studien veröffentlicht. Die Lake Louise Kriterien¹¹ geben lediglich die Empfehlung, die akquirierten Signalintensitätswerte des Myokards nur dann zu verwenden, wenn sich die absolute myokardiale Signalintensität prae & post Kontrastmittelapplikation maximal um 45 % unterscheidet. Hier wären weiterführende Studien notwendig.

In dieser Arbeit konnte erstmals die Zu- und Abnahme des entzündlichen Prozesses in Form eines Ödems für eine chronische Myokarditis unter IFN-Therapie mit der MRT dokumentiert werden. Besonders deutlich wurde die aktivierte Entzündungsreaktion durch die Beobachtungen der Muskelmasse und des *relative enhancements* im Verlauf. Hier konnte eine signifikante Zu- und Abnahme der Schwellung des Herzmuskels gemessen werden. Vormalig wurden Studien mehr vor dem Hintergrund einer akuten Myokarditis im Verlauf beziehungsweise im einfachen *follow-up* veröffentlicht. Sonst zeigte sich bisher bei chronischen Myokarditiden bzw. bei ihren Verlaufskontrollen eine eher geringe Änderung des Ödems oder ihrer Funktionsparameter in der MRT-Untersuchung des Herzens. Nicht zuletzt ist dies dem Umstand geschuldet, daß bei chronischen Myokarditiden seltener durchgreifende Änderungen der untersuchten Standardparameter detektierbar sind. Anhand der getriggerten Immunreaktion durch das Interferon konnte dadurch dieser Verlauf erstmals mittels Herz-MRT beobachtet werden.

8.5. Late enhancement

Das *late enhancements* (LE) ist *per definitionem* eine KM-Akkumulation im vernarbten Gewebe bei erweitertem Extrazellulärraum¹¹. Gutberlet et al.⁵⁸ beobachteten bei ihrem Patientenkollektiv mit chronischen Myokarditiden insgesamt seltener ein subepikardial betontes LE als bei akuten Myokarditiden beschrieben.

Das Areal des *late enhancement* zeigt sich bei der Erstuntersuchung eines akuten Myokardinfarkts größer als in den postinfarziellen Verlaufskontrollen⁷³. Das abnehmende Ausmaß des *late enhancements* bei einem Myokardinfarkt im Verlauf

entspricht am ehesten einem Schrumpfungsprozeß im Rahmen der postnekrotischen Narbenbildung³². Abdel-Aty et. al. beobachteten³³ in einer späteren Studie, daß zum Zeitpunkt eines akuten Gewebeschadens in den T2-gewichteten Sequenzen ein wesentlich größeres Ödemareal abgebildet wird, als es sich später in den Verlaufskontrollen manifestiert, das heißt zunächst werden auch die akuten, noch reversiblen Myokardschäden als Ödem sichtbar. Das Ödem (in T2 gewichteten Sequenzen) ist also Zeichen einer akuten, reversiblen Myozytenschädigung bevor irreversible Schäden einsetzen. Dieser Prozeß wurde in der entsprechenden Studie in vivo anhand einer induzierten Ischämie im Tiermodell dargestellt. Entsprechend sind Abdel-Aty et al. der Ansicht, daß das *late enhancement* zwar für die Diagnostik irreversibler Schäden geeignet sei, jedoch aufgrund mangelnder Korrelation mit den Serummarkern nicht die Differenzierung zwischen akutem und chronischem Geschehen zuließe, also eine Aussage bzgl. der Akuität des Entzündungsprozesses nicht getroffen werden kann.

Gutberlet et al.⁵⁸ übertrugen die Theorie dieses *remodellings* bei myokardialer Ischämie auf die chronische Myokarditis. Dies würde im akuten oder chronischen Fall eine unterschiedliche Größe des Areals erklären. Liu et al.⁹ zeigten bereits, daß sich das LE nach der akuten Phase einer chronischen Myokarditis zurückbildet. Dies könnte dem Schrumpfungsprozess unter Vernarbung beim Myokardinfarkt entsprechen. Bei den vorliegenden Ergebnissen zeigten zwei Interferon-Patientinnen (Pat. 3 + 4) im Verlauf ein abnehmendes LE, dies würde diesem Erklärungsansatz entsprechen.

