

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

DISSERTATION

Semiquantitative first-pass Myokardperfusionsmessung mit der
Magnetresonanztomographie bei Patienten mit Verdacht auf
Myokarditis

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ertur Esmer

aus Berlin

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhaltsverzeichnis

Abstract	5
Abkürzungsverzeichnis	9
1 Einleitung	11
1.1 Myokarditis.....	11
1.1.1 Ätiologie und Pathogenese	11
1.1.2 Symptomatik und klinischer Verlauf	12
1.1.3 Diagnose der Myokarditis.....	13
1.1.3.1 Elektrokardiogramm (EKG)	13
1.1.3.2 Echokardiographie.....	13
1.1.3.3 Troponin	14
1.1.3.4 Endomyokardbiopsie (EMB).....	14
1.1.4 Therapie	15
1.2 Magnetresonanztomographie (MRT).....	16
1.3 Magnetresonanztomographie in der Myokarditisdiagnostik.....	17
1.3.1 Inflammationsparameter	17
1.3.1.1 Globales relatives Enhancement (gRE)	17
1.3.1.2 Relativer Wassergehalt (ER)	18
1.3.1.3 Late Enhancement (LE).....	19
1.3.2 Lake Louise Kriterien	20
1.3.3 T1- und T2-Mapping.....	21
1.4 Myokardperfusionsmessung mit der MRT	22
1.5 Herleitung der Aufgabenstellung	24
2 Material und Methoden	26
2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign	26
2.2 Endomyokardbiopsie (EMB)	27
2.2.1 Probengewinnung und Analyse	27

2.3 MRT-Sequenzen.....	28
2.3.1 Triple-Inversion-Recovery-Sequenz (STIR)	30
2.3.2 Fast Spin-Echo-Sequenz (FSE).....	31
2.3.3 Cine Steady-State Free Precession-Sequenz (SSFP).....	31
2.3.4 Saturation-Recovery GRE/EPI Hybrid-Sequenz	32
2.3.5 Inversion-Recovery Gradient-Echo-Sequenz (IR-GRE).....	33
2.4 Auswertung der MRT-Bilder	33
2.4.1 Bestimmung des relativen Wassergehaltes (ER).....	33
2.4.2 Bestimmung des globalen relativen Enhancement (gRE).....	34
2.4.3 Linksventrikuläre Funktionsparameter	35
2.4.4 Analyse der first-pass Perfusionsbilder	35
2.4.5 Late Enhancement (LE)	41
2.5 Statistische Analyse.....	42
3 Ergebnisse	43
3.1 Endomyokardbiopsie	43
3.1.1 Immunhistologie	43
3.1.2 Auswertung der Molekularpathologie	44
3.2 Ergebnisse der MRT-Untersuchungen	46
3.2.1 LV-Funktionsparameter und LV-Muskelmasse	46
3.2.2 Globales relatives Enhancement (gRE).....	50
3.2.3 Relativer Wassergehalt (ER).....	51
3.2.4 Late Enhancement (LE)	52
3.2.4.1 Verteilungsmuster des Late Enhancement.....	53
3.2.5 Perfusionsauswertung.....	57
3.2.6 Subanalyse - Perfusion nach Ausschluss der Myokardregionen mit Late Enhancement	84
3.2.7 Subanalyse - subendokardiale und subepikardiale Perfusion	102

3.2.8 Subanalyse - Vergleich der Perfusion zwischen Patienten mit und ohne Erhöhung des globalen relativen Enhancement	114
4 Diskussion	115
4.1 Endomyokardbiopsie	115
4.2 LV-Funktionsparameter und Muskelmasse	116
4.3 Globales relatives Enhancement	117
4.4 Relativer Wassergehalt.....	118
4.5 Late Enhancement.....	119
4.6 Semiquantitative Analyse der Myokardperfusion.....	120
4.6.1 Betrachtung des unsegmentierten LV-Myokards	121
4.6.2 Betrachtung der einzelnen Myokardsegmente des LV-Myokards.....	125
4.6.3 Subgruppenanalyse	127
4.7 Limitationen	128
5 Zusammenfassung.....	130
Literaturverzeichnis	132
Abbildungsverzeichnis	142
Tabellenverzeichnis	146
Danksagung.....	150
Eidesstattliche Versicherung	151
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	152
Lebenslauf.....	153
Publikationsliste	154

Abstract

Hintergrund/Ziel:

Der Stellenwert der semiquantitativen Analyse der myokardialen first-pass Perfusion mit der kardialen Magnetresonanztomographie (MRT) bei der Myokarditis ist unklar. Ziel dieser Arbeit war es die Perfusion des Myokards bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis durch eine semiquantitative first-pass Perfusionsmessung mit der MRT zu beurteilen.

Methoden:

Bei 53 Patienten mit klinischem Verdacht auf eine chronische Myokarditis wurden Endomyokardbiopsien (EMB) entnommen und eine kardiale MRT mit verschiedenen Sequenzen durchgeführt. Mit der kardialen MRT wurden myokardiale Inflammationsparameter, wie das globale relative Enhancement (gRE), der relative Wassergehalt (ER) und das Late Enhancement (LE) ermittelt. Es erfolgte eine myokardiale semiquantitative first-pass Perfusionsmessung mit der MRT und die Bestimmung verschiedener Perfusionsparameter.

Ergebnisse:

Von den 53 Patienten zeigten 39 Patienten in der immunhistologischen Untersuchung der EMB eine myokardiale Inflammation (Gruppe 1, n = 39), wohingegen bei 14 Patienten eine myokardiale Inflammation immunhistologisch ausgeschlossen werden konnte (Gruppe 2, n = 14). Das gRE war in Gruppe 1 im Vergleich zur Gruppe 2 signifikant erhöht (Median, MD = 4,1 vs. 2,9, p = 0,03), wohingegen der Parameter ER in beiden Gruppen nicht pathologisch erhöht war (MD = 1,9 vs. 1,8, p = 0,221). Das LE trat in Gruppe 1 bevorzugt im inferolateralen Myokardsegment und subepikardial auf. Patienten der Gruppe 1 zeigten im Vergleich zu Patienten der Gruppe 2 in der Perfusionsanalyse eine Minderperfusion des Myokards durch signifikant erniedrigte Amplitudenwerte (MD = 44,33 arbitrary unit vs. 54,29 arb. unit, p = 0,004). Die Ausgangssignalintensität des Myokards vor der Einwaschphase des Kontrastmittels bei der first-pass Perfusion war bei Patienten der Gruppe 1 signifikant erhöht (T0-Signalintensität, MD = 126,96 vs. 100,47 arb. unit, p = 0,011, Basissignalintensität, MD = 122,17 vs. 103,82 arb. unit, p = 0,024). Die myokardiale Minderperfusion war am stärksten im lateralen, posterioren, aber auch im septalen Myokardsegment ausgeprägt.

Eine Subanalyse von Patienten ohne LE konnte die Ergebnisse der Gesamt-Perfusionsanalyse weitgehend bestätigen, so dass das Ergebnis nicht alleine durch das Vorhandensein von Narben bedingt sein kann. Es zeigte sich eine Betonung der reduzierten Perfusion subepikardial ohne das Signifikanzniveau zu erreichen.

Schlussfolgerung:

In dieser Arbeit zeigen Patienten mit immunhistologisch bestätigter Myokarditis in der semiquantitativen Analyse der myokardialen first-pass Perfusion mit der MRT eine Minderperfusion des Myokards, die bevorzugt im lateralen, posterioren, aber auch septalen Myokardsegment auftritt, was sich mit der Beobachtung des gehäuften Auftretens des LE in diesen Myokardregionen deckt. Die klinische und pathophysiologische Relevanz dieses Ergebnisses muss in einer prospektiven Studie an mehr Patienten geklärt werden.

Abstract

Purpose:

The role of semiquantitative analysis of myocardial perfusion with magnetic resonance first-pass imaging in myocarditis is unclear. The purpose of this study was to evaluate the myocardial perfusion with a semiquantitative analysis of first-pass perfusion with cardiac magnetic resonance imaging (MRI) in patients with suspected myocarditis.

Methods:

Endomyocardial biopsy (EMB) and cardiac MRI with different sequences were performed in 53 patients with clinically suspected chronic myocarditis. Myocardial inflammation parameters were calculated from MR-images, such as global relative enhancement (gRE), edema ratio (ER) and late enhancement (LE). Myocardial perfusion measurement with a semiquantitative first-pass analysis was performed with determination of different perfusion parameters.

Results:

In 39 of the 53 patients (group 1, n = 39) myocardial inflammation was detected in the immunohistological analysis of the endomyocardial biopsy and in 14 patients myocardial inflammation was excluded in the immunohistological analysis (group 2, n = 14). Global relative enhancement was significant higher in group 1 (median, MD = 4.1 vs. 2.9, $p = 0.03$) and the ER was not elevated in both groups (MD = 1.9 vs. 1.8, $p = 0.221$). In group 1 LE showed a predominant inferolateral and subepicardial distribution. The patients of group 1 showed significant decreased myocardial perfusion with decreased values for the parameter amplitude in the perfusion analysis (MD = 44.33 arbitrary unit vs. 54.29 arb. unit, $p = 0.004$). The myocardial signal intensity before first-pass perfusion analyses was significant higher in group 1 (T0-signal intensity, MD = 126.96 vs. 100.47 arb. unit, $p = 0.011$, baseline signal intensity, MD = 122.17 vs. 103.82 arb. unit, $p = 0.024$). The decreased myocardial perfusion was more distinct in the lateral, posterior and septal wall. The results were confirmed in a subanalysis of patients without LE. Therefore, the reduced perfusion in myocarditis patients was not only the result of scar tissue. The reduced perfusion was mainly located subepicardially, but without statistical significance.

Conclusion:

In this study a semiquantitative analysis of myocardial first-pass perfusion with cardiac MRI in patients with immunohistologically proven myocarditis shows a decreased myocardial perfusion, which is more distinct in the lateral, posterior and septal myocardial wall and which is consistent with the predominant occurrence of LE in these regions. The clinical and pathophysiological relevance of these results has to be analysed in a prospective study with more patients.

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AMP	Amplitude
au	arbitrary unit
BSI	Basissignalintensität
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase, Muscle-Brain
CT	Computertomographie
DTPA	Diethylentriaminpentaacetat
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardbiopsie
EPI	Echo Planar Imaging
ER	relativer Wassergehalt
ETL	Echo Train Length
FOV	Field of View
FSE	Fast Spin Echo
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaacetat
gRE	globales relatives Enhancement
GRE	Gradienten-Echo
HHV-6	Humanes Herpes Virus Typ 6
HPF	High Power Field, Gesichtsfeld
IR	Inversion Recovery
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LE	Late Enhancement
LV	linksventrikulär, linker Ventrikel
LV-EDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV-ESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen

LV-SV	linksventrikuläres Schlagvolumen
MD	Median
MI	Mean Intensity, durchschnittliche Signalintensität
MR	Magnetresonanz
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MU	Max Upslope, maximaler Anstieg
MW	Mittelwert
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
rAMP	relative Amplitude
RU	Relative Upslope, relativer Anstieg
ShMOLLI	Shortened Modified Look-Locker Inversion Recovery- Sequenz
S	Segment
S1	anteriores Myokardsegment
S2	laterales Myokardsegment
S3	posteriore Myokardsegment
S4	septales Myokardsegment
SD	Standardabweichung
SI	Signalintensität
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SSFP	Steady-State-Free-Precession
STIR	Triple-Inversion-Recovery
T0-SI	T0-Signalintensität
T50%Max	Time to 50 % Max, Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität
TE	Echozeit
TMU	Time to Max Upslope, Zeit bis zum maximalen Anstieg
TR	Repetitionszeit

1 Einleitung

1.1 Myokarditis

1.1.1 Ätiologie und Pathogenese

Die Myokarditis ist definiert als eine Inflammation des Myokards, welche durch Infektionen, systemische Erkrankungen, Medikamente und Toxine ausgelöst werden kann (1). Mögliche Erreger der Myokarditis sind Viren, Parasiten, Protozoen und Pilze (2). Auch Bakterien, wie *Borrelia burgdorferi* können eine Myokarditis auslösen (3). Virusinfektionen stellen in Europa und Nordamerika die häufigste Ursache einer Myokarditis dar, wobei das Parvovirus B19 dabei eine besondere Rolle einnimmt (4). Neben dem Parvovirus B19 können auch Adeno-, Entero-, Zytomegalie-, Influenza-, Herpes-, Hepatitis-C- und Epstein-Barr-Viren eine Entzündung des Myokards verursachen (5). Obwohl verschiedene Erreger eine Myokarditis auslösen können, spielen nichtvirale Infektionen bei der Myokarditis in westlichen Ländern eine untergeordnete Rolle (6). Die Virusmyokarditis kann in allen Altersgruppen auftreten, wird aber hauptsächlich bei Kindern und Erwachsenen unter 40 Jahren gefunden (7).

Liu et al. beschrieben, dass die viral-infektiöse Myokarditis in 3 Phasen ablaufen kann (8). In Phase 1 kommt es durch die Virusinfektion zu einem Eindringen der Viren durch Rezeptoren in die Myozyten und zu einer Virusproliferation in den Myozyten. Dadurch wird das Immunsystem aktiviert, wodurch die Virusreplikation eingedämmt wird und infizierte Myozyten zerstört werden. Wenn die Immunantwort jedoch trotz Elimination des Virus anhält, kommt es zur zweiten Phase, der Autoimmunphase, bei der T-Zellen körpereigene Zellen durch molekulares Mimikry angreifen. Dies kann durch Zytokinaktivierung und Bildung von Antikörpern verschlimmert werden. Bei anhaltender Zerstörung der Myozyten durch T-Zellen werden die kontraktilen Einheiten im Myokard reduziert. Es kommt zum Remodeling des Myokards und somit zur Phase 3, der Ausbildung einer dilatativen Kardiomyopathie (8, 9).

1.1.2 Symptomatik und klinischer Verlauf

Die Symptome einer Myokarditis sind vielfältig und variabel. Der Symptomatik kann ein fieberhafter Infekt vorausgehen. Auch asymptomatische Verläufe sind möglich. Die myokardiale Inflammation kann sich klinisch durch leichte Dyspnoe, Erschöpfung, eingeschränkte Belastbarkeit, thorakale Schmerzen und Herzrhythmusstörungen äußern (10). Schwere Verlaufsformen mit hämodynamischer Instabilität und plötzlichem Tod sind möglich (11). Eine Myokarditis kann die Symptome eines akuten Myokardinfarktes nachahmen (12-14). Sarda et al. konnten in einer Studie bei einem Großteil der Patienten, die klinisch Symptome eines akuten Myokardinfarktes präsentierten und ein normales Koronarangiogramm zeigten, eine Myokarditis diagnostizieren (14). Die Myokarditis kann akut verlaufen und spontan ausheilen (15). Nach Auftreten einer akuten Myokarditis kann es zu einem Rezidiv kommen. Ein prolongierter Verlauf bei Erstmanifestation, ventrikuläre Arrhythmien, jüngeres Patientenalter, chronische Lungenerkrankungen und entzündliche Darmerkrankungen sind mit einem Rezidiv assoziiert (16). Chronische Verläufe der Myokarditis mit Übergang in eine inflammatorische Kardiomyopathie sind möglich. Die inflammatorische Kardiomyopathie ist gekennzeichnet durch eine chronische Entzündung des Myokards mit linksventrikulärer Dilatation und eingeschränkter Ejektionsfraktion (17). Kühl et al. konnten in ihrer Studie bei fast 50 % der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, bei denen sie eine Endomyokardbiopsie durchführten, eine entzündliche Aktivität im Myokard nachweisen (18). Ein immunhistologischer Inflammationsnachweis in der Endomyokardbiopsie bei dilatativer Kardiomyopathie lässt einen chronisch inflammatorischen Prozess vermuten (19). In ca. 21 % der Fälle kann die Myokarditis innerhalb von 33 Monaten zu einer dilatativen Kardiomyopathie führen (15). Bei Personen unter 35 Jahren stellt die Myokarditis eine häufige Todesursache bei Sport assoziiertem plötzlichem Herztod dar (20). Die Prognose der Myokarditis ist abhängig vom klinischem Verlauf (15). Der Nachweis von Virusgenomen im Myokard und eine biventrikuläre Dysfunktion bei Manifestation einer Myokarditis sind mit einer ungünstigen Prognose verbunden (21). McCarthy et al. konnten in einer Studie zeigen, dass Patienten mit einer akuten Myokarditis, die eine milde Symptomatik zu Beginn der Krankheit boten, im Gegensatz zu Patienten mit fulminanter Myokarditis, die zu Beginn der Krankheit ein schweres Krankheitsbild präsentierten, eine schlechtere Langzeitprognose haben (22).

1.1.3 Diagnose der Myokarditis

1.1.3.1 Elektrokardiogramm (EKG)

Das Elektrokardiogramm gehört zur kardialen Grunddiagnostik. Es ist schnell verfügbar und einfach durchzuführen. Bei der Myokarditis kann das EKG unauffällig sein oder pathologische Veränderungen zeigen. Durch die myokardiale Inflammation können Tachykardien und Arrhythmien induziert werden. Blockbilder im Rahmen einer Myokarditis wurden in Studien beschrieben (23, 24). Im EKG können sich Repolarisationsstörungen und infarktähnliche Veränderungen zeigen (25, 26). Eine Verlängerung der QRS-Dauer im EKG bei Myokarditispatienten ist mit einer schlechten Prognose assoziiert (27). Das EKG kann zwar Veränderungen im Rahmen der myokardialen Inflammation zeigen, es hat jedoch eine geringe Sensitivität für die Diagnose einer Myokarditis (28).

1.1.3.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist ein nichtinvasives, bildgebendes Verfahren mit der die Morphologie und Funktion des Herzens beurteilt wird. Eine myokardiale Inflammation kann zu unterschiedlichen morphologischen Veränderungen führen. Mit der Echokardiographie ist es möglich eine linksventrikuläre Dysfunktion, die im Rahmen einer Myokarditis auftreten kann, zu detektieren (29). Durch die Kenntnis der linksventrikulären Funktion kann über die Notwendigkeit einer Herzinsuffizienztherapie entschieden werden. Die myokardiale Inflammation kann durch ein interstitielles Ödem eine Wanddickenzunahme verursachen, die mit der Echokardiographie erfasst werden kann (30). Es können sich Hinweise auf eine Perikardebeteiligung im Sinne einer Perimyokarditis durch Nachweis eines Perikardergusses ergeben. Die Echokardiographie ist ein geeignetes Verfahren zur Verlaufskontrolle der linksventrikulären Pumpfunktion. Eine sichere Diagnose der Myokarditis und auch die Genese kann mit dieser Methode nicht geklärt werden.

1.1.3.3 Troponin

Die Myokarditis verursacht eine Myokardschädigung, wodurch kardiale Troponine (Troponin T und Troponin I) freigesetzt und im Blut nachgewiesen werden können. Die Höhe des Troponinspiegels ist abhängig vom Ausmaß des Myokardschadens und vom Stadium der Erkrankung.

Der Troponin I-Spiegel bei der Myokarditis ist vor allem in den ersten 4 Wochen seit Beginn der Symptomatik erhöht. Das kardiale Troponin ist den anderen kardialen Enzymen, wie der Creatinkinase (CK) und CK-MB überlegen (31, 32). Ein erhöhter Troponinspiegel kann auf einen Myokardschaden hindeuten, jedoch kann durch die kardialen Enzyme die Ursache der Myokardschädigung nicht geklärt werden.

1.1.3.4 Endomyokardbiopsie (EMB)

Die Endomyokardbiopsie hat einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der Myokarditis und gilt als Goldstandard. Caforio et al. empfehlen in einem Positionspapier der European Society of Cardiology für Patienten, bei denen klinisch eine Myokarditis vermutet wird, die Durchführung einer Koronarangiographie und Endomyokardbiopsie mit histologischer, immunhistochemischer und molekularpathologischer Analyse (33). Die Endomyokardbiopsie kann Hinweise auf die Ursache der Myokarditis geben, was für die Therapieentscheidung von Bedeutung ist. Sie stellt einen invasiven Eingriff mit potenziellem Risiko für den Patienten dar, jedoch wird die Komplikationsrate der Endomyokardbiopsie als gering eingestuft (34, 35). Anfang der 1960er Jahre wurde die Endomyokardbiopsie mit flexiblen Biopptomen durch Sakakibara und Konno eingeführt (36). Sie wird invasiv durch einen transvenösen Zugang, beispielsweise durch die Femoralvene durchgeführt. Mit Hilfe eines Biopptoms werden mehrere Biopsien meist aus dem rechten interventrikulären Septum entnommen. Die Diagnose der Myokarditis kann histologisch anhand der Dallas-Kriterien gestellt werden, nach denen eine Myokarditis durch entzündliche Infiltrate im Myokard und Myozytennekrosen definiert ist (37). Die histologische Diagnose der Myokarditis allein nach den Dallas-Kriterien hat Nachteile. Bei fokalem Befall der Myokarditis im Myokard können betroffene Myokardareale bei der Biopsie verfehlt werden. Es kann hierdurch zu einem „sampling error“ und zu falsch-negativen Ergebnissen kommen (38). Zudem wird eine hohe Interobservervariabilität für die histologische Analyse angegeben. „Sampling error“ und

die hohe Interobservervariabilität führen zu einer geringen Sensitivität für dieses Verfahren (39). Die Sensitivität bei der Detektion der myokardialen Inflammation kann durch die immunhistochemische Beurteilung der EMB erhöht werden (13). Hierbei werden Entzündungszellen immunhistochemisch markiert und die Expression von Zelladhäsionsmolekülen beurteilt. Die Gefahr des „sampling error“ ist bei der immunhistologischen Analyse gering (40).

1.1.4 Therapie

Die Therapie der Myokarditis hängt vom Verlauf, der Ursache und dem Schweregrad der Erkrankung ab. Zunächst ist eine körperliche Schonung und Vermeidung körperlicher Aktivität wichtig. Falls die Myokarditis zu einer Herzinsuffizienz führt, sollte eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie eingeleitet werden. Hierzu zählt die Gabe von Betablockern, ACE-Hemmern und Diuretika. Bei hämodynamisch instabilen Patienten können mechanische Kreislaufunterstützungssysteme, ggf. eine Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) notwendig sein (33).