Im *consensus paper* von Friedrich et al.¹¹ ist die Entwicklung des *late enhancements* bzw. der Myokardschädigung wie folgt beschrieben: Nach Entzündung und Abtragung der nekrotischen Zonen entsteht ein Zusammenschluß von Fibrozyten mit im Vergleich zu normalen Myozyten größerem Interstitium. Dieser vergrößerte Extrazellulärraum erleichtert die Verteilung an Gadolinium in der späten *wash out* Phase. Wie lange der Umbauprozess bis zu dem vergrößerten extrazellulären Raum dauert ist nicht geklärt. *Late enhancement* entspricht nach gängiger Definition einem Marker für vernarbte bzw. nekrotische Areale. Bei diesem Erklärungsansatz müßte das Entstehen des LE bei zwei Patienten, die vorher kein LE hatten, unter

Interferontherapie im Rahmen des reaktivieren Entzündungsgeschehens nicht nur zu einer Inflammation, sondern auch zu einem irreversiblen myokardialen Zelluntergang mit Nekrose und Narbenbildung geführt haben.

Bei den hier vorliegenden Ergebnissen zeigten sechs Patienten, vier aus Gruppe 1 und zwei aus Gruppe 2, durchgehend ein *late enhancement*, was den Beobachtungen von Gutberlet et al.⁵⁸ bei Patienten mit chronischer Myokarditis und Viruspersistenz entspricht. Es fand allerdings keine Quantifizierung des *late enhancements* statt, d.h. ob das narbige Areal sich im Verlauf in seiner Größe nicht doch verändert hat, wurde nicht evaluiert.

De Cobelli et al.⁷⁴ fanden eine geringere Sensitivität des LE bei *borderline myocarditis*, wo histopathologisch häufig keine Viruspersistenz nachgewiesen werden kann. Das *late enhancement* wird in der Routinediagnostik noch nicht quantifiziert, dies könnte gegebenenfalls Aufschluß über das etwaige *remodelling* und die Narbenbildung geben. Hier konnte jedoch unabhängig von der Größe des LE-Areals bei beiden Therapien eine neu aufgetretene Narbenbildung beobachtet werden. Ob es unter IFN-Therapie oder ohne häufiger zu myokardialen Zelluntergang kommt, also die induzierte Inflammation eher als die persistierende Inflammation zur Nekrose führt, ist aufgrund der niedrigen Patientenzahlen aus den Ergebnissen nicht abzuleiten.

Zudem bleibt zu klären, ob es vielleicht verschiedene Manifestationsformen einer chronischen Myokarditis in der Hinsicht gibt, daß bei einigen noch eine floride Inflammation und bei anderen nur eine Viruspersistenz nachweisbar ist. Wobei letztere eventuell durch immunmodulatorische Vorgänge, wie z.B. eine IFN-Therapie, wieder zu einer floriden Inflammation reaktiviert werden kann. Möglicherweise gibt es bei verschiedenen Patienten einen anderen pathophysiologischen Mechanismus zur Überwindung der Akutsituation einer Myokarditis. Gegebenfalls bietet auch die Beantwortung der Frage, warum bei einigen Patienten die Myokarditis persistiert, während bei anderen Patienten eine Rekonvaleszenz stattfindet, dahingehend einen weiteren Erklärungsansatz.

Gegebenenfalls verringert sich bei einigen Patienten nach der akuten Phase einfach wieder der Extrazellulärraum, so daß das LE unter die räumliche Nachweisgrenze fällt.

Das Ausmaß des *late enhancements* wurde bisher nicht in randomisierten, prospektiven Studien mit der Schwere einer Myokarditis korreliert, sondern meist lediglich vor dem Hintergrund einer Vernarbung gewertet. Es fehlen evidenzbasierte Studien, die Aufschluß über die Quantifizierung des *late enhancements* geben. Hier werden weitere Studien benötigt.

Das *late enhancement* zeigte bei den vorliegenden Ergebnissen keinen Trend bezüglich einer etwaigen Abhängigkeit in der Art der Therapie, jedoch läßt sich hier aufgrund der Patientenzahlen vor allem im Verlauf keine wirkliche Aussage treffen. Möglicherweise führen weitere Studien mit einer Quantifizierung des LE zu einer anderen Perspektive.

Die Entzündungsparameter (gRE, ER) zeigten im Verlauf allesamt eine deutliche Besserung. Fraglich ist, ob womöglich bei einem anderen Stadium oder Verlauf einer chronischen Myokarditis oder auch abhängig von der Therapie ein anderer chronifizierender Prozeß einsetzt. Bereits Zagrosek et al.⁷¹ wiesen auf die Schwierigkeit hin, zwischen einer akuten und rekonvaleszierenden Myokarditis unter kernspintomographischen Kriterien zu unterscheiden. Es sollten zur Diagnostik primär die Anamnese und die klinische Symptomatik in Verbindung mit den CMR-typischen Kriterien für eine Myokarditis berücksichtigt werden.

Sollten die Entzündungsparameter demnach je nach Untersuchungszeitpunkt weiterhin eine aktive Entzündung wiedergeben, so hat dies je nach Erstdiagnose oder späterem Untersuchungszeitpunkt eine prognostische Bedeutung in der Einstufung akute vs. chronische Myokarditis. Eine singuläre CMR Untersuchung kann die Diagnose einer Myokarditis erbringen, jedoch die Schwere der Erkrankung bzw. die zeitliche Einordnung im Verlauf der Erkrankung sollte bildmorphologisch in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der MRT-Untersuchung und von der klinischen Symptomatik sowie anderer Parameter geklärt werden.

Hinsichtlich der Korrelationen der Muskelmasse und der Entzündungsparameter des Myokards zeigten sich vor dem Hintergrund der bekannten Beobachtungen unter anderem die von Kühl et al.⁴² erwartbaren Verläufe, vor allem in Gruppe 1 zum Zeitpunkt der Auswirkungen der Interferontherapie.

Die Arbeit konnte trotz geringer Fallzahlen mit der CMR aufzeigen, daß eine immunmodulatorische Therapie bei chronischer Myokarditis zu einer „gesteigerten“ Entzündungsreaktion und in ihrem Verlauf initial zu einer Verschlechterung der ventrikulären Funktion führt, die sich unter der Therapie dann wieder normalisiert. Ein Therapiebenefit gegenüber der symptomatischen Therapie konnte bezüglich funktioneller CMR-Parameter hingegen nicht nachgewiesen werden.

Zu klären bleibt, ob das *late enhancement* neben Narben nicht auch vielmehr in verzögerter Form ebenfalls eine reversible Myokardschädigung zur Darstellung bringt, hierfür wären vor allem Biopsien in Fällen mit persistierendem oder später manifestierendem LE und eine Quantifizierung des *late enhancements* notwendig.

Am aussagekräftigsten stellten sich die Inflammationsparameter wie das *relative enhancement* und der relative Wassergehalt heraus, hier ist sicherlich der indirekte Verlauf der Schwellung anhand der Werte der Muskelmasse am eindrücklichsten. Diese Parameter zeigten untereinander auch eine deutliche Abhängigkeit auf.

Limitationen der Studie:

Die Limitationen an der Auswertung der Verlaufskontrollen von chronischen Myokarditiden wurde bereits von Gutberlet et al.⁵⁸ verdeutlicht: Chronisch entzündliche Prozesse am Herzmuskel zeigen nur geringe Veränderungen der meßbaren Parameter, vor allem der Funktionsparameter. Bei den vorliegenden Ergebnissen zeigten sich die Werte der mit Interferon behandelten Patienten besser beurteilbar, da die induzierte Immunreaktion die Inflammation triggert, die Entzündungsreaktion quasi in eine akute Phase versetzt wird.

Die Limitationen dieser Studie liegen in dem retrospektiven Betrachtungsansatz sowie konsekutiv geringen Fallzahlen. Dies ermöglicht mehr die Darstellung von statistischen Tendenzen, als daß stets statistisch signifikante Werte herausgearbeitet werden konnten. Weiterführend sollten daher auf dem Boden dieser aussichtsreichen Studienergebnisse weitere Studien mit prospektivem Ansatz und größeren Fallzahlen durchgeführt werden.

9.1 Literaturliste

1. Mandell/Douglas: Principles and practice of infectious diseases, 6th ed., Elsevier 2005, S. 1052
2. Kühl, U. et al. Interferon- β treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003 ; 107:2793-2798
3. Friedrich M. et al.: Cardiovascular Magnetic Resonance in Myokarditis : A JACC White paper , JACC 2009, 53, 1475-87
4. Korkusuz H. et al.: Acute myocarditis in a rat model: late gadolinium enhancement with histopathological correlation, *Eur. Radiol* 2009, 19: 2672-2678
5. Mandell/Douglas: Principles and practice of infectious diseases, 6th ed., Elsevier 2005, S. 1052
6. Saphir O. et al.: Myocarditis, *Am Heart Journal*, 1959; 57 (5): 639-642
7. Mahrholdt H. Presentation, Patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114:1581-1590
8. Pezzutto A. Taschenatlas der Immunologie. Thieme 2007, 2. Auflage, ISBN 3-131-153822 ; S. 252
9. Liu P. et al.: Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001; 104;1076-1082
10. Yang L. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. *Blood* 2005 ;106 (2): 584–9
11. Friedrich M. et al.: Cardiovascular Magnetic Resonance in Myokarditis : A JACC White paper , JACC 2009, 53, 1475-87
12. Kawai C. et al.: From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999 ; 99: 1091-1100
13. Kühl U et al.: Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 112: 1965-1970
14. Woodruff J. Viral myocarditis: a review. *Am J Pathol* 1980; 101: 425-484