Als weitere Therapiemaßnahmen kommen eine immunmodulierende und eine immunsuppressive Therapie in Betracht. Hierzu ist eine Endomyokardbiopsie notwendig, um die Genese der Myokarditis genauer zu untersuchen. Es ist bekannt, dass eine persistierende Virusinfektion des Myokards mit einer Verschlechterung der Ejektionsfraktion (EF) einhergehen kann (41). Bei Virus-induzierter Myokarditis mit chronischem Verlauf und linksventrikulärer Dysfunktion ist eine Therapie mit Interferon-Beta möglich. Hierunter kann eine Regression der Inflammation und eine Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion erzielt werden (42). Vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie sollte eine aktive Infektion des Myokards durch eine EMB ausgeschlossen werden. Die immunsuppressive Therapie der Myokarditis erfolgt beispielsweise mit Steroiden, Azathioprin und Cyclosporin A. Sie findet Einsatz bei der chronisch Virus-negativen Myokarditis (33, 43, 44).

1.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie ist ein modernes, bildgebendes Verfahren, das sich innerhalb der letzten Jahrzehnte zu einer wichtigen Methode in der radiologischen Diagnostik entwickelt hat. Sie ermöglicht die Konstruktion von hochauflösenden Schnittbildern des menschlichen Körpers in allen Schnittebenen ohne Strahlenexposition, da die Bilderzeugung bei der MRT, im Gegensatz zur Computertomographie (CT), nicht mit Hilfe von Röntgenstrahlen, sondern anhand eines starken Magnetfeldes und elektromagnetischer Wellen erfolgt. Bei der Differenzierung von Weichteilstrukturen des Gewebes ist die Magnetresonanztomographie der Computertomographie und anderen Verfahren zumeist deutlich überlegen (45), jedoch ist die Datenakquisition der MRT im Vergleich zur CT langsamer, aufwendiger und teurer. Edward Will Purcell und Felix Bloch entdeckten 1945 unabhängig voneinander das Phänomen der kernmagnetischen Resonanz in kondensierter Materie und schufen damit die Grundlage für die spätere Entwicklung der MRT. Für diese Entdeckung wurden beide 1952 mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet (46-48).

Die Entwicklung der Magnetresonanztomographie als bildgebendes Verfahren geht auf den Chemiker Paul C. Lauterbur und den Physiker Sir Peter Mansfield zurück. Lauterbur entwickelte 1973 das erste Kernspinresonanz-Bild (49). Beide erhielten für ihre Leistungen 2003 den Nobelpreis (48).

Die MRT wurde Anfang der 80er Jahre in die medizinische Diagnostik eingeführt und seitdem kontinuierlich weiterentwickelt. Durch die Entwicklung neuer Hochfrequenz-Spulen-Techniken und Gradientensysteme, sowie durch die Weiterentwicklung der Messequenzen sind heute MRT-Bilder mit hoher Auflösung bei relativ kurzen Aufnahmezeiten möglich (50). Der technologische Fortschritt ermöglicht heute auch die Durchführung von hochauflösenden Ganzkörper-MRT-Untersuchungen, die beispielsweise in der Diagnostik muskuloskelettaler Erkrankungen, peripherer arterieller Verschlusskrankheiten (Ganzkörper-Magnetresonanz-Angiographie) oder in der Onkologie zur Metastasensuche eingesetzt werden können (51, 52).

1.3 Magnetresonanztomographie in der Myokarditisdiagnostik

Die kardiale Magnetresonanztomographie stellt eine zuverlässige, nichtinvasive Methode dar, mit der Gewebeveränderungen des Myokards, die im Rahmen einer Myokarditis auftreten, erfasst werden können. Mit Hilfe von verschiedenen Sequenzen kann neben pathologischen Gewebeveränderungen des Myokards auch die Myokardkinetik und -funktion beurteilt werden. Die Magnetresonanztomographie ist nützlich bei der Diagnose einer fokalen Myokarditis (53). Mit der Magnetresonanztomographie können eine myokardiale Hyperämie, ein myokardiales Ödem oder Narben des Myokards, die durch den Inflamationsprozess entstehen, durch Bestimmung von Inflamationsparameter erfasst werden, die im Folgenden aufgeführt werden.

1.3.1 Inflamationsparameter

1.3.1.1 Globales relatives Enhancement (gRE)

Mit Hilfe des extrazellulären Kontrastmittels (KM) Gadolinium-Diethylentriaminpentaacetat (Gd-DTPA) können pathologische Veränderungen des Myokards dargestellt werden. Matsouka et al. konnten 1994 bei Patienten mit Myokarditis in T1-gewichteten MRT-Bildern des Myokards nach Gabe von Gadolinium-DTPA eine Signalanreicherung im Myokard nachweisen (54).

1998 publizierten Friedrich et al. (55) eine Studie, in der sie bei Patienten mit akuter Myokarditis T1-gewichtete MRT-Bilder des Myokards durch eine Spin-Echo-Sequenz vor und eine Minute nach Kontrastmittelapplikation (Gd-DTPA) anfertigten. Sie bestimmten die relative Signalintensitätszunahme des Myokards im Vergleich zur Skelettmuskulatur nach Kontrastmittelgabe (globales relatives Enhancement) und konnten bei Patienten mit akuter Myokarditis im Myokard eine erhöhte Signalintensität, also Kontrastmittelmehranreicherung im Vergleich zur Skelettmuskulatur nachweisen. Die erhöhte Signalintensität im Myokard wurde auf eine Hyperämie des Myokards und auf eine vermehrte intrazelluläre Anreicherung des Kontrastmittels durch Zellschäden im Rahmen der Inflammation zurückgeführt (55).

Auch Laissy et al. konnten 2002 in einer Studie eine hohe Sensitivität für die Diagnose einer Myokarditis durch kontrastmittelgestützte, T1-gewichtete MRT-Bilder des

Myokards nachweisen (56). Das globale relative Enhancement (gRE) oder “Early Enhancement“ (siehe Abbildung 1) hat sich als Inflamationsparameter in der Diagnostik der Myokarditis etabliert. Dabei gilt für das globale relative Enhancement ein Wert ≥ 4 als pathologisch und ist hinweisend auf das Vorliegen einer Myokarditis (57-59).

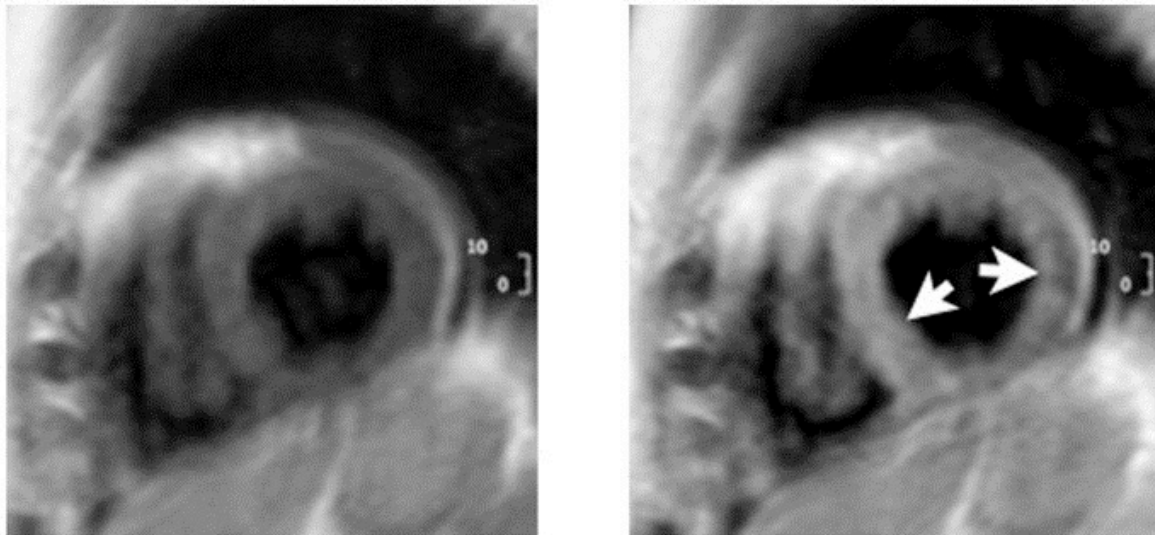


Abbildung 1: MRT-Bild des Herzens mit Nachweis eines Early Enhancement. Darstellung von T1-gewichteten Bildern des Myokards links vor Kontrastmitteldgabe, rechts nach Kontrastmitteldgabe. Es zeigt sich ein Signalintensitätsanstieg des Myokards durch Kontrastmittelanreicherung (59).

1.3.1.2 Relativer Wassergehalt (ER)

Im Rahmen einer Myokarditis kann es zur Ausbildung eines myokardialen Ödems kommen (30). Ein myokardiales Ödem kann mit der kardialen Magnetresonanztomographie anhand von T2-gewichteten Bildern erfasst werden (siehe Abbildung 2). Abdel-Aty et al. (57) publizierten 2005 eine Studie in der sie verschiedene Inflamationsparameter durch eine kardiale Magnetresonanztomographie bestimmten und die jeweiligen Parameter auf ihre diagnostische Genauigkeit bei der Diagnose der akuten Myokarditis überprüften. Sie konnten anhand von nativen T2-gewichteten MRT-Bildern des Myokards, die mit einer Triple-Inversion-Recovery-Sequenz erstellt wurden, bei Myokarditispatienten im Vergleich zu gesunden Probanden ein myokardiales Ödem durch eine gesteigerte myokardiale Signalintensität detektieren. Hierbei wurde die Signalintensität des Myokards mit der Signalintensität des Skelettmuskels verglichen

und das Verhältnis daraus berechnet (relativer Wassergehalt, „edema ratio“ = ER oder T2-ratio). Verglichen mit anderen Inflammationsparametern (gRE und LE) zeigte der relative Wassergehalt bei einem cut-off-Wert von 1,9 die höchste Sensitivität und diagnostische Genauigkeit bei der Diagnose einer akuten Myokarditis (57).

Gutberlet et al. bestätigten die Erhöhung des relativen Wassergehaltes (cut-off ≥ 2) bei Patienten mit Verdacht auf eine chronische Myokarditis und die hohe Sensitivität dieses Parameters, jedoch war in ihrer Studie bei Patienten mit chronischer Myokarditis das gRE der Parameter mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit (58).

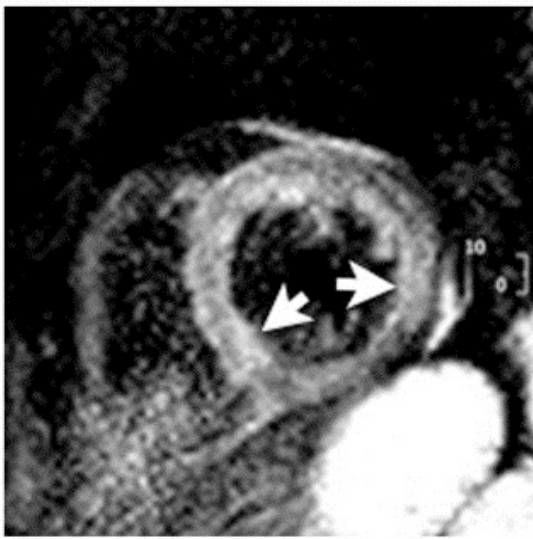


Abbildung 2: T2-gewichtetes MRT-Bild des Myokards mit Ödemnachweis. Darstellung einer erhöhten Signalintensität des Septums und der Lateralwand als Zeichen eines myokardialen Ödems (59).

1.3.1.3 Late Enhancement (LE)

Myokardschäden, wie Nekrosen und Fibrosen im Rahmen einer Myokarditis können mit der Magnetresonanztomographie durch das „Late Enhancement“ (LE, siehe Abbildung 3) identifiziert werden (59).

Mahrholdt et al. (60) publizierten 2004 eine Studie bei der sie 5 - 10 Minuten nach Kontrastmittelgabe MRT-Bilder des Herzens durch eine Inversion-Recovery Gradient-Echo-Sequenz anfertigten. Sie konnten im Myokard Areale identifizieren, die eine späte Kontrastmittelanreicherung („Late Enhancement“) und somit eine erhöhte regionale Signalintensität zeigten. Aus diesen betroffenen Myokardregionen wurden Endomyokardbiopsien entnommen, die eine myokardiale Inflammation zeigten. Das LE

wird dadurch erklärt, dass durch die Inflammation Myozyten geschädigt werden (akut) und sich im Verlauf fibrotisches Narbengewebe bildet (chronisch). Aufgrund der Myozytenschädigung kann das extrazelluläre Kontrastmittel durch die rupturierten Zellmembranen eindringen und sich intrazellulär anreichern. Hierdurch und durch spätere Bildung von Narbengewebe vergrößert sich das Verteilungsvolumen des extrazellulären Kontrastmittels Gadolinium-DTPA, welches sich in den betroffenen Myokardregionen anreichert und durch eine erhöhte Signalintensität in den MRT-Bildern dargestellt werden kann (60).

Das Verteilungsmuster des LE im Myokard kann Hinweise auf die zugrundeliegende Erkrankung geben. Ein LE tritt bei der Myokarditis typischerweise im subepikardialen Myokardbereich auf (57-62). Bei myokardialer Ischämie lässt sich das LE bevorzugt subendokardial und transmural nachweisen (61, 62).



Abbildung 3: MRT-Bild des Herzens mit Nachweis eines subepikardialen LE der Lateralwand (59).

1.3.2 Lake Louise Kriterien

Die Sensitivität, Spezifität und die diagnostische Genauigkeit der einzelnen MR-Inflamationsparameter (gRE, ER, LE) bei der Detektion der Myokarditis wurden bereits in Studien untersucht und eine kombinierte Betrachtung aller Inflamationsparameter zusammen favorisiert, da dies zu einer höheren diagnostischen Genauigkeit führt (57, 58).

2009 wurden daher durch eine Expertengruppe diagnostische MRT-Kriterien für die Myokarditis vorgeschlagen, die sogenannten Lake Louise Kriterien (59). Laut den Lake Louise Kriterien sind bei Patienten mit klinischem Myokarditisverdacht die MRT-Befunde mit einer myokardialen Inflammation vereinbar, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien vorliegen:

- regionale oder globale Signalintensitätszunahme im Myokard in T2-gewichteten Bildern ($ER \geq 2$)
- erhöhtes globales myokardiales „Early Gadolinium Enhancement“ im Verhältnis zum Skelettmuskel ($gRE \geq 4$ oder absolutes myokardiales Enhancement $\geq 45\%$)
- Nachweis eines LE mit nicht-Ischämie-typischer Lokalisation in T1-gewichteten Bildern des Myokards (Inversion-Recovery-Sequenzen)

Eine Kontroll-MRT-Untersuchung in 1 - 2 Wochen wird empfohlen, wenn ein Kriterium positiv oder wenn kein Kriterium positiv ist, eine myokardiale Inflammation jedoch vermutet wird und die Symptomatik erst kürzlich eingesetzt hat (59).

1.3.3 T1- und T2-Mapping

T1- und T2-Mapping stellen neuere Methoden der kardialen MRT dar, die zur Diagnose einer Myokarditis herangezogen werden können. Mit Hilfe dieser Methoden ist eine Quantifizierung von Myokardschäden durch die Quantifizierung der T1- und T2-Zeiten möglich.

Ferreira et al. (63) publizierten 2012 eine Studie in der sie das T1-Mapping-Verfahren mit den konventionellen T2-gewichteten MRT-Aufnahmen zur Detektion eines myokardialen Ödems verglichen. Sie führten ein T1-Mapping mittels einer Shortened Modified Look-Locker Inversion Recovery-Sequenz (ShMOLLI) durch. Dabei konnten sie für das T1-Mapping-Verfahren eine höhere diagnostische Genauigkeit bei der Detektion eines myokardialen Ödems im Vergleich zum konventionellen Verfahren mit T2-gewichteten Bildern nachweisen (63). Die diagnostische Genauigkeit der Mappingverfahren wurde in einer weiteren Studie bestätigt (64).

1.4 Myokardperfusionsmessung mit der MRT

Als Perfusion wird die Durchströmung des Körpers oder einzelner Organe mit Flüssigkeit (u.a. Blut) bezeichnet (65). Durch bildgebende Verfahren kann die Perfusion des Myokards beurteilt und Perfusionsstörungen dadurch detektiert werden. Es gibt mehrere bildgebende Verfahren mit denen die Myokardperfusion evaluiert werden kann. Die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sind nuklearmedizinische Verfahren, bei denen durch Injektion radioaktiver Tracer die Myokardperfusion eingeschätzt werden kann (66, 67). Holman et al. demonstrierten bereits in einer früheren Studie den Nutzen der SPECT bei Patienten mit Myokardinfarkt. Sie konnten anhand der SPECT Perfusionsdefizite im Myokard bei Patienten mit Myokardinfarkt nachweisen (68). Eine Perfusionsstörung des Myokards kann somit auf eine myokardiale Ischämie im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) hindeuten, die mit bildgebenden Verfahren erfasst werden kann.

Die Magnetresonanztomographie stellt ein weiteres bildgebendes Verfahren dar, mit der die Myokardperfusion durch Kontrastmittelgabe beurteilt werden kann. Vorteil der MRT im Vergleich zu nuklearmedizinischen Verfahren ist die fehlende Strahlenexposition und die höhere räumliche Auflösung (69).

Für die Messung der Myokardperfusion mit der MRT sind schnelle Sequenzen zur Akquirierung der Bilder nötig. Atkinson et al. (70) führten 1990 erste Versuche zur Erfassung der Myokardperfusion mittels der MRT durch. Dabei verwendeten sie T1-gewichtete Bilder, die durch eine schnelle Gradienten-Echo-Sequenz mit einer kurzen Repetitionszeit erstellt wurden (69, 70). Die „first-pass“ Perfusion des Myokards kann mit der Magnetresonanztomographie durch die intravenöse Gabe eines Kontrastmittels (z.B. Gadolinium-DTPA) qualitativ und semiquantitativ beurteilt werden. Die erste Passage des Kontrastmittels durch das Myokard („first-pass“ Perfusion) wird durch schnelle Sequenzen erfasst und Signalintensitätsveränderungen des Myokards werden beurteilt, wodurch Rückschlüsse auf die Perfusion des Myokards gezogen werden können. Die qualitative Beurteilung erfolgt visuell und subjektiv durch Betrachtung der Signalintensitätsveränderungen im Myokard. Hierdurch können minderperfundierte Areale durch eine verminderte oder fehlende visuelle Signalintensitätszunahme auffallen. Bei der semiquantitativen Beurteilung werden Parameter bestimmt, die die Signalintensität-Zeit-Kurve (siehe Abbildung 4) während der Einwaschphase des

Kontrastmittels im Myokard bei der „first-pass“ Perfusion beschreiben (z.B. maximale Signalintensität, Anstiegssteilheit der Kurve) (69, 71).

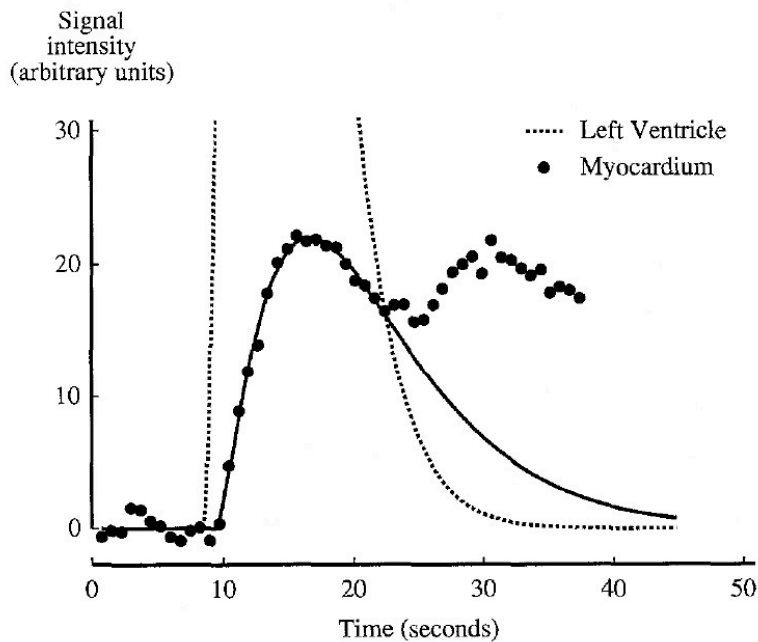


Abbildung 4: Signalintensität-Zeit-Kurve des Myokards bei der Myokardperfusion. Das verabreichte Kontrastmittel reichert sich während der Einwaschphase im Myokard an, bis eine maximale Signalintensität erreicht ist. Anschließend folgt eine Auswaschphase (72).

Die Messung der „first-pass“ Perfusion mit der Magnetresonanztomographie findet Einsatz in der Ischämiediagnostik der koronaren Herzkrankheit.

Manning et al. (73) publizierten 1991 eine Studie, in der sie Myokardperfusionsmessungen mit der Magnetresonanztomographie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit durchführten. Sie konnten zeigen, dass Patienten mit signifikanter koronarer Herzkrankheit nach Kontrastmittelgabe im Myokard einen geringeren Signalintensitätsanstieg im Vergleich zu Patienten ohne signifikante koronare Herzkrankheit zeigten. Nach Revaskularisation zeigte sich in den Myokardregionen, in denen der Signalintensitätsanstieg vor Revaskularisation vermindert war, eine Zunahme der Signalintensität (73).

Die Myokardperfusion kann mit der MRT in Ruhe oder unter medikamentös induziertem Stress mit Adenosin, Regadenoson, Dipyridamol oder in Ausnahmefällen auch mit Dobutamin gemessen werden, was man sich in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit zunutze macht und wodurch man die koronare Flussreserve erfassen

kann. Durch die Untersuchung der myokardialen Perfusion mit der MRT in Ruhe und unter Stress kann eine koronare Herzkrankheit mit hoher diagnostischer Genauigkeit erfasst werden (74, 75). Al-Saadi et al. (76) verglichen als eine der Ersten in einer Stress-MRT-Studie verschiedene semiquantitative MR-Perfusionsparameter der Signalintensität-Zeit-Kurve für eine Ischämiediagnostik und konnten zeigen, dass der Parameter für die Anstiegssteilheit der Signalintensität-Zeit-Kurve, aus dem der Perfusionsreserveindex berechnet wurde, die beste diagnostische Genauigkeit zur Unterscheidung von ischämischen und nicht-ischämischen Myokardarealen war. Der Parameter für die Anstiegssteilheit der SI-Kurve war anderen Perfusionsparametern überlegen (76). In einer weiteren Stress-MRT-Untersuchung wurde der Quotient der Steigung der Signalintensitätskurve als aussagekräftigster Parameter beschrieben (77).

1.5 Herleitung der Aufgabenstellung

Die Myokarditis ist eine Erkrankung mit einem breiten klinischen Spektrum und kann diagnostisch eine Herausforderung darstellen. Eine schnelle und korrekte Diagnose der Erkrankung ist für die therapeutische Entscheidung wichtig. Mehrere Verfahren werden zur Diagnose einer Myokarditis herangezogen. Methoden, wie EKG, Laborparameter und Echokardiographie können Hinweise für das Vorliegen dieser Erkrankung geben, jedoch zeigen diese Methoden keine ausreichende Sensitivität und Spezifität für die Diagnose der Erkrankung. Die Endomyokardbiopsie gilt als Goldstandard für die Diagnose dieser Erkrankung. Sie kann Hinweise auf die Genese der Myokarditis geben, jedoch stellt sie einen invasiven Eingriff mit einem potenziellen Risiko für den Patienten dar und es besteht die Gefahr eines „sampling error“ (38). Mit der kardialen Magnetresonanztomographie steht ein nichtinvasives Verfahren zur Verfügung, mit der eine Inflammation des Myokards erfasst werden kann (4, 55-58). Es wurden mehrere Inflamationsparameter (gRE, ER, LE) entwickelt, die für die Diagnose der Myokarditis hinzugezogen werden können. Durch eine Kombination dieser Parameter wird eine höhere diagnostische Genauigkeit bei der Diagnose der Myokarditis erreicht (57-59). Es gibt jedoch Fälle, bei denen trotz Nachweis einer myokardialen Inflammation in der Endomyokardbiopsie die Magnetresonanztomographie keine Hinweise für das Vorliegen einer aktiven Inflammation zeigt. Eine milde myokardiale Inflammation kann hierfür eine Ursache sein. Die Magnetresonanztomographie bietet zusätzlich die

Möglichkeit die Myokardperfusion durch Gabe eines Kontrastmittels zu untersuchen. In Studien hat die Messung der myokardialen Perfusion mit der Magnetresonanztomographie bereits seine gute diagnostische Genauigkeit bei der koronaren Herzkrankheit gezeigt (74, 75). Es gibt Hinweise für koronare Mikrozirkulationsstörungen bei Patienten mit Myokarditis und Viruspersistenz (78-81). Die semiquantitative Analyse der Myokardperfusion mit der Magnetresonanztomographie bei Myokarditis ist bisher nicht ausreichend untersucht worden. Es ergeben sich folgende Fragen:

- Gibt es Perfusionsunterschiede im Myokard zwischen Patienten mit und ohne myokardiale Inflammation, die durch eine semiquantitative Analyse der „first-pass“ Perfusion mit der Magnetresonanztomographie erfasst werden können?
- Falls ja, welche Myokardregionen sind von Perfusionsveränderungen betroffen?
- Falls es Perfusionsunterschiede gibt, welcher semiquantitative Perfusionsparameter der Signalintensität-Zeit-Kurve zeigt die größten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Myokarditis?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

In dieser Arbeit wurden retrospektiv 53 Patienten (38 Männer und 15 Frauen) mit klinischem Verdacht auf eine chronische Myokarditis eingeschlossen. Die Ergebnisse der Endomyokardbiopsien und die MRT-Bilder des Herzens lagen bei allen Patienten bereits vor und wurden für diese Arbeit verwendet. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung betrug $46,1 \pm 13,2$ Jahre (Median, MD = 48 Jahre), wobei der jüngste Patient 22,2 Jahre und der älteste Patient 76,1 Jahre alt war. Zu den Symptomen der Patienten gehörten thorakale Beschwerden (Druckgefühl und/oder Schmerzen), Palpitationen, Dyspnoe und Leistungsminderung. Bei allen Patienten wurde im Zeitraum zwischen Februar 2003 bis April 2007 im Rahmen der klinischen Diagnostik zum Ausschluss oder Bestätigung einer myokardialen Inflammation eine Endomyokardbiopsie und eine kardiale MRT durchgeführt. Die kardiale MRT erfolgte bei 48 Patienten nach und bei fünf Patienten vor der Entnahme der EMB. Der zeitliche Abstand zwischen der Endomyokardbiopsie und der kardialen Magnetresonanztomographie betrug im Durchschnitt zwei Monate, wobei die Zeitspanne von einem Tag bis 6,6 Monate reichte. Eine koronare Herzkrankheit wurde bei allen Patienten durch eine invasive Koronarangiographie ausgeschlossen. Patienten, bei denen eine Kontraindikation bezüglich der MRT-Untersuchung bestand, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden mündlich und schriftlich über die Gefahren, Risiken und Nebenwirkungen der Untersuchungen aufgeklärt und sie gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Durchführung der Untersuchungen und Nutzung ihrer Daten für Studien.

Die Endomyokardbiopsien der Patienten wurden immunhistologisch analysiert. Ob der Myokarditisverdacht bestätigt oder ausgeschlossen werden konnte, wurde anhand des Befundes der immunhistologischen Untersuchung entschieden, der hier als Referenzstandard galt. Die Patienten wurden nach ihren Befunden der immunhistologischen Untersuchung in zwei Gruppen eingeteilt. Patienten mit immunhistologischem myokardialen Inflammationsnachweis in der Endomyokardbiopsie bildeten die erste Gruppe (Gruppe 1) und Patienten bei denen eine myokardiale Inflammation in der Endomyokardbiopsie immunhistologisch ausgeschlossen werden konnte, bildeten die zweite Patientengruppe (Gruppe 2).

In der kardialen MRT, die in einer Sitzung stattfand, erfolgte die Anfertigung der MRT-Bilder, durch deren digitale Auswertung Parameter bestimmt wurden. Zu diesen Parametern gehörten Parameter zur Beurteilung der Funktion des linken Ventrikels und der Muskelmasse, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF), linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LV-EDV), linksventrikuläres Schlagvolumen (LV-SV) und linksventrikuläre Muskelmasse. Des Weiteren wurden Parameter zur Beurteilung einer myokardialen Inflammation (gRE, ER und LE), sowie Parameter zur Evaluierung der myokardialen „first-pass“ Perfusion in Ruhe bestimmt. Die semiquantitative Messung der Myokardperfusion mit Bestimmung der Perfusionsparameter erfolgte im Rahmen dieser Arbeit nachträglich. Alle oben genannten Parameter wurden zwischen Patienten mit und ohne myokardialer Entzündungsreaktion in der immunhistologischen Untersuchung verglichen.

2.2 Endomyokardbiopsie (EMB)

Die Entnahme, Aufarbeitung und Beurteilung der Endomyokardbiopsien wurde in den Laboren der Medizinischen Klinik II – Kardiologie und Pneumologie der Charité-Campus Benjamin Franklin durchgeführt. Die nachfolgend dargestellten Methoden der Probengewinnung, Aufarbeitung und Bewertung der Biopsien in dieser Arbeit wurden bereits in publizierten Studien beschrieben (18, 58, 82, 83).

2.2.1 Probengewinnung und Analyse

Die Entnahme von Myokardbiopsien erfolgte bei allen Patienten im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung durch perkutanen Zugang durch die rechte Femoralvene. Es wurden mindestens acht Myokardproben pro Patient aus verschiedenen Stellen des rechten interventrikulären Septums entnommen.

Die Biopsien wurden auf das Vorliegen von Virusgenomen geprüft. Dies erfolgte durch Extraktion von Nukleinsäuren aus den Proben und anschließender Durchführung einer Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) zur Erfassung von Virusgenomen. Getestet wurde auf das Vorliegen von Adenoviren, Influenzaviren, Enteroviren, Herpesviren, Parvovirus B19, Cytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus und Hepatitis-C-Virus (83).

Des Weiteren erfolgte eine immunhistologische Analyse der Proben, bei der die Proben mit monoklonalen Antikörpern markiert wurden. Eingesetzt wurden Antikörper gegen Lymphozytenantigene zur Identifizierung von Lymphozyteninfiltraten, Makrophagenantikörper zur Erfassung von Makrophageninfiltraten und Antikörper gegen Zelladhäsionsmoleküle. Die Auswertung der immunhistochemisch markierten Präparate erfolgte durch Quantifizierung der angefärbten Lymphozyten und Beurteilung der Expression der Zelladhäsionsmoleküle. Die Zahl der infiltrierten Lymphozyten in den Gewebeschnitten wurde bei 400-facher Vergrößerung unter dem Mikroskop in mehreren Gesichtsfeldern gezählt. Ein Gesichtsfeld (HPF = High Power Field) entspricht einer Fläche von $0,28 \text{ mm}^2$. Aus allen untersuchten HPFs wurde der Mittelwert der angefärbten Lymphozyten pro HPF ermittelt. Als positiv im Sinne einer myokardialen Inflammation galt der Nachweis von > 2 Lymphozyten pro HPF (> 7 Lymphozyten / mm^2) und eine erhöhte Expression von Zelladhäsionsmolekülen. Eine Probe wurde als negativ bewertet, wenn die durchschnittliche Anzahl der gezählten Lymphozyten pro HPF weniger als 2 betrug (< 7 Lymphozyten / mm^2) und keine erhöhte Expression von Zelladhäsionsmolekülen vorlag (18, 58, 82).

2.3 MRT-Sequenzen

Die in dieser Arbeit verwendeten MRT-Sequenzen und Verfahren zur Bestimmung einiger Parameter (LV-Funktionsparameter, linkventrikuläre Muskelmasse, ER, gRE, LE) waren identisch mit den Sequenzen und Verfahren, die in der Studie von Gutberlet et al. (58) verwendet wurden und werden im Folgenden beschrieben.

Die kardialen MRT-Untersuchungen erfolgten bei allen Patienten in Rückenlage an einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen (Twin Speed Excite; GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin- USA, siehe Abbildung 5).



Abbildung 5: Bild des verwendeten Magnetresonanztomographen der Firma GE Healthcare.

Bei den MRT-Untersuchungen wurden durch mehrere Sequenzen Bilder zur Bestimmung verschiedener Parameter akquiriert. Alle Probanden erhielten während der gesamten Untersuchungsdauer eine zweimalige intravenöse Kontrastmittelapplikation mit dem extrazellulären Kontrastmittel Gadopentetate-Dimeglumin (Gadolinium-DTPA) über einen peripheren Venenkatheter, wobei die zweite Kontrastmittelgabe immer zur Akquisition der Perfusionsbilder diente. Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Kontrastmittelapplikationen betrug im Durchschnitt 20 Minuten.

In Tabelle 1 sind die jeweiligen Sequenzen zur Bestimmung der Parameter aufgeführt.

Material und Methoden

Tabelle 1: Darstellung der verwendeten MRT-Sequenzen zur Bestimmung der Parameter

Sequenz	Parameter
Triple-Inversion-Recovery (STIR), T2-gewichtet	relativer Wassergehalt (ER)
Fast Spin-Echo (FSE), T1-gewichtet vor und nach KM-Gabe	globales relatives Enhancement (gRE)
Cine Steady-State Free Precession (SSFP)	LV-Funktionsparameter und Muskelmasse
Saturation Recovery GRE/EPI Hybrid-Sequenz	first-pass Perfusion
Inversion-Recovery Gradient-Echo-Sequenz (IR-GRE)	Late Enhancement (LE)

2.3.1 Triple-Inversion-Recovery-Sequenz (STIR)

Zur Bestimmung des relativen Wassergehaltes wurden transversale Bilder im zwei-Kammerblick (Kurzachsenschnitt) in einer T2-gewichteten Triple-Inversion-Recovery-Sequenz-Technik (STIR) akquiriert. Die Aufnahmen erfolgten mittels retrospektivem EKG-Gating und in Atemanhaltetechnik zur Unterdrückung von Bewegungsartefakten. Die verwendeten Bildgebungsparameter für diese Sequenz sind in der unten aufgeführten Tabelle 2 aufgelistet (58).

Tabelle 2: STIR-Sequenz, Darstellung der Bildgebungsparameter und Werte

Bildgebungsparameter	Wert
Schichtdicke	8 mm
Field of View (FOV)	350-400 mm
Partial FOV	0,75
Bildmatrixgröße	256 x 256
Echo Train Length (ETL)	32
Repetitionszeit (TR)	zwei RR- Intervalle
Echozeit (TE)	65 ms
Inversionszeit	150 ms
Empfängerbandbreite	± 62,5 kHz
Akquisitionszeit	16 Herzschläge

2.3.2 Fast Spin-Echo-Sequenz (FSE)

Um das globale relative Enhancement zu berechnen wurden sowohl vor, als auch direkt nach Kontrastmittel-Applikation T1-gewichtete Bilder mit einer FSE-Sequenz in axialer Schichtführung mit EKG-Gating in freier Atmung akquiriert (55, 58, 59). Das verwendete Kontrastmittel Gadopentetate-Dimeglumin (Gd-DTPA; Firma: Magnevist; Schering, Berlin, Deutschland) wurde intravenös appliziert. Die Kontrastmitteldosis betrug 0,1 mmol/kg Körpergewicht. Die Bildgebungsparameter für diese Sequenz sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Fast Spin-Echo-Sequenz (FSE), Darstellung der Bildgebungsparameter und Werte

Bildgebungsparameter	Wert
Schichtdicke	8 mm
FOV	350-400 mm
Partial FOV	1,0
Matrixgröße	512 x 512
TR	Ein RR- Intervall
TE	21 ms
ETL	4

2.3.3 Cine Steady-State Free Precession-Sequenz (SSFP)

Die SSFP-Sequenz wurde unter Verwendung von retrospektivem EKG-Gating in der Kurzachsenschnittführung, sowie in Längsachsenschnitten (vier- und zwei-Kammerblick) durchgeführt, um die LV-Funktionsparameter und LV-Muskelmasse zu bestimmen. Die verwendeten Bildgebungsparameter sind in der Tabelle 4 aufgeführt (58).

Tabelle 4: SSFP-Sequenz, Darstellung der Bildgebungsparameter und Werte

Bildgebungsparameter	Wert
Schichtdicke	8 mm
FOV	350-400 mm
Partial FOV	1,0
Matrixgröße	224 x 224
TR	3,4 ms
TE	1,5 ms
Flipwinkel	45°
Phasen pro R-R-Intervall	50
Akquisitionszeit	16 Herzschläge
Ansichten pro Segment	12

2.3.4 Saturation-Recovery GRE/EPI Hybrid-Sequenz

Die „first-pass“ Perfusionsbilder wurden im Rahmen der MRT-Untersuchung nach der Injektion einer zweiten Kontrastmitteldosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht (Gd-DTPA) aufgenommen. Die zweite Kontrastmittelgabe erfolgte ca. 20 Minuten nach der ersten Dosis. Unter Ruhebedingungen wurden mit einer GRE/EPI Hybrid-Sequenz MRT-Bilder des Herzens während des ersten Durchtritts des Kontrastmittelbolus durch das Myokard („first-pass“ Perfusion) angefertigt. Dabei wurden pro Herzschlag drei Schichten (eine basale, mittlere und eine apikale Schicht) des Herzens im Kurzschnittschnitt akquiriert. Insgesamt wurden 60 Bilder pro Schicht aufgenommen (60 Phasen). Die Bildgebungsparameter für die verwendete Sequenz sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5: Saturation-Recovery GRE/EPI Hybrid-Sequenz, Darstellung der Bildgebungsparameter und Werte

Bildgebungsparameter	Wert
Schichtdicke	8 mm
Schichtabstand	10 mm
FOV	350 x 262 mm
Matrixgröße	128 x 128
TR	6,5 ms
TE	1,3 ms
Flipwinkel	25 °
Phasen	60

2.3.5 Inversion-Recovery Gradient-Echo-Sequenz (IR-GRE)

10 - 20 Minuten nach Gabe der zweiten Gd-DTPA-Dosis im Rahmen der kardialen MRT-Untersuchung (s.o.) wurden Bilder des Herzens im Kurzachsenschnitt, sowie in der Längsachsenschnittführung im vier- und zwei-Kammerblick mit einer IR-GRE-Sequenz angefertigt, um ein „Late Enhancement“ (LE) darzustellen. Diese Sequenztechnik erfolgte durch die Verwendung der folgenden Bildgebungsparameter, die in Tabelle 6 aufgelistet sind (58).

Tabelle 6: IR-GRE-Sequenz, Darstellung der Bildgebungsparameter und Werte

Bildgebungsparameter	Wert
Schichtdicke	8 mm
FOV	350-400 mm
Partial FOV	1,0
Matrixgröße	256 x 256
TR	6,5 ms
TE	3,1 ms
Flipwinkel	20 °

2.4 Auswertung der MRT-Bilder

2.4.1 Bestimmung des relativen Wassergehaltes (ER)

Der relative Wassergehalt wurde anhand der T2-gewichteten Bilder, die durch die STIR-Sequenz-Technik erstellt wurden, bestimmt. Er gibt das Verhältnis zwischen den Signalintensitäten (SI) des Myokards und der Skelettmuskulatur wieder. Die Bestimmung des relativen Wassergehaltes erfolgte mit Hilfe der Advantage Windows Software (GE Healthcare). Um die durchschnittlichen Signalintensitäten des Myokards und der Skelettmuskulatur zu bestimmen wurden das gesamte linksventrikuläre Myokard, sowie die mit abgebildeten Anteile des Musculus erector spinae oder alternativ, wenn die Bildqualität nicht adäquat war, des Musculus latissimus dorsi manuell segmentiert. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Markierungen nur das Myokard des linken Ventrikels umgrenzen und nicht Teile des linksventrikulären Cavums miteingeschlossen wurden. Die Berechnung des relativen Wassergehaltes erfolgte durch folgende Formel:

$$ER = \frac{SI_{Myokard}}{SI_{Skelettmuskulatur}}$$

Ein relativer Wassergehalt von ≥ 2 , als Zeichen für das Vorliegen eines myokardialen Ödems, wurde als positiv im Sinne einer Myokarditis gewertet, wohingegen ein relativer Wassergehalt von < 2 als Normalbefund eingestuft wurde (55, 58, 59).

2.4.2 Bestimmung des globalen relativen Enhancement (gRE)

Die Bestimmung des globalen relativen Enhancement, das Hinweise auf eine Hyperämie des Myokards im Rahmen eines entzündlichen myokardialen Prozesses liefern kann, erfolgte durch die Evaluation der T1-gewichteten MRT-Bilder, die vor und nach intravenöser KM-Gabe durch die FSE-Sequenz akquiriert wurden. Hierzu wurden die durchschnittlichen Signalintensitäten des linksventrikulären Myokards und der Skelettmuskulatur sowohl auf den Präkontrast-, als auch den Postkontrastaufnahmen ermittelt. Dies erfolgte, wie oben bei der Bestimmung des relativen Wassergehaltes beschrieben, durch manuelle Konturzeichnungen des Myokards (linksventrikulär) und der Skelettmuskulatur (Musculus erector spinae oder Musculus latissimus dorsi) auf derselben Schicht. Zur Kalkulation des gRE wurden zunächst das relative Enhancement des Myokards ($RE_{Myokard}$) und das relative Enhancement der Skelettmuskulatur ($RE_{Skelettmuskulatur}$) durch folgende Formeln berechnet (55, 58).

$$RE_{Myokard} = \frac{(postSI_{Myokard} - präSI_{Myokard})}{präSI_{Myokard}}$$

$präSI_{Myokard}$ = Signalintensität des Myokards vor KM-Gabe

$postSI_{Myokard}$ = Signalintensität des Myokards nach KM-Gabe

$$RE_{Skelettmuskulatur} = \frac{(postSI_{Skelettmuskulatur} - präSI_{Skelettmuskulatur})}{präSI_{Skelettmuskulatur}}$$

$präSI_{Skelettmuskulatur}$ = Signalintensität der Skelettmuskulatur vor KM-Gabe

$postSI_{Skelettmuskulatur}$ = Signalintensität der Skelettmuskulatur nach KM-Gabe

Anschließend wurde das globale relative Enhancement berechnet, das definiert ist als der Quotient aus relativem Enhancement des Myokards und dem relativen Enhancement der Skelettmuskulatur:

$$gRE = \frac{RE_{Myokard}}{RE_{Skelettmuskulatur}}$$

Das gRE wurde in dieser Arbeit zur Evaluation der myokardialen Inflammation miteinbezogen. Ein gRE mit einem Wert ≥ 4 wurde als pathologisch eingestuft und als Zeichen für das Vorliegen einer Hyperämie im Rahmen eines myokardialen Prozesses gewertet. Dagegen wurde ein gRE mit einem Wert < 4 als Normalbefund beurteilt (55, 58, 59).

2.4.3 Linksventrikuläre Funktionsparameter

Die anhand der SSFP-Sequenzen erstellten Aufnahmen wurden mit der CAAS-Software, Version 2.0 (Pie-Medical, Niederlande) ausgewertet. Gemessen wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF), linksventrikuläres Schlagvolumen (LV-SV), linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LV-EDV), linksventrikuläres endsystolisches Volumen (LV-ESV), sowie die Muskelmasse des linken Ventrikels (58).

2.4.4 Analyse der first-pass Perfusionsbilder

Die Perfusionsbilder wurden im Rahmen dieser Arbeit analysiert und Perfusionsmessungen durchgeführt. Die semiquantitative „first-pass“ Perfusionsanalyse wurde mit der MASS-Analysis-Software (Version 5.2; Leiden, Niederlande) und der QMass-Software 8.0 (Medis Suite 2.0.16.0; Leiden, Niederlande) durchgeführt. Sie erfolgte an den Ruheperfusionen-MRT-Bildern im Kurzachsenschnitt, die 60 Bilder (Phasen) umfassten und durch die GRE/EPI-Hybrid-Sequenz erstellt wurden. Die Perfusionsauswertungen erfolgten bei allen Patienten auf die gleiche Weise und bei gleichen Softwareeinstellungen. In dieser Arbeit wurden nur die semiquantitativen Perfusionsparameter des mittventrikulären Myokardabschnitts (linker Ventrikel)

bestimmt. Dieser Myokardabschnitt ist der Abschnitt, der bei Betrachtung der vertikalen Längsachse des Herzens zwischen der Herzspitze und Herzbasis liegt (Abbildung 6).