15. Aretz, T et al. Myocarditis: the Dallas criteria. *Human Pathology* 1987; 18 (6), 619-624
16. Baughman K et al.: Diagnosis of Myokarditis – Death of Dallas criteria. *Circulation* 2006; 113: 593-595
17. Pauschinger M et al.: Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected Myokarditis. *Circulation* 1999; 99: 889-895
18. Mason JW et al.: Myocarditis Treatment Trial. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med.* 1995 ; 333: 269-275
19. Baughman K et al.: Death of Dallas criteria. *Circulation* 2006; 113; 593-595
20. Braunwald/Fauci: Harrison's principles of internal medicine, 15th edition, McGraw-Hill 2003, S.1501
21. Laissy et al.: Differentiating acute myocardial infarction from myocarditis: diagnostic value of early – and delayed-perfusion cardiac MR imaging. *Radiology* 2005, 237, 75 – 82
22. Braunwald/Fauci: Harrison's principles of internal medicine, 15th edition, McGraw-Hill 2003, S.1501
23. Korff S. et al.: Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 2006; 92:987-993
24. Morgera T et al.: Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical & prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart Journal* 1992; 124: 455-467
25. Friedrich MG et al. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral Myocarditis. *Circulation* 1998; 97:1802-1809
26. Pinamonti B et al.: Echocardiographic findings in Myocarditis. *Amer Journal of Cardiology* 1988; 62:285-291
27. Felker GM et al.: Echocardiographic findings in fulminate & acute myocarditis. *JACC* 2000; 35: 227-232
28. Mendes LA et al.: Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with Myocarditis. *Am Heart Journal* 1994; 128: 301-307

29. Thuny F et al.: Massive biventricular thrombosis as a consequence of Myocarditis. Findings from 2-D and realtime 3-D echocardiography. *Circulation* 2006 ; 113: e932-933
30. Mahrholdt et al.: Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral Myokarditis. *Circulation* 2006,114,1581-1590
31. Friedrich MG et al. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral Myocarditis. *Circulation* 1998; 97:1802-1809
32. Laissy JP et al.: Differentiating acute myocardial infarction from Myokarditis: diagnostic value of early – and delayed-perfusion cardiac MR imaging. *Radiology* 2005, 237, 75 - 82
33. Abel-Aty et al.: Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia. *JACC* 2009; 53: 1194-1201
34. Noutsias M et al.: Images in cardiovascular medicine. Parvovirus-B19-associated active myocarditis with biventricular thrombi. Results of endomyocardial biopsy investigations and cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2007,115(13):378-80
35. Laissy JP et al. MRI of acute myocarditis: A comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest* 2002; 122: 1638-1648
36. Dambrin G et al.: Anomalies in myocardial contrast uptake revealed by multislice cardiac CT during acute myocarditis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004; 97: 1031-1034
37. Skouri HN et al.: Noninvasive imaging in myocarditis. *JACC* 2006: 48: 2085-2093
38. Pezzutto A et al.: Taschenatlas der Immunologie. Thieme 2007; S. 252
39. McCarthy RE et al.: Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non-fulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000 ; 342: 690-695
40. Kühl U et al.: Interferon- β treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; 107:2793-2798
41. Pauschinger M et al.: Antivirale Therapie bei viraler Herzerkrankung. *Herz* 2004; 29:618-623