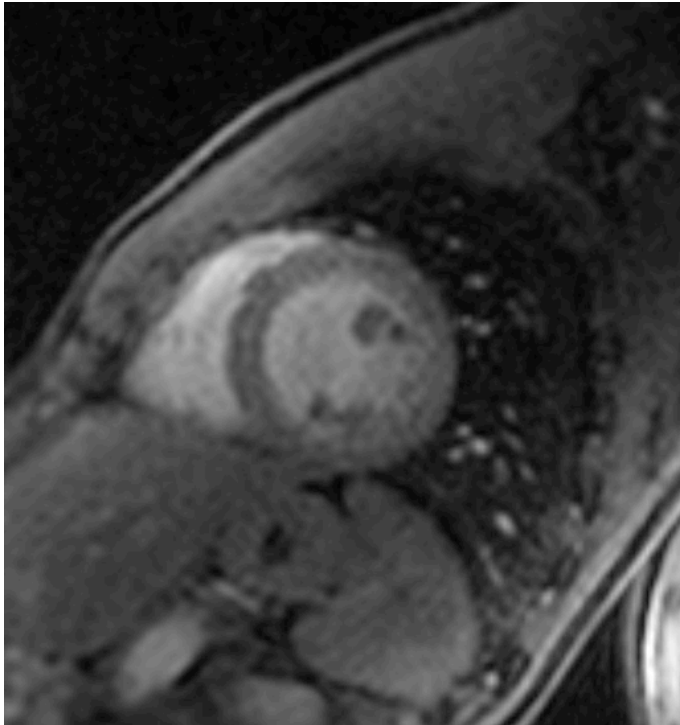


Abbildung 6: MRT-Kurzachsenschnitt des Herzens

Die apikale und basale Myokardschicht, sowie die Papillarmuskeln wurden nicht in die Analysen miteinbezogen. In allen Perfusionsbildern wurden mit Hilfe der MASS-Software manuell die endokardiale und epikardiale Myokardkontur des linken Ventrikels eingezeichnet (siehe Abbildung 7).

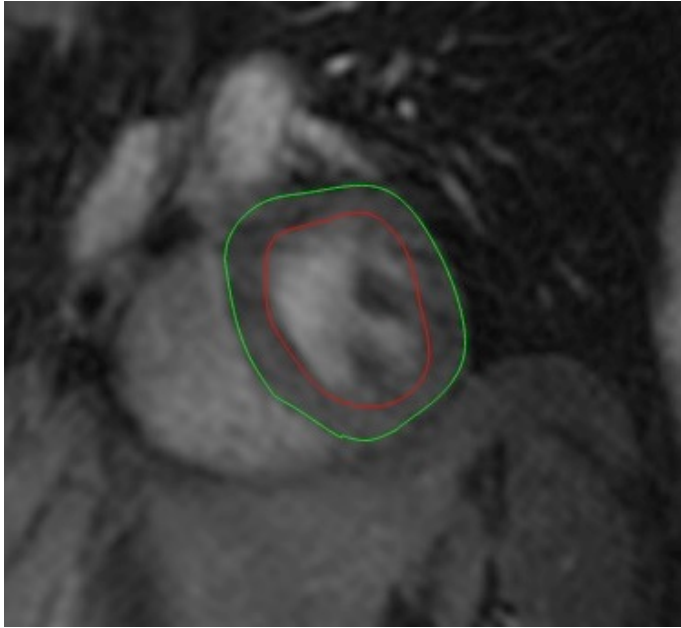


Abbildung 7: MRT-Kurzachsenschnitt des Herzens. Konturzeichnung des linksventrikulären Myokards (mittlere Schicht) für die Perfusionsmessung.

Papillarmuskeln wurden aus den Messungen ausgeschlossen. Bei der Zeichnung der Konturen wurde in allen Bildern darauf geachtet, dass keine Pixel aus dem Cavum oder des Epikards in die Myokardkonturen einschließen und bei Notwendigkeit wurden die Myokardkonturen korrigiert. Um sicherzustellen, dass nur das Myokard und keine Anteile des Cavums bei den Perfusionsmessungen erfasst wurde, wurde 10 % des endokardialen Myokardanteils von den Segmentlinien, die die Messpunkte (0 - 100) markieren, abgezogen (Erfassung der Messpunkte 0 - 90, vom Epikard bis Endokard betrachtet). Die Anzahl der Punkte, aus denen die Steigung der Signalintensität-Zeit-Kurve berechnet wurde, betrug vier. Die acht Perfusionsparameter der SI-Zeit-Kurve wurden zuerst für das unsegmentierte linksventrikuläre Myokard (mittventrikuläre Schicht) bestimmt. Die Signalintensität wurde in arbitrary unit (au) gemessen. Anschließend wurde das Myokard durch manuelle Setzung eines Referenzpunktes am Übergangsbereich zwischen Septum und linksventrikulärer Vorderwand in vier Myokardsegmente S1 - S4 unterteilt (siehe Abbildung 8): anteriores Segment (S1), laterales Segment (S2), posteriores Segment (S3) und septales Segment (S4).

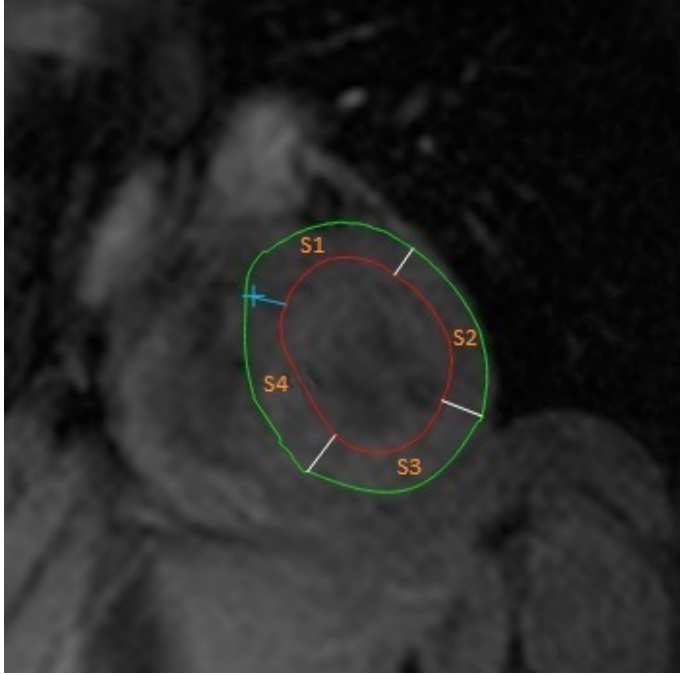


Abbildung 8: MRT-Kurzachsenschnitt des Herzens mit Segmenteinteilung. Schemenhafte Darstellung der einzelnen Myokardsegmente im Kurzachsenschnitt des Herzens (mittlere Schicht). Segment 1 (S1) = anteriores Myokardsegment, Segment 2 (S2) = laterales Myokardsegment, Segment 3 (S3) = posteriores Myokardsegment, Segment 4 (S4) = septales Myokardsegment.

Für jedes einzelne Myokardsegment (S1 - S4) wurden dieselben semiquantitativen Perfusionsparameter der Signalintensität-Zeit-Kurve durch die MASS-Software, wie für das unsegmentierte linksventrikuläre Myokard berechnet. In der Abbildung 9 sind die SI-Zeit-Kurven der einzelnen Segmente zu sehen, welche durch die Software berechnet wurden.

In einer Subanalyse wurden Perfusionsauswertungen durchgeführt, bei denen nur Myokardsegmente eingeschlossen wurden, die kein LE aufwiesen, um den Einfluss des Narbengewebes auf die Perfusion zu reduzieren.

Bei einer weiteren Subanalyse wurde die subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion der Segmente S1 - S4 gemessen. Für die Analyse der subendokardialen Perfusion wurde der zu analysierende transmurale Myokardbereich (vom Endokard bis Epikard betrachtet) auf 10 - 50 % gesetzt. Dagegen wurde für die Analyse der subepikardialen Perfusion der zu analysierende transmurale Myokardbereich (vom Endokard bis Epikard betrachtet) auf 50 - 90 % gesetzt (siehe Abbildung 10).

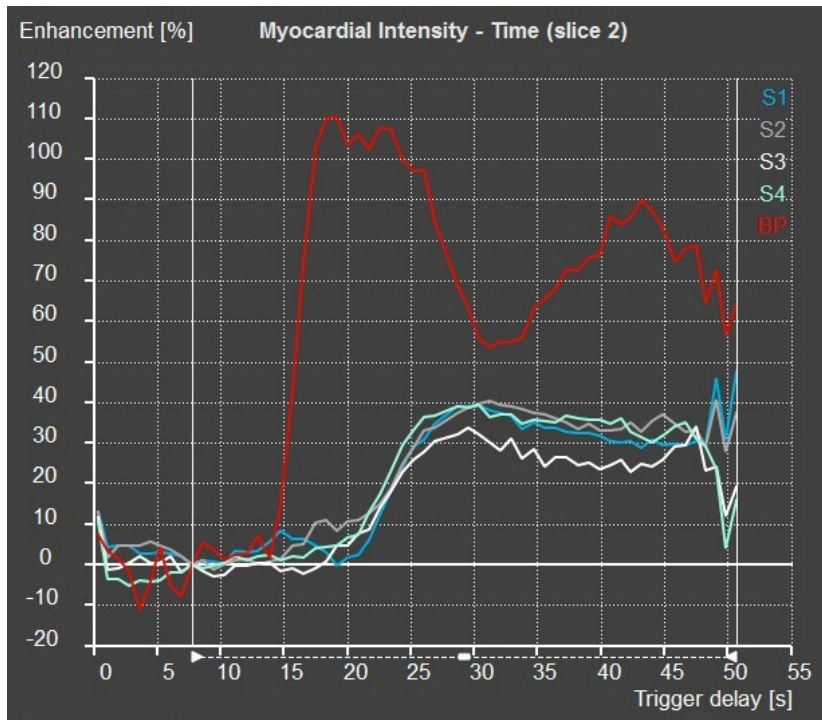


Abbildung 9: Signalintensität-Zeit-Kurven der Myokardsegmente. Darstellung einer Signalintensität-Zeit-Kurve des LV-Kavums (rote Kurve) und des segmentierten linksventrikulären Myokards (Kurven S1 - S4) nach Kontrastmittelapplikation (QMass-Software).

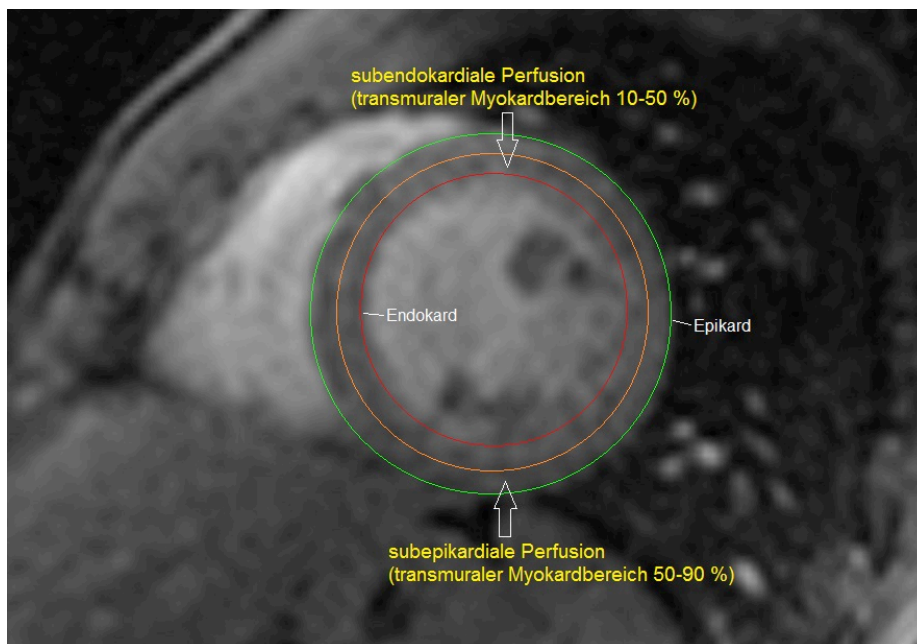


Abbildung 10: MRT-Kurzachsenschnitt des Herzens mit Konturzeichnung und schemenhafter Darstellung der subendokardialen und subepikardialen Perfusion.

Die Signalintensität-Zeit-Kurven geben die Änderung der myokardialen Signalintensität im zeitlichen Verlauf während der Einwaschphase des Kontrastmittels im Myokard

wieder. Ermittelt wurden acht Perfusionsparameter, die die Signalintensität-Zeit-Kurve beschreiben.

Perfusionsparameter der Signalintensität-Zeit-Kurve

In Abbildung 11 sind einige Perfusionsparameter der Signalintensität-Zeit-Kurve dargestellt.

Amplitude (AMP) [au]:

Die Amplitude gibt die maximale myokardiale Signalintensitätszunahme von der Ausgangssignalintensität des Myokards während der „first-pass“ Perfusion wieder, die durch die Einwaschung des Kontrastmittels in das Myokard zustande kommt.

Maximaler Anstieg (Max Upslope, MU) [au/s]:

Maximaler Anstieg der Signalintensität-Zeit-Kurve während der Einwaschphase des Kontrastmittels in das Myokard.

Zeit bis zum maximalen Anstieg (Time to Max Upslope, TMU) [s]:

Zeit bis zum Erreichen des maximalen Anstiegs der myokardialen Signalintensität-Zeit-Kurve.

Durchschnittliche Signalintensität (Mean Intensity, MI) [au]:

Durchschnittliche Signalintensität des Myokards während der „first-pass“ Perfusion.

Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität (Time to 50 % Max, T50%Max) [s]:

Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität des Myokards während der „first-pass“ Perfusion.

T0- Signalintensität (T0 Signal Intensity, T0-SI) [au]:

Signalintensität des Myokards zum Zeitpunkt T0 (Phase 10) vor Beginn der KM-Einwaschphase (Ausgangssignalintensität).

Basissignalintensität (Baseline Signal Intensity, BSI) [au]:

Durchschnittliche Signalintensität des Myokards der Phasen 1 - 10 vor Beginn der myokardialen Kontrastmitteleinwaschung (durchschnittliche Ausgangssignalintensität).

Relativer Anstieg (Relative Upslope, RU) [%]:

Anstieg der myokardialen SI-Zeit-Kurve im Verhältnis zur Steigung der SI-Zeit-Kurve des LV-Cavums.

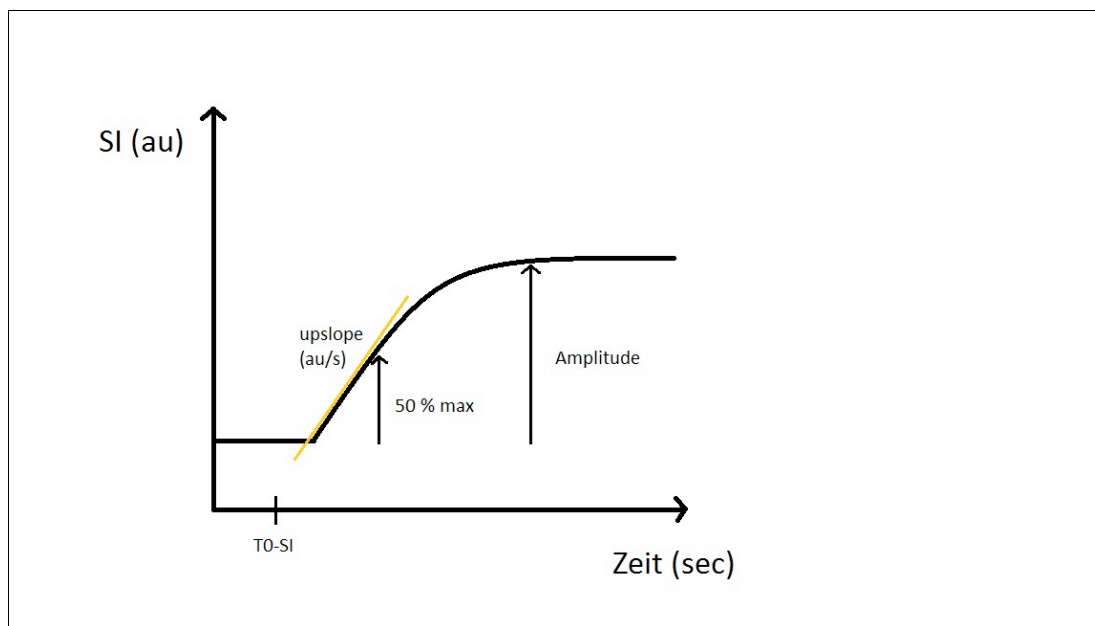


Abbildung 11: Signalintensität-Zeit-Kurve und Parameter. Schemenhafte Darstellung der Signalintensität-Zeit-Kurve des Myokards während der Einwaschphase des Kontrastmittels. SI = Signalintensität, au = arbitrary unit, T0-SI = Ausgangssignalintensität des Myokards vor der Einwaschphase des Kontrastmittels, upslope = Anstiegsteilheit der Kurve, 50 % max = halbmaximale Signalintensitätszunahme während der KM-Einwaschphase, Amplitude = maximale Signalintensitätszunahme des Myokards während der Einwaschphase des Kontrastmittels.

2.4.5 Late Enhancement (LE)

Die Auswertung der IR-GRE-Aufnahmen in Bezug auf ein LE erfolgte qualitativ. Das LE ist eine lokale verspätete Kontrastmittelanreicherung in einer Myokardregion, die sich durch eine erhöhte Signalintensität im Vergleich zu den übrigen Myokardregionen darstellt. Beurteilt wurde in dieser Arbeit auch die Lokalisation des LE in Bezug auf die Myokardsegmente und die Myokardschicht (58, 60).

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch die Software SPSS Version 20 für Windows. In den Stichproben wurden für alle quantitativen Parameter Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Mediane (MD) ermittelt. Zur grafischen Darstellung der Daten wurden Boxplots erstellt. Unterschiede zwischen zwei Patientengruppen bezüglich eines quantitativen Merkmals wurden mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test auf statistische Signifikanz überprüft. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet (Nullhypothese trifft nicht zu). Um zwei Patientengruppen bezüglich der Häufigkeit eines qualitativen Merkmals zu vergleichen, wurde der Chi-Quadrat-Vierfeldertest angewendet. Korrelationsanalysen erfolgten durch Bestimmung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson.

3 Ergebnisse

In die Auswertungen konnten alle 53 Patienten mit Verdacht auf eine chronische Myokarditis eingeschlossen werden, bei denen eine koronare Herzkrankheit zum Biopsiezeitpunkt angiographisch ausgeschlossen werden konnte. Patienten bei denen Parameter aufgrund von starken Bildartefakten nicht bestimmt werden konnten, wurden in die statistische Analyse der betroffenen Parameter nicht miteingeschlossen.

3.1 Endomyokardbiopsie

3.1.1 Immunhistologie

Bei 39 (73,6 %) der 53 Patienten konnte eine myokardiale Entzündung immunhistologisch bestätigt werden (Gruppe 1, Myokarditisgruppe n = 39), wohingegen bei den übrigen 14 (26,4 %) Patienten eine Myokarditis immunhistologisch ausgeschlossen werden konnte (Gruppe 2, Kontrollgruppe, immunhistologischer Myokarditisausschluss n = 14), siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Ergebnisse der Immunhistologie

	Immunhistologie		Gesamt
	keine myokardiale Inflammation	myokardiale Inflammation	
Patienten	n = 14	n = 39	n = 53

Diese beiden Patientengruppen (positiver myokardialer Inflammationsnachweis n = 39 und negativer Inflammationsnachweis n = 14) bilden die Grundlage dieser Arbeit. Die Ergebnisse der PCR-Untersuchungen und die ermittelten MRT-Parameter wurden zwischen den beiden Patientengruppen verglichen und auf das Vorliegen statistisch signifikanter Unterschiede geprüft.

3.1.2 Auswertung der Molekularpathologie

Durch die PCR konnten bei insgesamt 32 (60,4 %) der untersuchten 53 Patienten Virusgenome in den Myokardbiopsien amplifiziert werden (siehe Tabelle 8 und Abbildung 12). 23 (71,9 %) der 32 Patienten mit positivem Virusnachweis wiesen auch eine immunhistologisch bestätigte Myokarditis auf. Somit war bei 23 (59 %) der 39 Myokarditispatienten eine myokardiale Viruspräsenz nachweisbar. In der Kontrollgruppe konnte bei 9 von 14 Patienten (64,3 %) eine Viruspräsenz des Myokards nachgewiesen werden. Zwischen der Myokarditisgruppe (n = 39) und der Gruppe mit immunhistologischem Normalbefund (n = 14) gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der myokardialen Virusinfektionen (Chi-Quadrat = 0,121; $p = 0,727$).

Bei 28 (87,5 %) der 32 Patienten mit Virus-positiven PCR-Befunden wurde eine myokardiale Monoinfektion mit Parvovirus B19 nachgewiesen. Die übrigen vier Patienten (12,5 %) wiesen eine Doppelinfektion des Myokards mit Parvovirus B19 und Humanem Herpesvirus Typ 6 auf und gehörten der Myokarditisgruppe an. In der Kontrollgruppe wies kein Patient eine myokardiale Doppelinfektion auf. Eine Myokardinfektion mit anderen Viren konnte bei keinem Patienten in dieser Arbeit nachgewiesen werden.

Tabelle 8: Ergebnisse der PCR

		PCR		Gesamt
		kein Virusnachweis	Virusnachweis	
Immunhistologie	keine myokardiale Inflammation	5	9	14
	myokardiale Inflammation	16	23	39
Gesamt		21	32	53

Ergebnisse

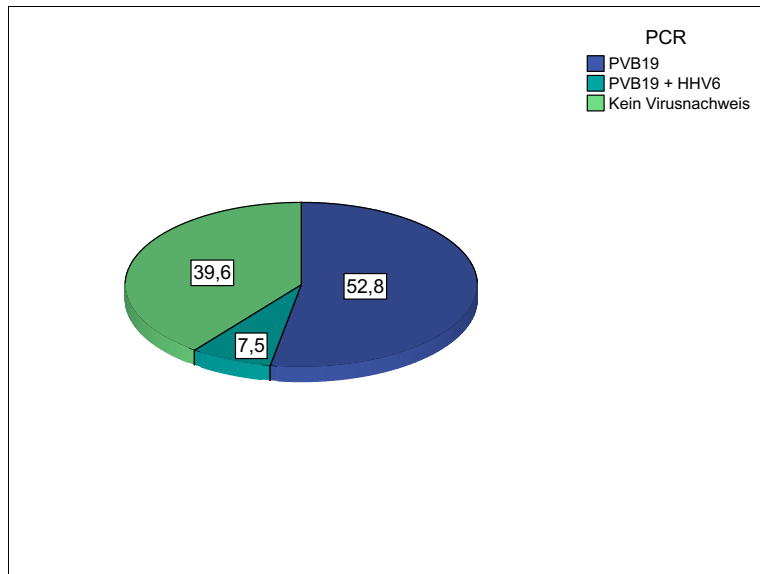


Abbildung 12: Kreisdiagramm, Ergebnisse der PCR [%]. Die Grafik veranschaulicht die prozentuale Verteilung der Befunde der PCR-Untersuchung innerhalb des gesamten Patientenkollektivs (n = 53). Demnach weisen 28 (52,8 %) der 53 Patienten eine Monoinfektion mit PVB19 und 4 (7,5 %) Patienten dagegen eine Doppelinfektion mit PVB19 und HHV6 im Myokard auf. Bei den übrigen 21 (39,6 %) Patienten konnten keine Virusgenome im Myokard nachgewiesen werden.

3.2 Ergebnisse der MRT-Untersuchungen

3.2.1 LV-Funktionsparameter und LV-Muskelmasse

Die mit der SSFP-Sequenz erstellten Bilder des gesamten Patientenkollektivs (n = 53) konnten in die Auswertungen miteinbezogen werden. Anhand dieser Bilder wurden Parameter bestimmt, welche die Funktion des linken Ventrikels (LV-EF, LV-EDV, LV-ESV, LV-SV) und die Muskelmasse quantifizieren. Die ermittelten Werte wurden zwischen Patienten mit positiver (n = 39) und negativer myokardialer Entzündungsreaktion (n = 14) in der Immunhistologie verglichen (Tabelle 9, 10 und Abbildungen 13 - 17).

Bei Patienten mit immunhistologisch gesicherter Myokarditis (n = 39) lag die mediane LV-EF bei 57 %, wohingegen die LV-EF bei Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer Myokarditis (n = 14) leicht erniedrigt war (MD = 51 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war nicht festzustellen (p = 0,936), siehe Tabelle 9. Im Vergleich zu Patienten mit immunhistologischem Myokarditisausschluss zeigten Myokarditispatienten statistisch nicht signifikante höhere Werte für das LV-EDV, LV-ESV und LV-SV und niedrigere Werte für die Muskelmasse (p jeweils > 0,05, siehe Tabelle 10).

Tabelle 9: LV- Ejektionsfraktion, Vergleich zwischen Myokarditispatienten (n = 39) und Patienten ohne myokardiale Entzündungsreaktion in der Immunhistologie (n = 14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 39)
linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV- EF) [%]	Mittelwert	52	50
	Standardabweichung	10	16
	Median	51	57
	Signifikanz	p = 0,936	

Ergebnisse

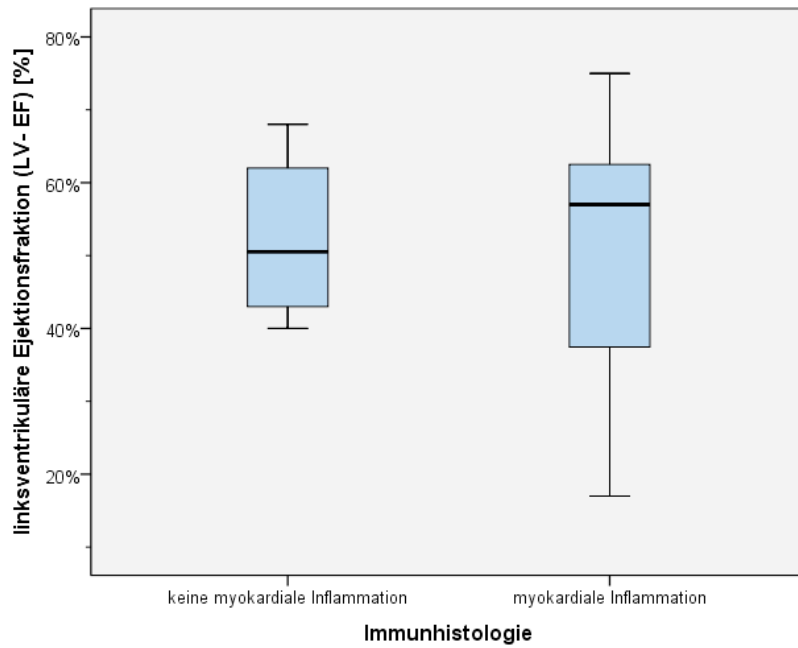


Abbildung 13: Boxplot, linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]. Vergleich der linksventrikulären Ejektionsfraktion [%] zwischen Myokarditispatienten (n = 39) und Patienten ohne myokardiale Entzündungsreaktion in der Immunhistologie (n = 14), p = 0,936.

Tabelle 10: LV-Funktionsparameter und LV-Muskelmasse, Vergleich zwischen Myokarditispatienten (n = 39) und Patienten ohne myokardiale Entzündungsreaktion in der Immunhistologie (n = 14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 39)
linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LV- EDV) [ml]	Mittelwert	172	206
	Standardabweichung	63	98
	Median	159	185
	Signifikanz	p = 0,226	
linksventrikuläres endsystolisches Volumen (LV- ESV) [ml]	Mittelwert	84	114
	Standardabweichung	42	93
	Median	73	81
	Signifikanz	p = 0,679	
linksventrikuläres Schlagvolumen (LV- SV) [ml]	Mittelwert	88	92
	Standardabweichung	28	23
	Median	85	93
	Signifikanz	p = 0,579	
Linksventrikuläre Muskelmasse [g]	Mittelwert	176	147
	Standardabweichung	95	66
	Median	147	130
	Signifikanz	p = 0,276	

Ergebnisse

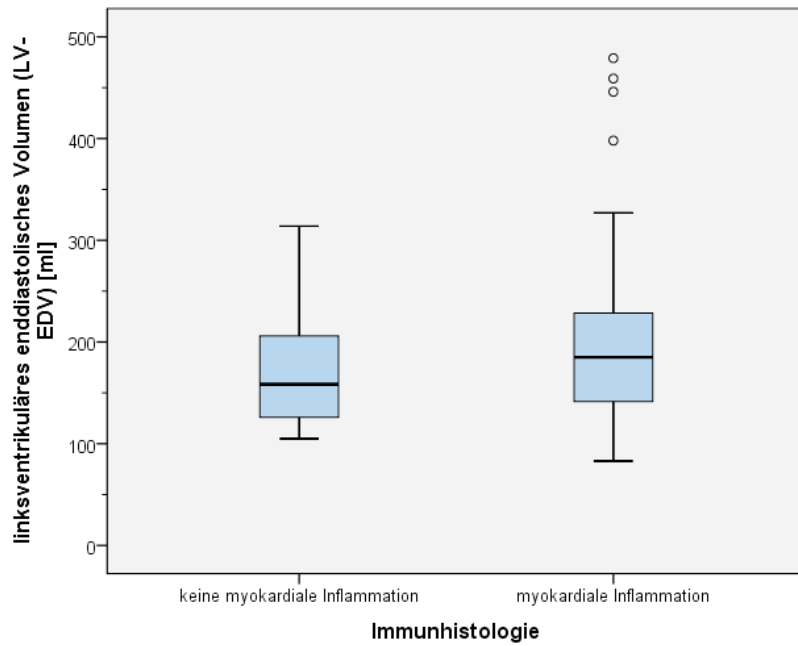


Abbildung 14: Boxplot, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen [ml]. Vergleich des linksventrikulären enddiastolischen Volumens [ml] zwischen Myokarditispatienten (n = 39) und Patienten ohne myokardiale Entzündungsreaktion in der Immunhistologie (n = 14), p = 0,226.

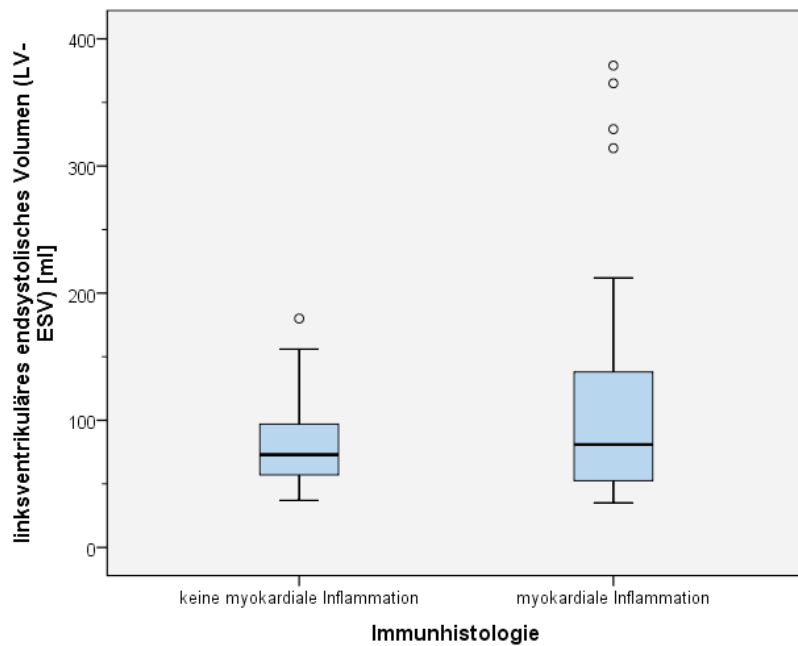


Abbildung 15: Boxplot, linksventrikuläres endsystolisches Volumen [ml]. Vergleich des linksventrikulären endsystolischen Volumens [ml] zwischen Myokarditispatienten (n = 39) und Patienten ohne myokardiale Entzündungsreaktion in der Immunhistologie (n = 14), p = 0,679.

Ergebnisse

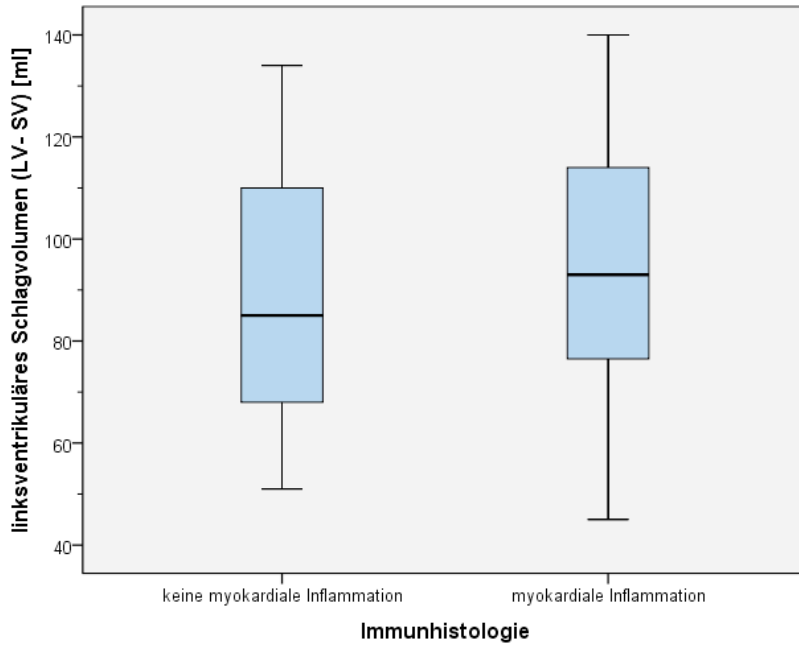


Abbildung 16: Boxplot, linksventrikuläres Schlagvolumen [ml]. Vergleich des linksventrikulären Schlagvolumens [ml] zwischen Myokarditispatienten (n = 39) und Patienten ohne myokardiale Entzündungsreaktion in der Immunhistologie (n = 14), $p = 0,579$.

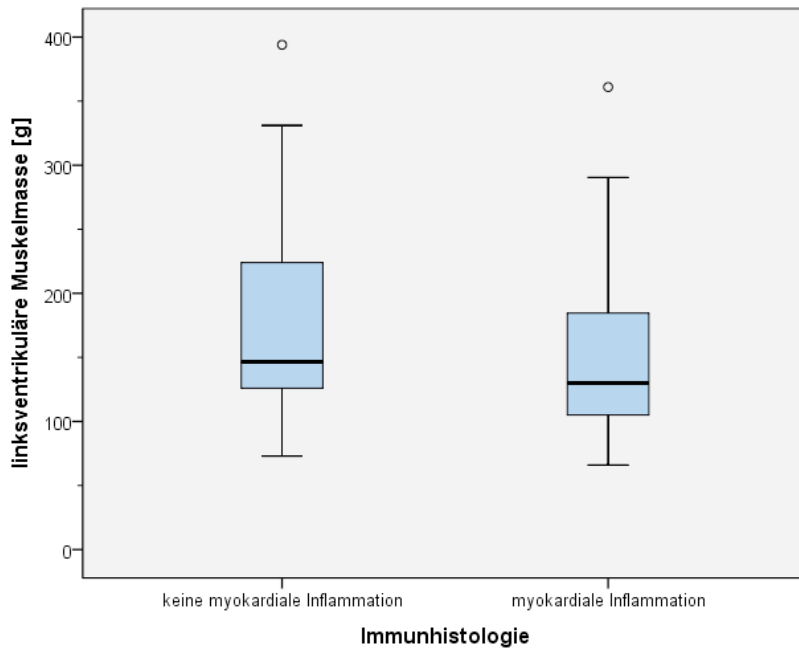


Abbildung 17: Boxplot, linksventrikuläre Muskelmasse [g]. Vergleich der linksventrikulären Muskelmasse [g] zwischen Myokarditispatienten (n = 39) und Patienten ohne myokardiale Entzündungsreaktion in der Immunhistologie (n = 14), $p = 0,276$.

3.2.2 Globales relatives Enhancement (gRE)

Das gRE konnte bei insgesamt fünf Patienten (drei Patienten aus der Myokarditisgruppe und zwei Patienten aus der Gruppe mit immunhistologischem Myokarditisausschluss) aufgrund von Bildartefakten nicht bestimmt werden, weshalb diese Patienten in der statistischen Analyse des gRE nicht berücksichtigt wurden. 20 der 48 Patienten (41,7 %) wiesen eine erhöhte myokardiale Signalintensität im Vergleich zur Skelettmuskulatur auf (gRE > 4). Alle 20 Patienten gehörten der Myokarditisgruppe an. Damit wiesen 20 von 36 Patienten (55,6 %) mit immunhistologisch bestätigter myokardialer Inflammation ein pathologisch erhöhtes gRE auf (MD = 4,1; siehe Tabelle 11, Abbildung 18). In der Patientengruppe mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 12) lag das gRE bei allen Patienten im Referenzbereich (MD = 2,9). Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant (p = 0,030).

Tabelle 11: Globales relatives Enhancement, Vergleich zwischen Myokarditispatienten (n = 36) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardalen Inflammation (n = 12). Fehlende n = 5.

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 12)	myokardiale Inflammation (n = 36)
globales relatives Enhancement (gRE)	Mittelwert	2,9	4,5
	Standardabweichung	0,6	2,6
	Median	2,9	4,1
	Signifikanz	p = 0,030	

Ergebnisse

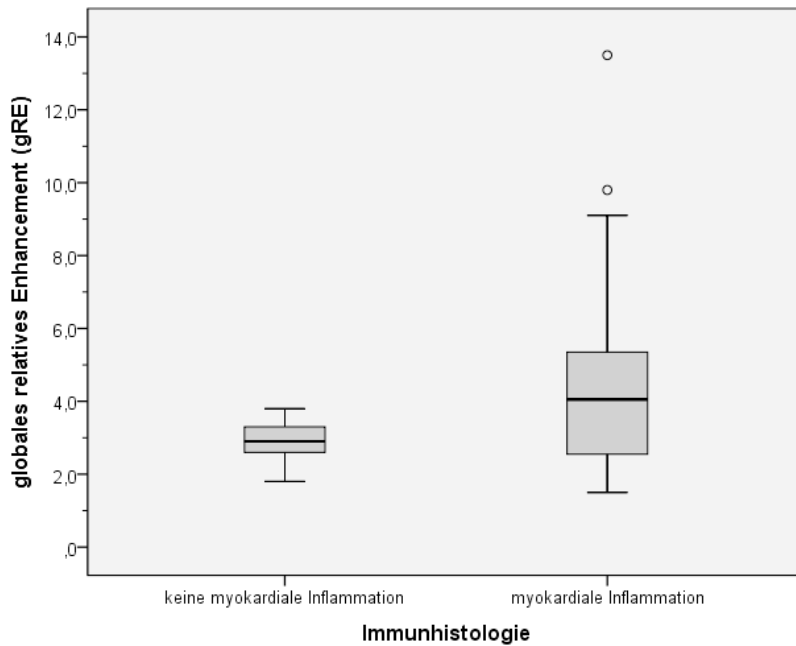


Abbildung 18: Boxplot, globales relatives Enhancement. Vergleich des globalen relativen Enhancement zwischen Myokarditispatienten (n = 36) und Patienten mit immunhistologischem Normalbefund (n = 12), $p = 0,030$. Fehlende n = 5.

3.2.3 Relativer Wassergehalt (ER)

Der relative Wassergehalt konnte bei 50 der 53 Patienten erfolgreich bestimmt werden. Bei drei Patienten (ein Patient aus der Myokarditisgruppe und zwei Patienten aus der Gruppe mit immunhistologischem Myokarditisausschluss) war die Bewertung des relativen Wassergehaltes aufgrund zu starker Bildartefakte nicht möglich. Diese Patienten wurden deshalb von der statistischen Auswertung des relativen Wassergehaltes ausgeschlossen.

Insgesamt 18 (36 %) von 50 Patienten zeigten erhöhte Werte für den relativen Wassergehalt des Myokards ($ER > 2$), von denen 15 (83,3 %) Patienten eine immunhistologisch validierte Myokarditis aufwiesen. Damit war der relative Wassergehalt bei 15 (39,5 %) der 38 Patienten der Myokarditisgruppe pathologisch erhöht. Der mediane relative Wassergehalt in beiden Gruppen lag bei < 2 (Abbildung 19, Tabelle 12). Statistisch signifikante Unterschiede in diesem Parameter zwischen den beiden Patientengruppen zeigten sich nicht (Myokarditisgruppe MD = 1,9 vs. Kontrollgruppe MD = 1,8 ; $p = 0,221$; siehe Tabelle 12).

Ergebnisse

Tabelle 12: Relativer Wassergehalt, Vergleich des relativen Wassergehaltes zwischen Myokarditispatienten (n = 38) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer Myokarditis (n = 12). Fehlende n = 3.

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 12)	myokardiale Inflammation (n = 38)
relativer Wassergehalt (ER)	Mittelwert	1,8	1,9
	Standardabweichung	0,3	0,2
	Median	1,8	1,9
	Signifikanz	p = 0,221	

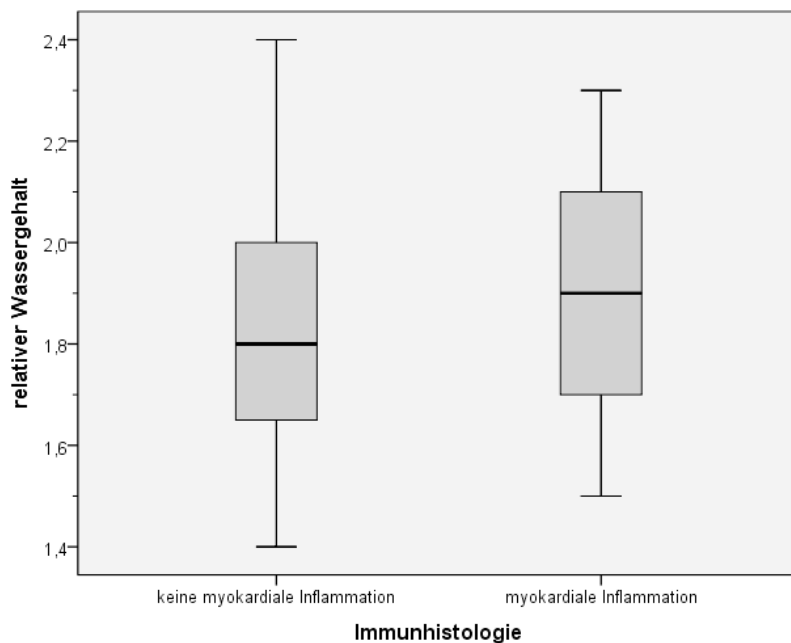


Abbildung 19: Boxplot, relativer Wassergehalt. Vergleich des relativen Wassergehaltes zwischen der Myokarditisgruppe (n = 38) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer Myokarditis (n = 12), p = 0,221. Fehlende n = 3.

3.2.4 Late Enhancement (LE)

In die qualitative Auswertung des „Late Enhancement“ (LE) konnten die mit der IR-GRE-Sequenz akquirierten Bilder aller 53 Patienten in die statistische Analyse miteingeschlossen werden. Bei insgesamt 25 (47,2 %) der 53 Patienten konnte ein LE nachgewiesen werden (Tabelle 13). 19 (76 %) der 25 Patienten mit einem nachgewiesenen LE hatten eine immunhistologisch gesicherte Myokarditis. Der Anteil

der Patienten mit LE (19 Patienten) in der Myokarditisgruppe (n = 39) betrug somit 48,7 %. Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens eines LE gab es zwischen Myokarditispatienten und der Patientengruppe ohne Nachweis eines myokardialen Entzündungsprozesses in der Immunhistologie keinen statistisch signifikanten Unterschied (Chi-Quadrat = 0,142; p = 0,706).

Tabelle 13: Late Enhancement. Häufigkeit des LE zwischen Patienten mit immunhistologisch positivem (n = 39) und negativem Entzündungsnachweis in der Endomyokardbiopsie (n = 14)

		Late Enhancement (LE)		Gesamt
		0	1	
Immunhistologie	keine myokardiale Inflammation	8	6	14
	myokardiale Inflammation	20	19	39
Gesamt		28	25	53

3.2.4.1 Verteilungsmuster des Late Enhancement

Im Folgenden wurde das Auftreten der verspäteten KM-Anreicherung in den verschiedenen Myokardschichten zunächst für das gesamte Patientenkollektiv (n = 53) analysiert und anschließend die Patientengruppen (Myokarditisgruppe n = 39 und Patientengruppe mit immunhistologisch ausgeschlossener Myokarditis, n = 14) miteinander verglichen.

Bei den insgesamt 25 von 53 Patienten, bei denen ein „Late Enhancement“ (LE) nachgewiesen werden konnte, war dieses am häufigsten in der subepikardialen Myokardschicht lokalisiert (13 Patienten, 52 %, siehe Tabelle 14). Acht Patienten (32 %) zeigten eine intramyokardiale, drei (12 %) Patienten eine transmurale und ein Patient (4 %) eine subendokardiale Ausdehnung des LE.

Der Vergleich der LE-Verteilung auf die verschiedenen Myokardschichten zwischen der Myokarditisgruppe und der Gruppe mit immunhistologischem Myokarditisausschluss deckt Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf. Patienten, bei denen immunhistologisch ein myokardialer Entzündungsprozess nachgewiesen werden konnte und bei denen gleichzeitig ein LE bestand (n = 19), zeigten eine prädominant subepikardiale (zwölf Patienten, 63,2 %) Lokalisation des LE, gefolgt von einer intramyokardialen Ausdehnung bei vier Patienten (21,1 %). Zwei Patienten (10,5 %)

Ergebnisse

wiesen eine transmurale und ein Patient (5,3 %) eine subendokardiale LE-Verteilung auf (Tabelle 14, Abbildung 20).