42. Kühl U et al.: Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 112: 1965-1970
43. Wesseley R et al.: Low-level expression of a mutant coxsackieviral cDNA induces a myocytopathic effect in culture: an approach to the study of enteroviral persistence in cardiac myocytes. *Circulation* 1998; 98: 450-457.
44. Hombach/Grebe: *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie*; Schattauer Verlag, 1. Auflage; ISBN 3-794-52280-X, S.182
45. Bogaert/Dymarkowski : *Clinical Cardiac MRI*, Springer 2005, 1. Auflage; ISBN 3-540262172, S.218f.
46. Jeserich M et al.: Non-invasive imaging in the diagnosis of acute viral myocarditis. *Clin Res Cardiology* 2009; 98: 753-764
47. Weishaupt/Köchli et al.: *Wie funktioniert MRI?* 3. Auflage, Springer 2003, ASIN: B004TGZDPS; S. 5 ff.
48. Bogaert/Duerinckx: *Magnetic Resonance of the heart and great vessels* Springer Verlag, Berlin, 284 pp. ISBN 3-540-63448-7, S.2
49. Mahrholdt et al.: Cardiovascular Magnetic Resonance assessment of human Myokarditis, *Circulation* 2004, 109, S. 1250-1258
50. Schulte/Boldt: *MRT des Herzens und der Gefäße*, Springer 2005, ISBN 354022209X ; S.103 f.
51. Hombach/Grebe: *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*, Schattauer 2005, 1. Auflage; ISBN 3-794-52280-X, S.170, bzw. S.377
52. Pons-Lladó/Carreras : *Atlas of practical applications of cardiovascular magnetic resonance*, Springer 2005, 978-0387236322; S.81
53. Mahrholdt et al.: Cardiovascular Magnetic Resonance assessment of human Myokarditis, *Circulation* 2004, 109, S. 1250-1258
54. Krakau I et al.: *Das Herzkatheterbuch*. Thieme 2004, 3. Auflage, ISBN 978-3131124135 Seite 77ff.
55. Mahrholdt M et al.: Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart Journal* 2002; 23:602-619
56. Mahrholdt et al.: Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral Myokarditis. *Circulation* 2006,114,1581-1590
57. Abdel-Aty et al.: Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute Myokarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45, 1815-1822

58. Gutberlet M. et al.: Suspected chronic Myokarditis at cardiac MRI: diagnostic accuracy and viral persistence. *Radiology* 2008, 246, 401-409
59. Francois CJ et al.: Left ventricular mass: manual and automatic segmentation of true FISP and FLASH cine MR images in dogs and pigs. *Radiology* 2003; 230: 389-395
60. Zagrosek A et al.: Relation between myocardial edema and myocardial mass during the acute and convalescent phase of Myokarditis – a CMR study. *J Cardiovasc Mag Resonance* 2008; 10:19
61. Krakau I et al.: *Das Herzkatheterbuch*. Thieme 2004, 3. Auflage, ISBN 978-3131124135; S. 77 ff.
62. Zagrosek A. et al.: Cardiac Magnetic Resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis. *JACC*, Vol.2 ; No.2, p.131-138
63. Deux JF et al.: Acute myocarditis diagnostic value of contrast-enhanced cine steady-state free precession MRI sequences. *AJR* 2011 Nov;197(5):1081-7.
64. Tedeschi A. et al.: High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acute myocarditis. A case report and review of the literature. *Journal of Internal Medicine* 251; 2:169–173
65. Gutberlet M. et al.: Suspected chronic Myokarditis at cardiac MRI: diagnostic accuracy and viral persistence. *Radiology* 2008, 246, 401-409
66. Francois CJ et al.: Left ventricular mass: manual and automatic segmentation of true FISP and FLASH cine MR images in dogs and pigs. *Radiology* 2003 ; 230: 389-395
67. Hiramitsu S et al.: Transient ventricular wall thickening in acute Myokarditis: a serial echocardiographic and histopathologic study. *Jpn Circ J* 2001. 65 : 864-866
68. Schroeder AP et al.: Serial magnetic resonance imaging of global and regional left ventricular remodelling during one year after acute myocardial infarction. *Cardiology* 2001; 96 : 106 – 114
69. Higgins CB et al.: Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarctions in dogs: alterations in magnetic relaxation times. *AM J Cardiol* 1983; 52: 184-188
70. Thelen M. et al.: *Bildgebende Kardiagnostik*. Thieme 2007. ISBN 3-131-358718; S. 40 ff.

71. Zagrosek A. et al.: Cardiac Magnetic Resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in Myokarditis. JACC, Vol.2 ; No.2, p.131-138
72. Abdel-Aty et al.: T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging. J Magn. Reson. Imaging 2007, 26, 452-459
73. Reimer KA. et al.: The changing anatomic reference base of evolving myocardial infarction: underestimation of myocardial collateral blood flow and overestimation of experimental anatomic infarct size due to tissue edema, hemorrhage & acute inflammation. Circulation 1979; 60: 866-876
74. De Cobelli F. et al.: Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. JACC 2006 ; Vol. 47, p. 1649-1654
75. Bortz J. et al.: Forschungsmethoden und Evaluation. Springer 2006, 4.Auflage, ISBN 978-3-540-33306-7, S.23 ff.