Bei Patienten mit immunhistologischem Myokarditisausschluss und Nachweis eines LE (n = 6) wurde dagegen die verspätete Kontrastmittelanreicherung überwiegend intramyokardial dargestellt (vier von sechs Patienten mit LE, 66,7 %, Tabelle 14, Abbildung 21). Die übrigen zwei Patienten aus dieser Gruppe präsentierten die verspätete Kontrastmittelanreicherung subepikardial (ein Patient, 16,7 %) und transmural (ein Patient, 16,7 %). Kein Patient mit immunhistologischem Myokarditisausschluss wies somit das LE in der subendokardialen Myokardschicht auf (Tabelle 14).

Tabelle 14: Verteilung des LE auf die Myokardschichten (n = 25).

		Late Enhancement- Schicht				Gesamt
		sub-epikardial	transmural	intramyokardial	subendokardial	
Immunhistologie	keine myokardiale Inflammation (n = 14)	1	1	4	0	6
	myokardiale Inflammation (n = 39)	12	2	4	1	19
Gesamt		13	3	8	1	25

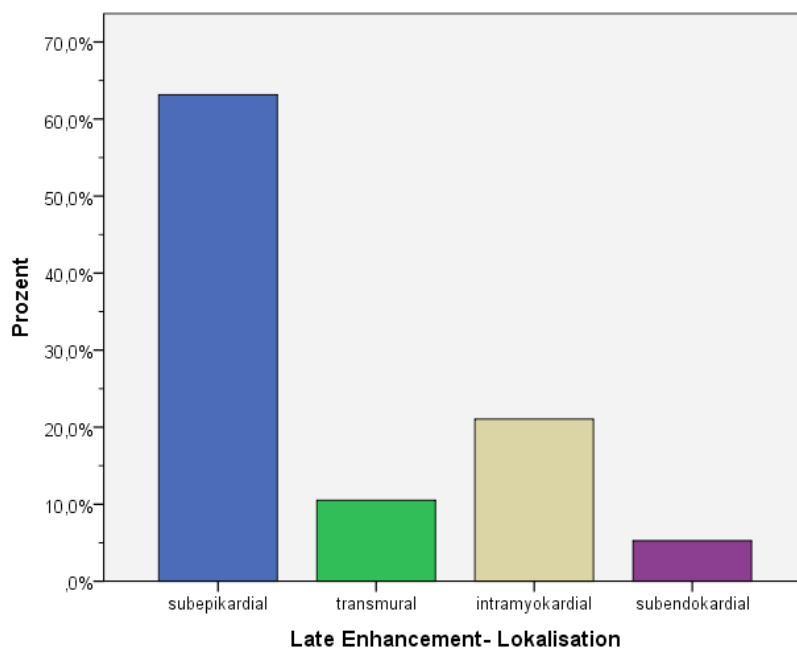


Abbildung 20: Balkendiagramm, Verteilung des LE in der Myokarditisgruppe (n = 19): Das Balkendiagramm veranschaulicht die prozentuale Verteilung des LE auf die Myokardschichten bei Myokarditispatienten.

Ergebnisse

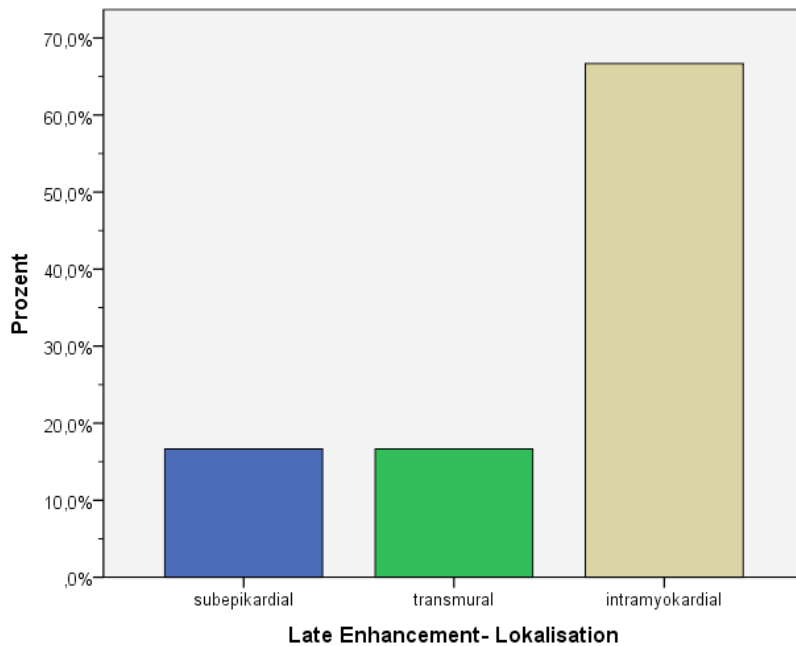


Abbildung 21: Balkendiagramm, Verteilung des LE in der Patientengruppe mit negativer Immunhistologie (n = 6): Das Balkendiagramm zeigt die prozentuale Verteilung des LE auf die Myokardschichten bei Patienten mit immunhistologischem Myokarditisausschluss.

Betrachtet wurde zunächst die regionale Verteilung des LE auf die Myokardsegmente bei allen 25 Patienten mit Nachweis eines LE. Anschließend wurde die Verteilung des LE zwischen Patienten mit (n = 19) und ohne Myokarditisausschluss in der Immunhistologie (n = 6) verglichen.

Die 25 Patienten, bei denen eine verspätete Kontrastmittelanreicherung qualitativ nachgewiesen werden konnte, zeigten diese am häufigsten in der inferolateralen (acht Patienten) Myokardregion. Bei drei Patienten war das LE im lateralen Myokardsegment nachweisbar. Bei sieben Patienten war das LE in mehreren Regionen des Myokards gleichzeitig nachweisbar (siehe Tabelle 15).

Ergebnisse

Tabelle 15: Verteilung des LE auf die verschiedenen Myokardsegmente (n = 25): Vergleich zwischen Myokarditispatienten (n = 19) und Patienten mit einem immunhistologischen Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 6).

		Immunhistologie		Gesamt
		keine myokardiale Inflammation	myokardiale Inflammation	
Late Enhancement-Lokalisation	anterior	1	1	2
	inferoseptal	1	1	2
	inferior	0	2	2
	inferolateral	1	7	8
	lateral	1	2	3
	anterolateral	0	1	1
	anterior und inferior	0	1	1
	septal und lateral	0	2	2
	septal, inferior und inferolateral	0	1	1
	anteroseptal und inferoseptal	0	1	1
	septal und anteroseptal	1	0	1
	anterior und lateral	1	0	1
Gesamt		6	19	25

LE- Verteilung in den Patientengruppen (n = 53; 25 LE)

Bei Patienten mit myokardialer Entzündungsreaktion in der Immunhistologie und Nachweis eines LE in der MRT (n = 19) wurde das LE am häufigsten im inferolateralen (sieben Patienten) Myokardsegment nachgewiesen. Des Weiteren zeigte sich bevorzugt neben der lateralen, auch eine inferiore und septale Lokalisation. Das anteriore Myokardsegment war am wenigsten betroffen (siehe Tabelle 15).

Patienten ohne immunhistologischen Entzündungsnachweis im Myokard zeigten eine gemischte Verteilung des LE über die Myokardsegmente. Eine Prädominanz im inferolateralen Myokardsegment, wie in der Myokarditisgruppe zeigte sich nicht (siehe Tabelle 15).

3.2.5 Perfusionsauswertung

In die Analyse der myokardialen „first-pass“ Ruheperfusion konnten die mit der GRE/EPI-Hybrid-Sequenz akquirierten Bilder von 51 Patienten eingeschlossen werden. Die Perfusionsbilder von zwei Patienten aus der Myokarditisgruppe (davon ein Patient mit einem LE) konnten in die Untersuchungen aufgrund starker Bildartefakte nicht miteinbezogen werden. In die Auswertungen wurde nur der mittventrikuläre Abschnitt des linksventrikulären Myokards einbezogen. Acht semiquantitative „first-pass“ Perfusionsparameter der Signalintensität-Zeit-Kurve wurden zunächst für das gesamte linksventrikuläre Myokard (mittventrikulärer Abschnitt) und anschließend für die einzelnen linksventrikulären Myokardsegmente S1 - S4 (anteriores-, laterales-, posteriores- und septales Myokardsegment) bestimmt. Die ermittelten Werte für die Perfusionsparameter wurden zwischen Patienten mit immunhistologisch bestätigter Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Myokarditisausschluss (n = 14) verglichen und auf statistische Signifikanz überprüft.

Amplitude (AMP) [au]

Der Perfusionsparameter Amplitude, der die maximale SI-Zunahme (Absolutwert) nach Einwaschung des KM im Myokard wiedergibt, war im linksventrikulären Myokard (mittventrikuläre Schicht) bei Patienten mit myokardialer Entzündungsreaktion in der EMB signifikant niedriger als bei Patienten mit einem immunhistologischen Ausschluss einer myokardialen Entzündung (MD = 44,33 vs. 54,29 au, p = 0,004; Tabelle 16, Abbildung 22).

Tabelle 16: Amplitude [au] (AMP) der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Myokarditisausschluss (n = 14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 37)
AMP [au] – LV-Myokard	Mittelwert	60,89	45,52
	Standardabweichung	21,83	18,43
	Median	54,29	44,33
	Signifikanz	p = 0,004	

Ergebnisse

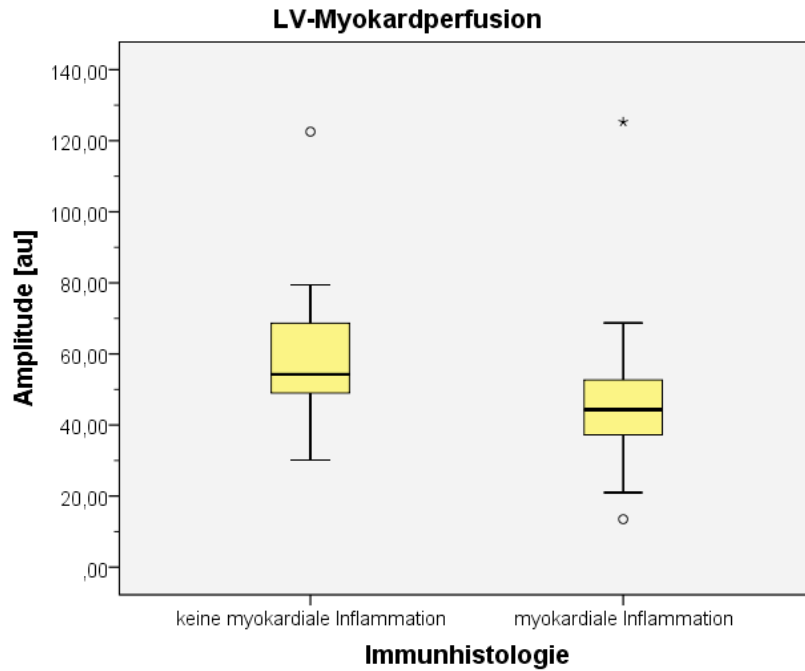


Abbildung 22: Boxplot, Amplitude [au] der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer Myokarditis (n = 14), **p = 0,004**.

Der Vergleich der Amplitudenwerte der linksventrikulären Myokardsegmente S1 - S4 zeigte, dass in allen vier Myokardsegmenten die Amplitude der Signalintensität-Zeit-Kurven in der Myokarditisgruppe (n = 37) ebenfalls niedriger war als in der Patientengruppe mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14; Tabelle 17, Abbildung 23). Diese Unterschiede waren nur für das laterale ($p = 0,009$), posteriore ($p = 0,012$) und septale ($p = 0,012$) Myokardsegment statistisch signifikant. Der niedrigste mediane Amplitudenwert in der Patientengruppe mit Myokarditis war im posterioren (MD = 44,31 au) und der höchste dagegen im anterioren (MD = 53,35 au) Myokardsegment zu finden. Bei Patienten mit immunhistologisch ausgeschlossener Myokarditis war die Amplitude in der septalen (MD = 58,49 au) Myokardregion am niedrigsten und in der anterioren dagegen am höchsten (MD = 61,48 au).

Ergebnisse

Tabelle 17: Amplitude [au] (AMP) der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n=14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 37)
AMP [au]-anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	67,01	54,22
	Standardabweichung	26,48	25,48
	Median	61,48	53,35
	Signifikanz	p = 0,137	
AMP [au]-laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	64,64	48,10
	Standardabweichung	20,09	19,59
	Median	61,39	48,11
	Signifikanz	p = 0,009	
AMP [au]-posteriore Myokardsegment (S3)	Mittelwert	65,35	46,13
	Standardabweichung	28,71	19,08
	Median	59,19	44,31
	Signifikanz	p = 0,012	
AMP [au]-septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	64,29	48,70
	Standardabweichung	24,30	20,41
	Median	58,49	46,78
	Signifikanz	p = 0,012	

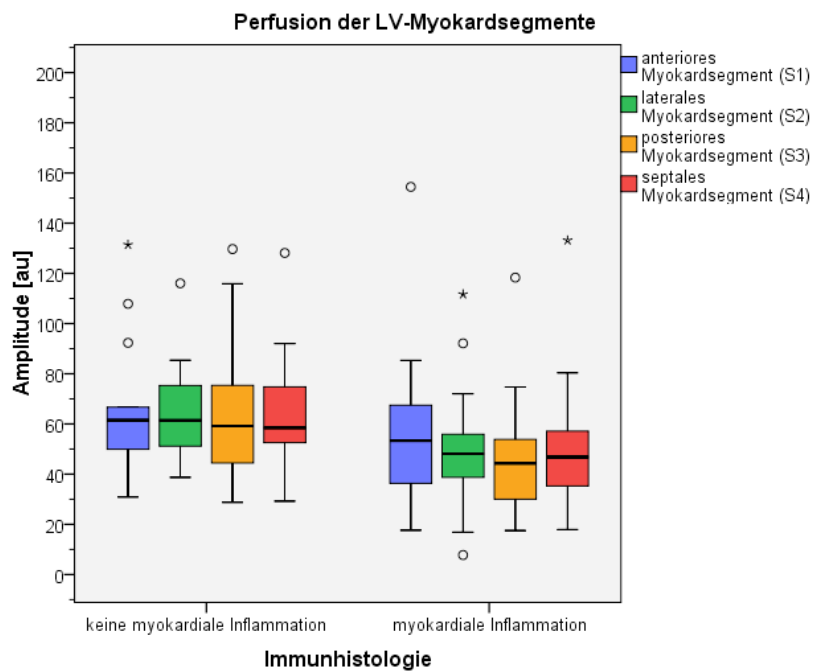


Abbildung 23: Boxplot, Amplitude [au] der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14).

Ergebnisse

Relative Amplitude (rAMP) [%]

Die relative Amplitude der myokardialen Signalintensität-Zeit-Kurve, die den maximalen SI-Anstieg in Prozent von der Ausgangssignalintensität T0 während der KM-Einwaschphase wiedergibt, wurde durch die Formel $\frac{\text{Amplitude} \times 100}{T0 - SI}$ berechnet. Sie war analog zur absoluten Amplitude (s.o.) bei Patienten mit myokardialer Entzündungsreaktion in der EMB signifikant geringer als bei Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Entzündung (MD = 34,29 % vs. 52,56 %, p = 0,003, Tabelle 18, Abbildung 24).

Tabelle 18: Relative Amplitude [%] (rAMP) der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 37)
rAMP [%] LV-Myokard	Mittelwert	74,54	39,67
	Standardabweichung	54,42	22,61
	Median	52,56	34,29
	Signifikanz	p = 0,003	

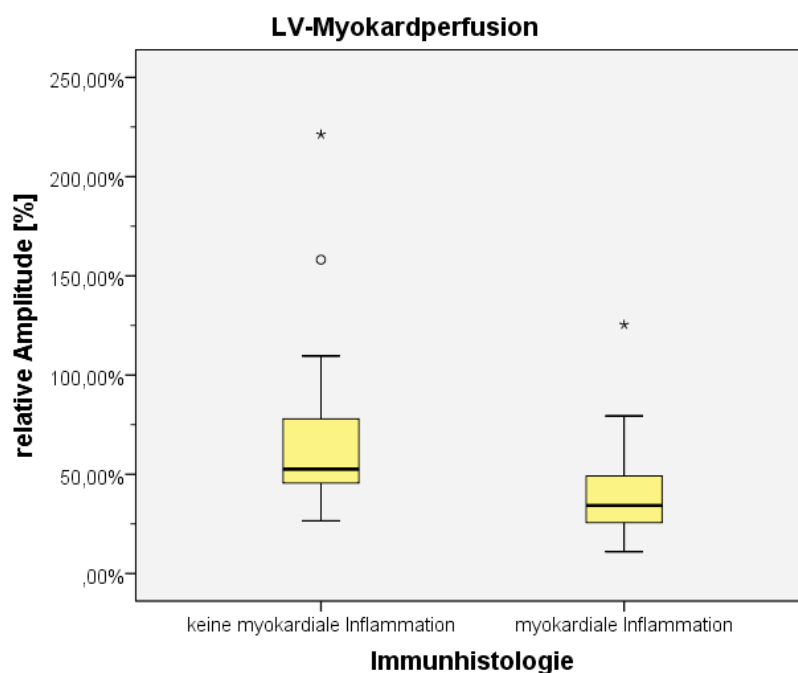


Abbildung 24: Boxplot, relative Amplitude [%] der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards. Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Myokarditisausschluss (n = 14), **p = 0,003**.

Ergebnisse

Auch bei der Segmentierung des linksventrikulären Myokards zeigte sich, dass in allen Myokardsegmenten die relative Amplitude bei Myokarditispatienten geringer war als bei Patienten ohne Myokarditis (Tabelle 19, Abbildung 25). In der Myokarditisgruppe wies das septale Myokardsegment im Vergleich zu den anderen Segmenten die geringste (MD = 29,78 %) und das laterale Myokardsegment dagegen die höchste (MD = 48,1 %) prozentuale SI-Zunahme während der Myokardperfusion auf. In der Patientengruppe ohne myokardiale Inflammation war die niedrigste mediane Signalintensitätszunahme im anterioren (MD = 51,2 %) und die höchste im lateralen Myokardsegment (MD = 69,14 %) nachweisbar. Die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen waren in allen Myokardsegmenten statistisch signifikant (jeweils $p < 0,05$).

Tabelle 19: Relative Amplitude [%] (rAMP) der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 37)
rAMP [%]-anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	78,89	47,07
	Standardabweichung	67,34	33,23
	Median	51,20	36,62
	Signifikanz	p = 0,035	
rAMP [%]-laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	96,18	52,79
	Standardabweichung	64,25	30,56
	Median	69,14	48,10
	Signifikanz	p = 0,006	
rAMP [%]-posteriores Myokardsegment (S3)	Mittelwert	92,78	48,82
	Standardabweichung	68,14	24,16
	Median	68,63	35,42
	Signifikanz	p = 0,003	
rAMP [%]-septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	63,37	36,76
	Standardabweichung	41,15	22,69
	Median	53,08	29,78
	Signifikanz	p = 0,005	

Ergebnisse

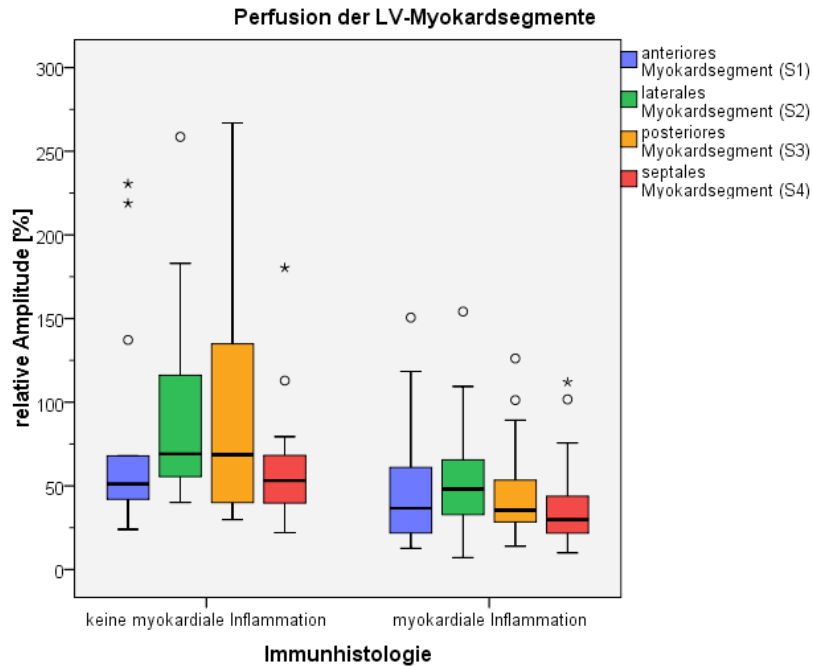


Abbildung 25: Boxplot, relative Amplitude [%] der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14).

Maximaler Anstieg (Max Upslope, MU) [au/s]

Die Werte für den maximalen Anstieg der Signalintensität-Zeit-Kurve waren bei Betrachtung des gesamten, unsegmentierten, linksventrikulären Myokards in der Myokarditisgruppe niedriger (Tabelle 20, Abbildung 26). Signifikante Unterschiede zwischen der Myokarditisgruppe und der Gruppe mit immunhistologischem Myokarditisausschluss waren nicht festzustellen (MD = 6,70 vs. 7,80 au/s; p = 0,076, Tabelle 20).

Tabelle 20: Maximaler Anstieg [au/s] (MU = Max Upslope) der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 37)
MU [au/s]-LV-Myokard	Mittelwert	8,86	6,69
	Standardabweichung	3,79	3,23
	Median	7,80	6,70
	Signifikanz	p = 0,076	

Ergebnisse

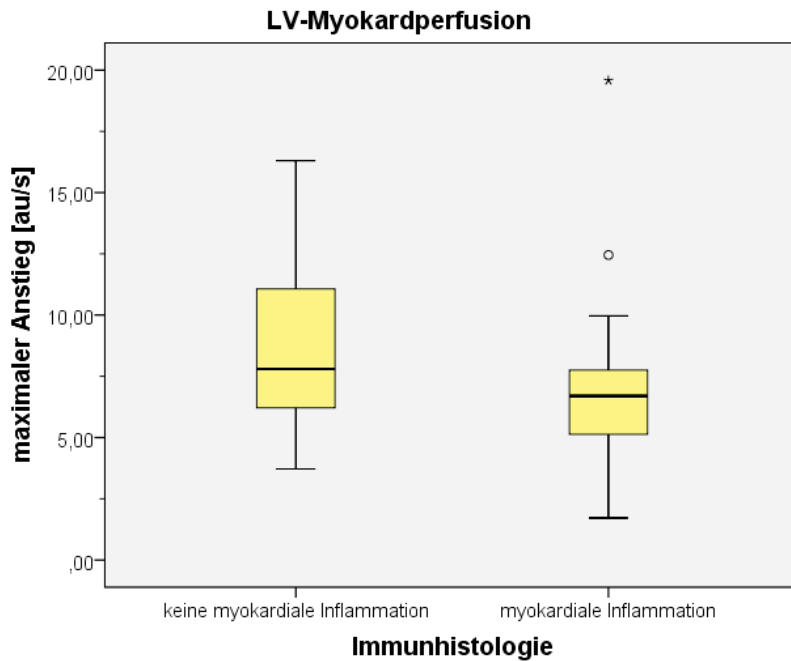


Abbildung 26: Boxplot, maximaler Anstieg [au/s] der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14), $p = 0,076$.

In den einzelnen Myokardsegmenten S1 - S4 des LV-Myokards war der maximale Anstieg der SI-Zeit-Kurve in der Myokarditisgruppe niedriger als bei Patienten ohne myokardialen Entzündungsprozess in der immunhistologischen Analyse der EMB (Tabelle 21, Abbildung 27). Diese Unterschiede waren nur im lateralen, posterioren und septalen Segment statistisch signifikant (p jeweils $< 0,05$; siehe Tabelle 21). In der Myokarditisgruppe zeigte sich der niedrigste mediane maximale Kurvenanstieg im septalen (MD = 6,8 au/s) und die höchste im anterioren Myokardsegment (MD = 8,08 au/s). Das laterale Myokardsegment wies in der Patientengruppe mit immunhistologischem Myokarditisausschluss den niedrigsten (9,86 au/s) und das septale Myokardsegment den höchsten Median (11,5 au/s) für die maximale Kurvensteigung auf.

Ergebnisse

Tabelle 21: Maximaler Anstieg [au/s] (MU = Max Upslope) der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 37)
MU [au/s]-anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	10,72	8,76
	Standardabweichung	4,69	4,26
	Median	9,90	8,08
	Signifikanz	p = 0,198	
MU [au/s]-laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	9,81	7,62
	Standardabweichung	3,40	3,37
	Median	9,86	6,83
	Signifikanz	p = 0,033	
MU [au/s]-posteriore Myokardsegment (S3)	Mittelwert	11,62	7,9
	Standardabweichung	7,07	4,37
	Median	10,07	6,92
	Signifikanz	p = 0,007	
MU [au/s]-septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	11,6	7,9
	Standardabweichung	5,5	4,2
	Median	11,5	6,8
	Signifikanz	p = 0,029	

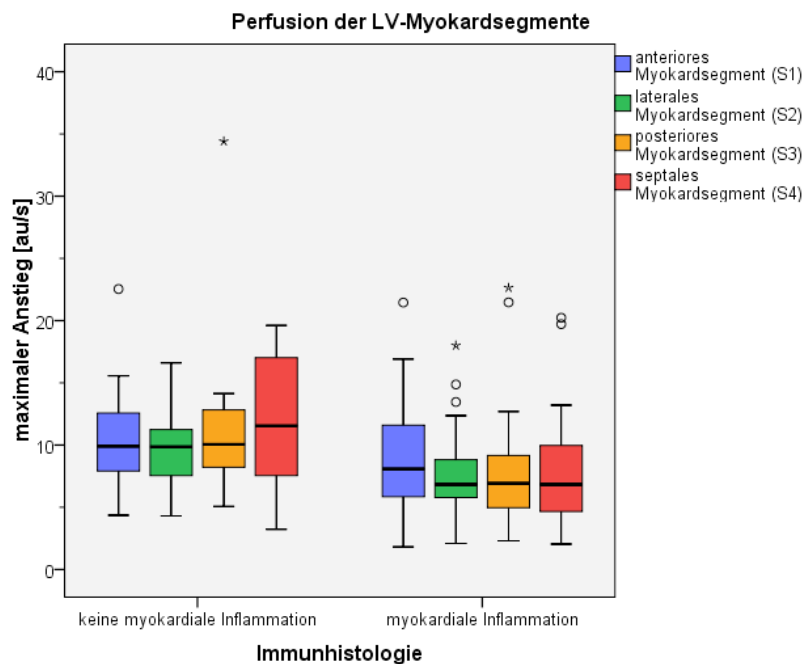


Abbildung 27: Boxplot, maximaler Anstieg [au/s] der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14).

Ergebnisse

Zeit bis zum maximalen Anstieg (Time to Max Upslope, TMU) [s]

Der Perfusionsparameter für die Zeit bis zum maximalen Anstieg der Signalintensität-Zeit-Kurve gibt die Zeit in Sekunden wieder, die bis zum Erreichen der maximalen Steigung der Signalintensität-Zeit-Kurve verstreicht. In dieser Arbeit bestand kein signifikanter Unterschied in diesem Parameter zwischen Patienten mit immunhistologisch validierter Myokarditis und Patienten ohne Entzündungsreaktion im Myokard ($p = 0,447$, Tabelle 22). Bei Myokarditispatienten trat die maximale Kurvensteigung im gesamten LV-Myokard tendenziell später ein als bei Patienten ohne Myokarditis (MD = 18,18 s vs. 16,70 s, Tabelle 22, Abbildung 28).

Tabelle 22: Zeit bis zum maximalen Anstieg [s] (TMU = Time to Max Upslope) der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss eines myokardialen Inflammation (n = 14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 37)
TMU [s]- LV-Myokard	Mittelwert	19,93	21,46
	Standardabweichung	10,34	9,84
	Median	16,70	18,18
	Signifikanz	$p = 0,447$	

Ergebnisse

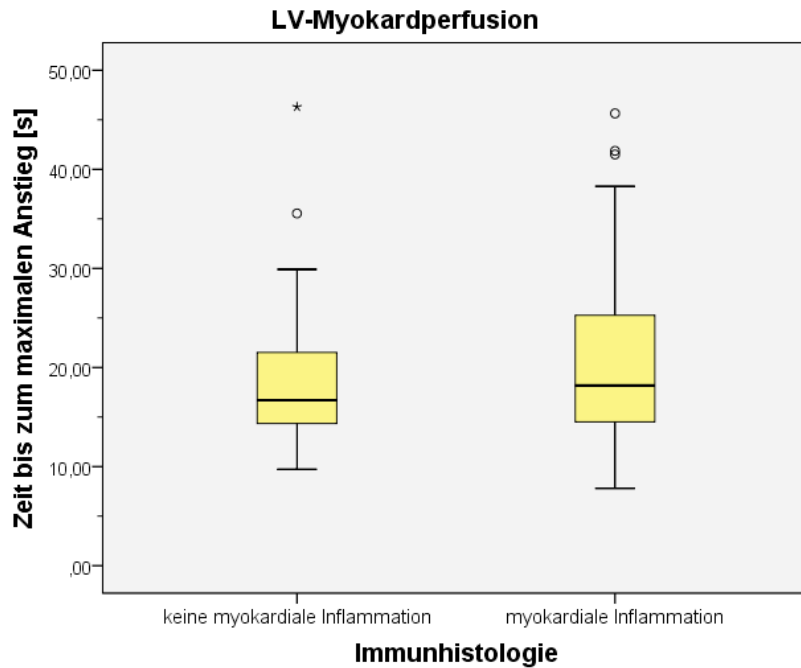


Abbildung 28: Boxplot, Zeit bis zum maximalen Anstieg [s] der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14), p = 0,447.

Im Vergleich zu den Patienten mit immunhistologischem Normalbefund wiesen Patienten mit immunhistologisch nachgewiesener Myokarditis in den Myokardsegmenten S2 - S4 im Median statistisch nicht signifikante längere Zeiten bis zum Erreichen des maximalen Kurvenanstiegs auf (p jeweils > 0,05, Tabelle 23, Abbildung 29). Nur im anterioren Myokardsegment zeigten Myokarditispatienten, im Gegensatz zu der Patientengruppe ohne Myokarditis, im Median kürzere Zeiten bis zum Erreichen der maximalen Steigung der SI-Zeit-Kurve, was statistisch ebenfalls nicht signifikant war (MD = 17,82 vs 18,24 s, p = 0,784). Die längste Zeit bis zum Erreichen des maximalen Kurvenanstiegs war in der Myokarditisgruppe im posterioren Segment (MD = 18,69 s) und die kürzeste Zeit dagegen im lateralen Myokardsegment (MD = 17,67 s) zu finden. Bei Patienten ohne myokardiale Entzündungsreaktion wurde der maximale Kurvenanstieg zuerst im septalen Segment (MD = 13,84 s) und zuletzt im anterioren Segment (MD = 18,24 s) erreicht.

Ergebnisse

Tabelle 23: Zeit bis zum maximalen Anstieg [s] (TMU = Time to Max Upslope) der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 37)
TMU [s]-anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	20,86	21,96
	Standardabweichung	10,38	11,36
	Median	18,24	17,82
	Signifikanz	p = 0,784	
TMU [s]-laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	18,93	20,98
	Standardabweichung	9,92	9,84
	Median	15,60	17,67
	Signifikanz	p = 0,447	
TMU [s]-posteriore Myokardsegment (S3)	Mittelwert	21,27	25,84
	Standardabweichung	13,04	14,68
	Median	17,02	18,69
	Signifikanz	p = 0,435	
TMU [s]-septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	16,87	19,95
	Standardabweichung	10,84	9,51
	Median	13,84	18,66
	Signifikanz	p = 0,118	

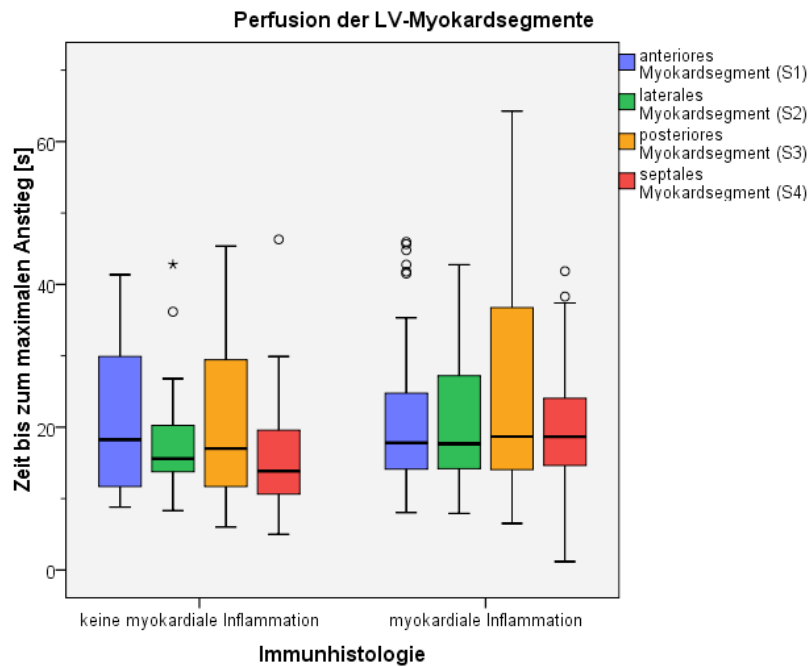


Abbildung 29: Boxplot, Zeit bis zum maximalen Anstieg [s] der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Normalbefund (n = 14).

Ergebnisse

Durchschnittliche Signalintensität (Mean Intensity, MI) [au]

Die durchschnittliche Signalintensität (Mean Intensity) des LV-Myokards während der „first-pass“ Perfusion war bei Myokarditispatienten signifikant höher als bei der Patientengruppe ohne Myokarditis (MD = 159,87 vs. 129,80 au; $p = 0,033$; Tabelle 24, Abbildung 30).

Tabelle 24: Durchschnittliche Signalintensität [au] (MI = Mean Intensity) des gesamten linksventrikulären Myokards während der first-pass Perfusion: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis ($n = 37$) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation ($n = 14$).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation ($n = 14$)	myokardiale Inflammation ($n = 37$)
MI [au]-LV-Myokard	Mittelwert	127,77	157,24
	Standardabweichung	29,55	42,95
	Median	129,80	159,87
	Signifikanz	$p = 0,033$	

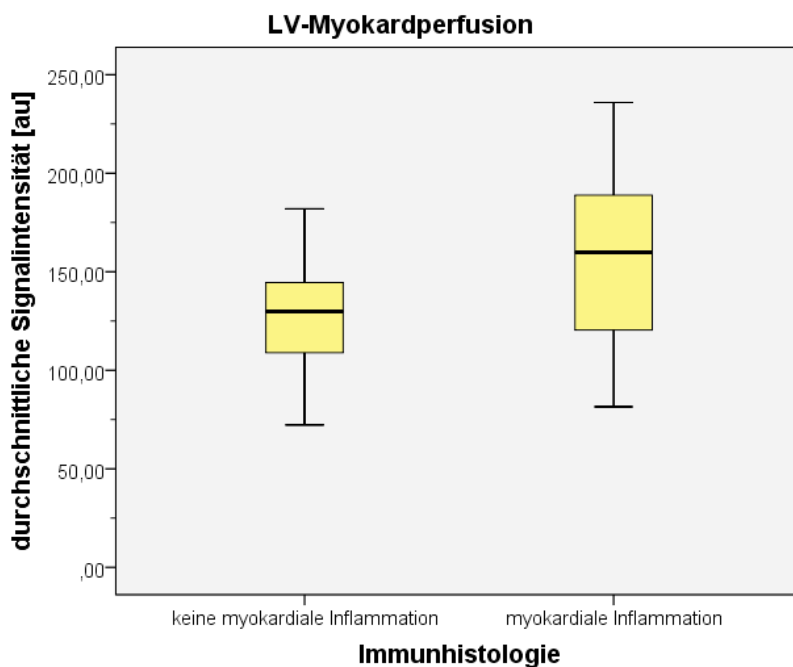


Abbildung 30: Boxplot, durchschnittliche Signalintensität [au] des gesamten LV-Myokards während der first-pass Perfusion: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis ($n = 37$) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation ($n = 14$), **$p = 0,033$** .

Ergebnisse

Auch die segmentale Unterteilung des linken Ventrikels zeigte, dass Patienten mit einer immunhistologisch bestätigten myokardialen Entzündungsreaktionen in allen vier Myokardsegmenten höhere Werte für die durchschnittliche Myokardsignalintensität aufwiesen als Patienten mit immunhistologischem Myokarditisausschluss (Abbildung 31). Eine statistische Signifikanz für diese Unterschiede bestand aber nur für das posteriore und septale Myokardsegment ($p = 0,019$; $p = 0,031$, Tabelle 25). Mit einer medianen durchschnittlichen SI von 187,33 au war das septale Myokardsegment das Segment mit der höchsten durchschnittlichen Signalintensität im Kollektiv der Myokarditisgruppe ($n = 37$). In dieser Gruppe wies das laterale Myokardsegment mit einer medianen durchschnittlichen SI von 125,80 au den geringsten Wert auf. Patienten mit einem Myokarditisausschluss in der immunhistologischen Analyse ($n = 14$) zeigten analog zur Myokarditisgruppe die höchste durchschnittliche Signalintensität ebenfalls in der septalen (MD = 153,04 au) und die niedrigste in der lateralen Myokardregion (MD = 104,60 au) auf.

Tabelle 25: Durchschnittliche Signalintensität [au] (MI = Mean Intensity) der LV-Myokardsegmente S1 - S4 während der first-pass Perfusion: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis ($n = 37$) und Patienten mit immunhistologischem Myokarditisausschluss ($n = 14$).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation ($n = 14$)	myokardiale Inflammation ($n = 37$)
MI [au]-anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	142,27	173,06
	Standardabweichung	39,08	59,00
	Median	141,57	175,66
	Signifikanz	$p = 0,095$	
MI [au]-laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	105,00	127,44
	Standardabweichung	26,91	38,38
	Median	104,60	125,80
	Signifikanz	$p = 0,080$	
MI [au]-posteriore Myokardsegment (S3)	Mittelwert	112,1	142,7
	Standardabweichung	31,4	38,1
	Median	112,2	143,1
	Signifikanz	$p = 0,019$	
MI [au]-septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	151,69	184,12
	Standardabweichung	29,15	49,19
	Median	153,04	187,33
	Signifikanz	$p = 0,031$	

Ergebnisse

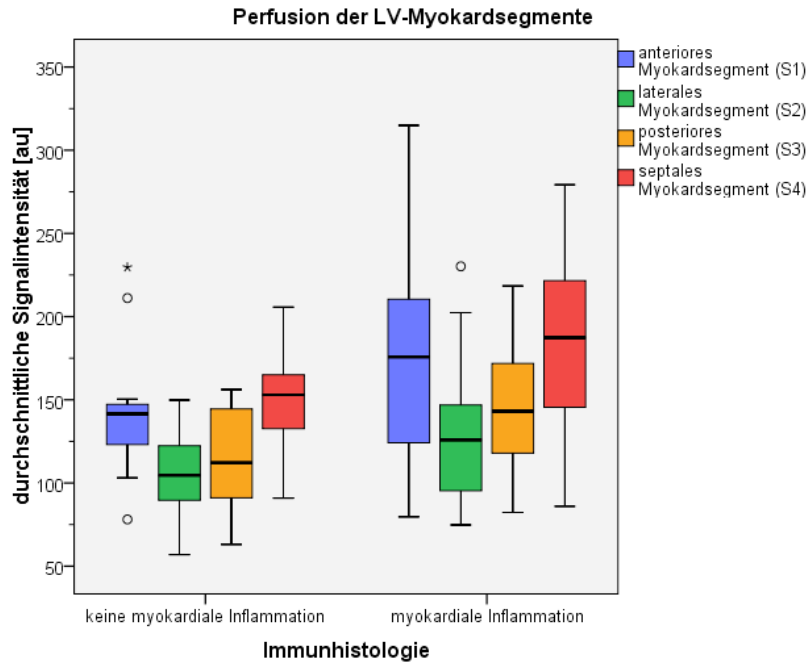


Abbildung 31: Boxplot, durchschnittliche Signalintensität [au] der LV-Myokardsegmente S1 - S4 während der first-pass Perfusion: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Myokarditisausschluss (n = 14).

Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität (Time to 50 % Max, T50%Max) [s]:

Betrachtet wurde zunächst die Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität (Time to 50 % Maximal SI) der SI-Kurve im linksventrikulären Myokard und anschließend in den Myokardsegmenten S1 - S4 während der „first-pass“ Perfusion. Die Auswertungen zeigen, dass Patienten mit Myokarditis die halbmaximale Signalintensität im LV-Myokard während der Einwaschphase des Kontrastmittels tendenziell etwas später erreichten als Patienten mit negativem Inflammationsnachweis in der Immunhistologie (MD = 18,22 vs. 16,14 s, Tabelle 26, Abbildung 32). Eine statistische Signifikanz bestand für diesen Unterschied nicht ($p = 0,157$).

Ergebnisse

Tabelle 26: Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität [s] (T50%Max = Time to 50 % Max SI) der SI-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards während der first-pass Perfusion: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 37)
T50%Max [s]-LV-Myokard	Mittelwert	16,75	19,32
	Standardabweichung	5,00	5,67
	Median	16,14	18,22
	Signifikanz	p = 0,157	

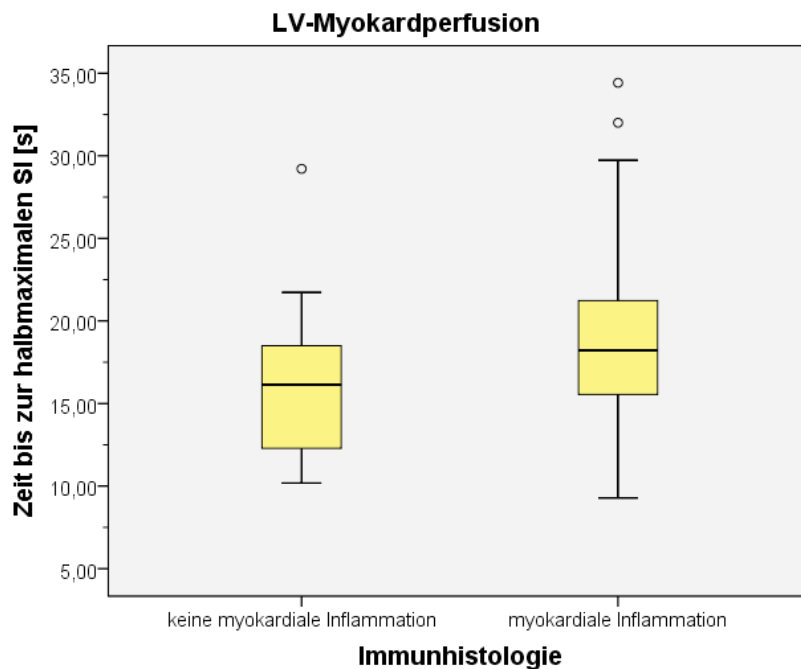


Abbildung 32: Boxplot, Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität [s] der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14), p = 0,157.

Bis auf das septale Myokardsegment zeigten auch die anderen Myokardsegmente im Median eine nichtsignifikante leichte Tendenz zu längeren Zeiten bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität (S1 - S4, $p > 0,05$, Tabelle 27, Abbildung 33). Dabei wies das posteriore Myokardsegment die längste (MD = 19,6 s) und das septale Myokardsegment die kürzeste Zeit (MD = 16,63 s) bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität in der Myokarditisgruppe auf. In der Patientengruppe mit immunhistologischem Myokarditisausschluss war die längste Zeit im posterioren

Ergebnisse

Myokardsegment (MD = 17,66 s), die kürzeste dagegen im lateralen Myokardsegment (MD = 15,43 s) zu finden.