9.2 Erklärungen

- i. MHC-Moleküle Peptide die an die Zelloberfläche von Zellen transportiert werden und dort als Rezeptoren wirken. Diese Peptidrezeptoren sind MHC-Moleküle (~ Histokompatibilitätsantigene). T-Lymphozyten reagieren mit diesen Peptidrezeptoren, die z.B. fremde von Viren abstammende Peptide präsentieren, und führen zur Erkennung durch das Immunsystem. Folglich wird das Immunsystem aktiviert und bekämpft die im Inneren von Viren befallenen Zellen.
- ii. ICAM-1 CAMs (cell adhesion molecule) sind Zelladhäsionsmoleküle aus der Gruppe der Immunglobuline. Sie katalysieren Zell-Zell-Verknüpfungen, die teilweise zur mechanisch stabilen Verknüpfung von Zellen zu Gewebsverbänden oder zu Befestigung von Zellen auf der extrazellulären Matrix / Basalmembran dienen. Im Immunsystem kommt das I-CAM vor. Der Tumormarker CEA entspricht z.B. auch einem CAM.
- iii. LFA-1 Leukozyten-Funktion-assoziiertes Antigen der T-Zellen, ein sog. Intergrin. Integrine sind Transmembranproteine. Die Bindung des ICAM-1 an das LFA-1 führt zu einer Mobilisation der Adhäsionsmoleküle. Die Adhäsion des Zell-Zell-Kontakts wird weiter stabilisiert und aktivierende Signale können übermittelt werden. Es findet die Transmigration (Diapedese) in das Zellinnere statt, folglich kann die Immunreaktion ausgelöst werden.

10. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen

Tab. 1	Normwerte der Herzfunktionsparameter – S.28
Tab. 2	Mittelwerte der Ejektionsfraktion im Verlauf – S.38
Tab. 3	Differenzwerte der Ejektionsfraktion im Verlauf – S.40
Tab. 4	Mittelwerte des Schlagvolumens im Verlauf –S. 41
Tab. 5	Differenzwerte der Schlagvolumina im Verlauf – S.42
Tab. 6	Enddiastolische Volumina im Verlauf – S 43
Tab. 7	Verhältnis EDV & SV im Verlauf der IFN-Patienten – S.43
Tab. 8	Endsystolisches Volumen im Verlauf – S.45
Tab. 9	Muskelmasse im Verlauf – S.47
Tab. 10	Differenzwerte der Muskelmasse im Verlauf – S.48
Tab. 11	<i>Global relative enhancement</i> im Verlauf – S. 49
Tab. 12	Differenzwerte des <i>global relative enhancements</i> – S.51
Tab. 13	Mittelwerte des relativen Wassergehalts im Verlauf – S.52
Tab. 14	Differenzwerte des relativen Wassergehalts / ER – S.53

Abbildungen

Abb. 1	Mittelwerte der Ejektionsfraktion im Verlauf – S.39
Abb. 2	Mittelwerte der Schlagvolumina im Verlauf – S.41
Abb. 3	Mittelwerte des enddiastolischen Volumens im Verlauf – S.44
Abb. 4	Mittelwerte des endsystolischen Volumens im Verlauf – S.45
Abb. 5	Mittelwerte der Muskelmasse im Verlauf – S.47
Abb. 6	Mittelwerte des <i>global relative enhancements</i> im Verlauf – S. 50
Abb. 7	Mittelwerte des relativen Wassergehalts im Verlauf – S.52
Abb. 8	Patient 1 – S.55
Abb. 9	Patient 2 – S.56
Abb. 10	Patient 3 – S.57
Abb. 11	Patient 4 – S.58

- Abb. 12 Korrelation zw. Muskelmasse und *relativem enhancement* – S.58
- Abb. 13 Korrelation zw. relativem Wassergehalt / Ödem & Muskelmasse –
S.59
- Abb. 14 Korrelation zw. *relative enhancement* und relativem Wassergehalt –
S.60

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tamara Hedde, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Verlaufskontrolle der Myokarditis unter Interferontherapie mittels Magnetresonanztherapie] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Berlin, den 17. September 2013

12. Lebenslauf

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

meinen Eltern,
den Heddes & Christian

und Regina –
dafür daß ich höre, was ich höre