Tabelle 27: Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität [s] (T50%Max = Time to 50 % Max SI) der SI-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4 während der first-pass Perfusion: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardalen Inflammation (n = 14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 37)
T50%Max [s]-anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	17,05	18,54
	Standardabweichung	5,91	6,83
	Median	16,39	17,01
	Signifikanz	p = 0,435	
T50%Max [s]-laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	16,53	18,25
	Standardabweichung	4,56	5,86
	Median	15,43	18,12
	Signifikanz	p = 0,277	
T50%Max [s]-posteriores Myokardsegment (S3)	Mittelwert	17,59	19,59
	Standardabweichung	6,00	6,31
	Median	17,66	19,60
	Signifikanz	p = 0,311	
T50%Max [s]-septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	16,97	18,23
	Standardabweichung	4,71	6,89
	Median	16,99	16,63
	Signifikanz	p = 0,473	

Ergebnisse

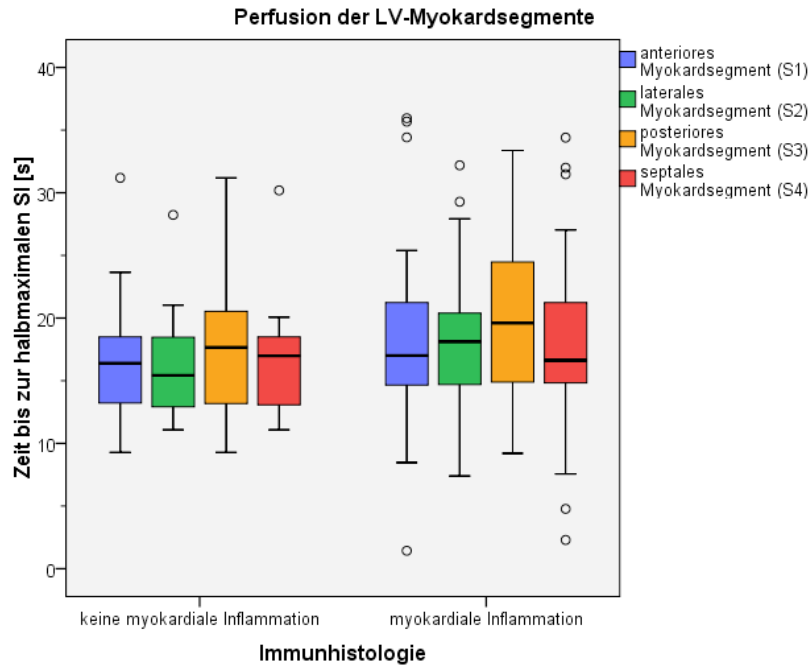


Abbildung 33: Boxplot, Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität [s] der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14).

T0-Signalintensität (T0-Signal Intensity, T0-SI) [au]

Die T0-Signalintensität gibt die myokardiale Signalintensität in der Phase 10 der Perfusionsaufnahmen vor Beginn der Einwaschphase des Kontrastmittels wieder. Beim Gruppenvergleich zeigte sich, dass Patienten mit Myokarditis im LV-Myokard signifikant höhere T0-Signalintensitäten aufwiesen als Patienten mit Ausschluss einer myokardialen Inflammation in der immunhistologischen Untersuchung der EMB (MD = 126,96 vs. 100,47 au; p = 0,011, Tabelle 28, Abbildung 34).

Tabelle 28: T0-Signalintensität [au] (T0-SI = T0-Signal Intensity) des gesamten linksventrikulären Myokards: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Normalbefund (n = 14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 37)
T0-SI [au]-LV-Myokard	Mittelwert	97,36	127,33
	Standardabweichung	27,32	33,75
	Median	100,47	126,96
	Signifikanz	p = 0,011	

Ergebnisse

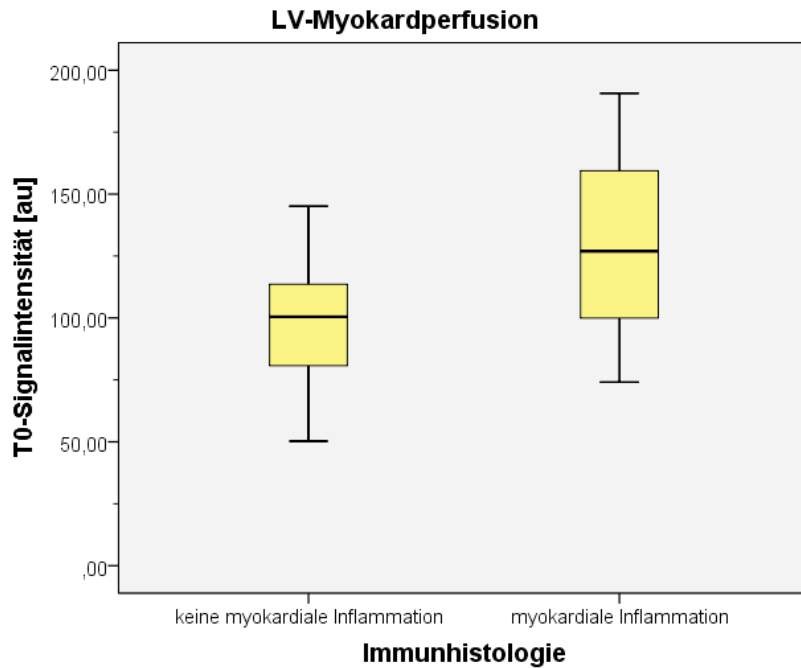


Abbildung 34: Boxplot, T0-Signalintensität [au] des gesamten LV-Myokards: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Normalbefund (n = 14), **p = 0,011**.

Die T0-Signalintensität wurde auf das Vorliegen einer Korrelation mit dem globalen relativen Enhancement überprüft. Es konnte jedoch keine Korrelation zwischen dem Parameter T0-Signalintensität und dem Parameter globales relatives Enhancement gezeigt werden ($R^2 = 0,003$, $p = 0,709$, Abbildung 35).

Ergebnisse

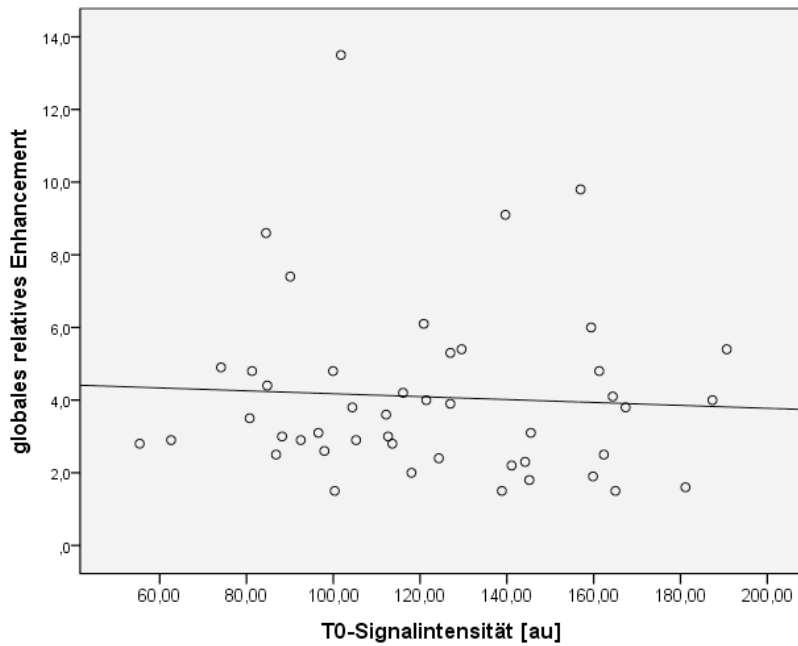


Abbildung 35: Streu-Punkt-Diagramm, globales relatives Enhancement und T0-Signalintensität [au]: Darstellung eines Streu-Punkt-Diagramms für die Parameter T0-Signalintensität und globales relatives Enhancement. Zwischen beiden Parametern zeigte sich keine Korrelation ($R^2 = 0,003$, $p = 0,709$).

Des Weiteren wurde die T0-Signalintensität auf das Vorliegen einer Korrelation mit dem relativen Wassergehalt überprüft. Auch hier konnte keine Korrelation zwischen den Parametern nachgewiesen werden ($R^2 = 0,002$, $p = 0,731$, Abbildung 36).

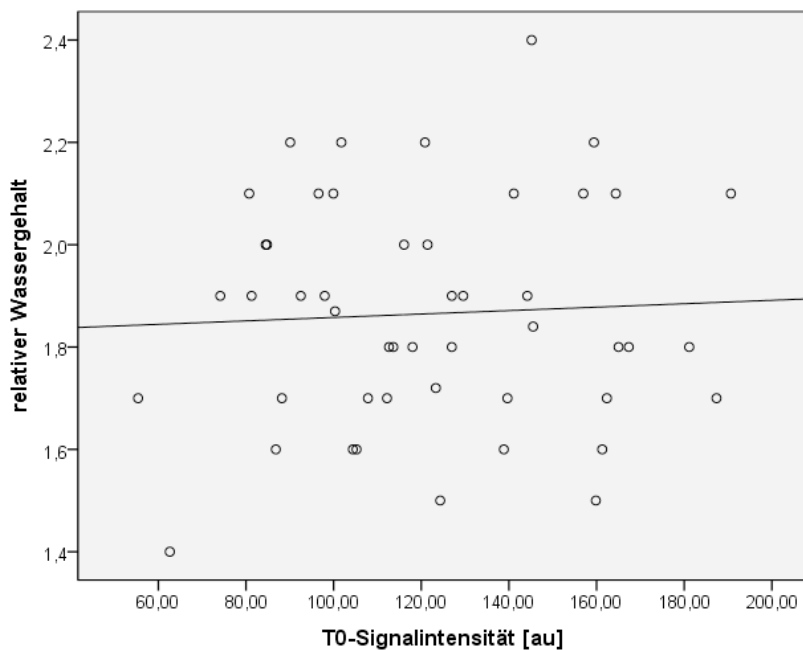


Abbildung 36: Streu-Punkt-Diagramm, relativer Wassergehalt und T0-Signalintensität [au]: Darstellung eines Streu-Punkt-Diagramms für die Parameter T0-Signalintensität und relativer Wassergehalt. Zwischen beiden Parametern zeigte sich keine Korrelation ($R^2 = 0,0026$, $p = 0,731$).

Ergebnisse

Auch die Auswertungen der T0-Signalintensitäten der einzelnen Myokardregionen ergab, dass in allen Myokardsegmenten die T0-Signalintensität bei Patienten mit immunhistologisch gesicherter Myokarditis höhere Werte aufwies als bei Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer Myokarditis (Abbildung 37). Diese Unterschiede waren in allen vier Myokardsegmenten statistisch signifikant ($p < 0,05$, Tabelle 29). Die septale Myokardregion wies in dieser Gruppe die höchste mediane T0-Signalintensität (145,43 au) und die laterale Myokardregion die niedrigste T0-Signalintensität (101,82 au) auf. Diese Verteilung traf auch im Kollektiv der Patientengruppe ohne Myokarditisausschluss zu. Die größte Differenz der medianen T0-Signalintensitäten zwischen Myokarditis- und Kontrollgruppe war jedoch im posterioren Myokardsegment nachweisbar (119,70 vs 85,6 au).

Tabelle 29: T0-Signalintensität [au] (T0-SI = T0-Signal Intensity) der LV-Myokardsegmente S1 - S4: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Myokarditisausschluss (n = 14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 37)
T0-SI [au]-anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	107,95	137,45
	Standardabweichung	33,93	46,47
	Median	113,85	132,04
	Signifikanz	p = 0,033	
T0-SI [au]-laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	79,61	103,78
	Standardabweichung	23,49	32,00
	Median	79,00	101,82
	Signifikanz	p = 0,031	
T0-SI [au]-posteriore Myokardsegment (S3)	Mittelwert	86,69	117,76
	Standardabweichung	29,61	30,02
	Median	85,61	119,70
	Signifikanz	p = 0,006	
T0-SI [au]-septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	115,21	149,00
	Standardabweichung	28,55	39,51
	Median	117,84	145,43
	Signifikanz	p = 0,008	

Ergebnisse

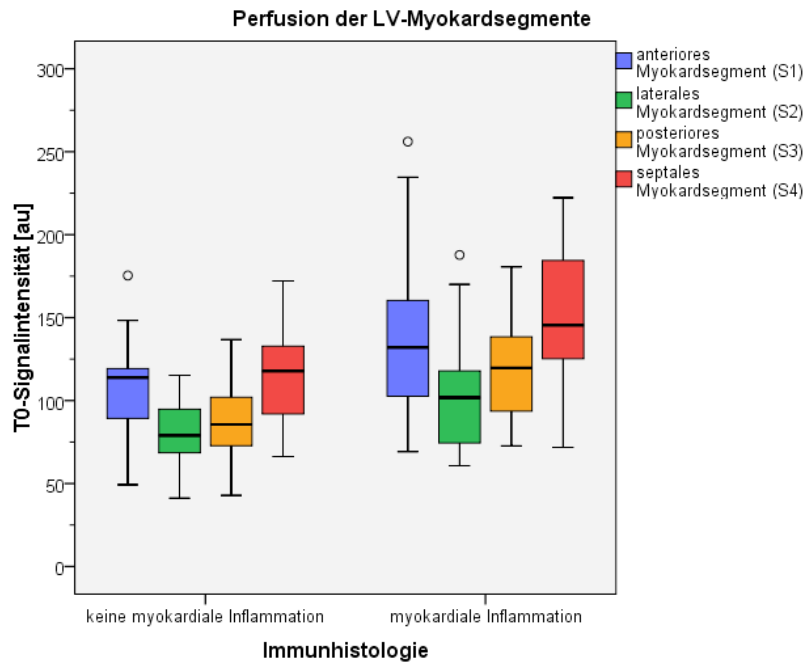


Abbildung 37: Boxplot, T0-Signalintensität [au] der LV-Myokardsegmente S1 - S4: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14).

Basissignalintensität (Baseline Signal Intensity, BSI) [au]

Die Basissignalintensität (Baseline Signal Intensity), welche die durchschnittliche prä-Kontrast-Signalintensität des Myokards (Phasen 1 - 10), also vor Beginn der KM-Einwaschphase wiedergibt, zeigte, wie die T0-Signalintensität, im gesamten linksventrikulären Myokard bei Patienten mit Myokarditis signifikant höhere Werte als bei Patienten ohne Myokarditis (MD = 122,17 vs. 103,82 au; $p = 0,024$, Tabelle 30, Abbildung 38).

Tabelle 30: Basissignalintensität [au] (BSI = Baseline Signal Intensity) des gesamten linksventrikulären Myokards: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Myokarditisausschluss (n = 14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 37)
BSI [au]-LV-Myokard	Mittelwert	99,43	127,48
	Standardabweichung	26,63	34,68
	Median	103,82	122,17
	Signifikanz	p = 0,024	

Ergebnisse

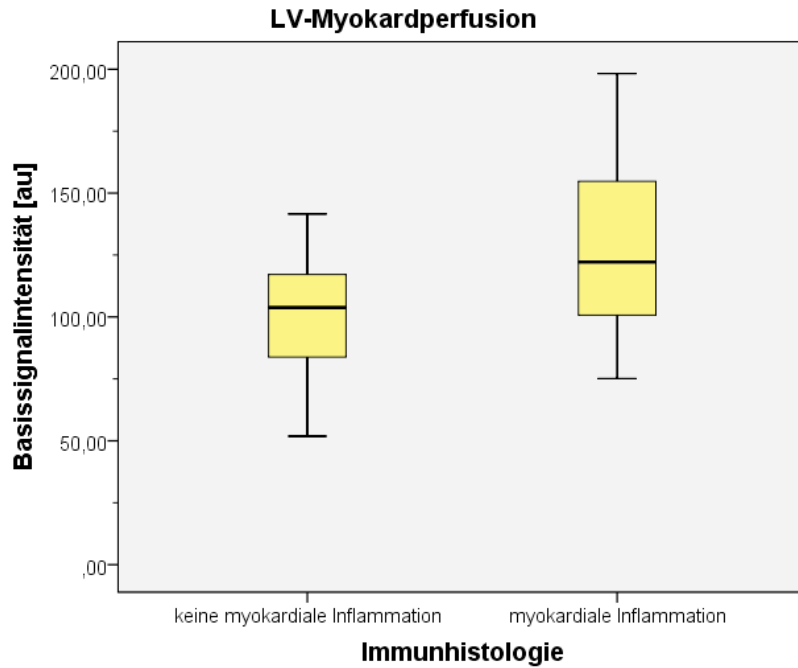


Abbildung 38: Boxplot, Basissignalintensität [au] des gesamten LV-Myokards: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14), **p = 0,024**.

Die Basissignalintensität wurde auf das Vorliegen einer Korrelation mit dem Parameter globales relatives Enhancement überprüft. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem globalen relativen Enhancement und dem Parameter Basissignalintensität gezeigt werden ($R^2 = 0,001$, $p = 0,805$, Abbildung 39).

Ergebnisse

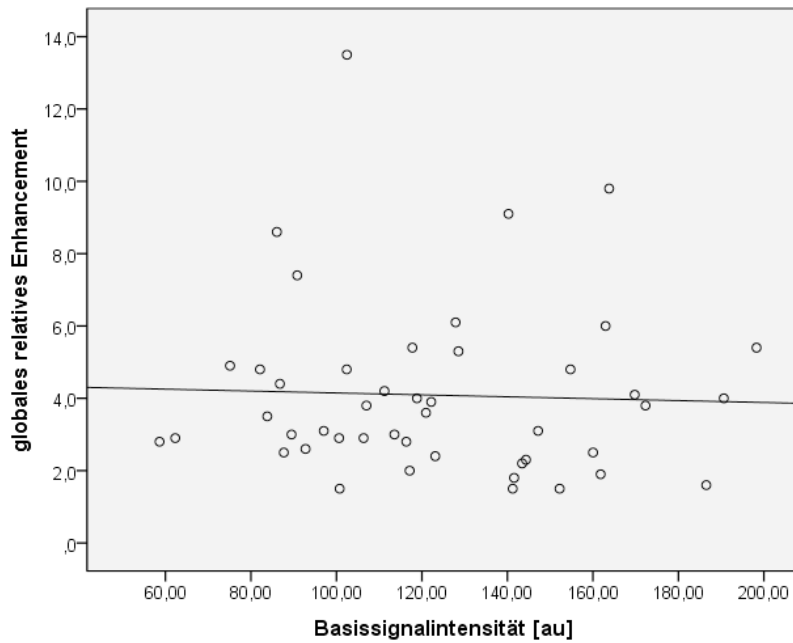


Abbildung 39: Streu-Punkt-Diagramm, globales relatives Enhancement und Basissignalintensität [au]: Darstellung eines Streu-Punkt-Diagramms für die Parameter Basissignalintensität und globales relatives Enhancement. Zwischen beiden Parametern zeigte sich keine Korrelation ($R^2 = 0,001$, $p = 0,805$).

Eine signifikante Korrelation konnte auch für die Parameter Basissignalintensität und den relativen Wassergehalt nicht nachgewiesen werden ($R^2 = 0,005$, $p = 0,627$, Abbildung 40).

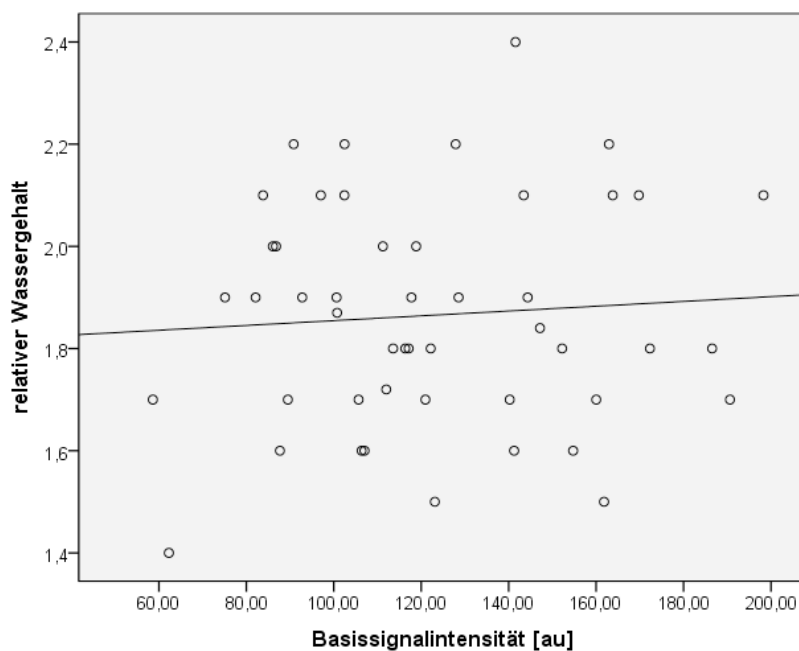


Abbildung 40: Streu-Punkt-Diagramm, relativer Wassergehalt und Basissignalintensität [au]: Darstellung eines Streu-Punkt-Diagramms für die Parameter Basissignalintensität und relativer Wassergehalt. Zwischen beiden Parametern zeigte sich keine Korrelation ($R^2 = 0,005$, $p = 0,627$).

Ergebnisse

In den Myokardsegmenten S2 - S4 wiesen die Patienten der Myokarditisgruppe ebenfalls eine statistisch signifikante höhere basale Signalintensität auf als Patienten mit immunhistologischem Myokarditisausschluss (p jeweils $< 0,05$, Tabelle 31). Im anterioren Myokardsegment zeigten Myokarditispatienten im Vergleich zu Patienten mit einem immunhistologischen Myokarditisausschluss eine Tendenz zu höheren Basissignalintensitäten auf (MD = 135,14 au vs. 113,46 au), jedoch wurde für diesen Unterschied kein Signifikanzniveau erreicht ($p = 0,069$). Analog zur T0-Signalintensität sind sowohl in der Myokarditis-, als auch in der Vergleichsgruppe die höchsten Mediane für die Basissignalintensität in der septalen und die niedrigsten dagegen in der lateralen Myokardregion zu finden (Tabelle 31, Abbildung 41).

Tabelle 31: Basissignalintensität [au] (BSI = Baseline Signal Intensity) der LV-Myokardsegmente S1 - S4: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis ($n = 37$) und Patienten mit immunhistologischem Normalbefund ($n = 14$).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation ($n = 14$)	myokardiale Inflammation ($n = 37$)
BSI [au]-anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	110,52	138,05
	Standardabweichung	34,47	47,20
	Median	113,46	135,14
	Signifikanz	$p = 0,069$	
BSI [au] – laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	79,93	104,21
	Standardabweichung	22,16	32,77
	Median	80,89	99,49
	Signifikanz	$p = 0,037$	
BSI [au] - posteriores Myokardsegment (S3)	Mittelwert	90,20	117,57
	Standardabweichung	28,34	30,79
	Median	91,32	114,23
	Signifikanz	$p = 0,012$	
BSI [au] – Septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	117,06	148,73
	Standardabweichung	28,14	38,46
	Median	121,71	146,07
	Signifikanz	$p = 0,011$	

Ergebnisse

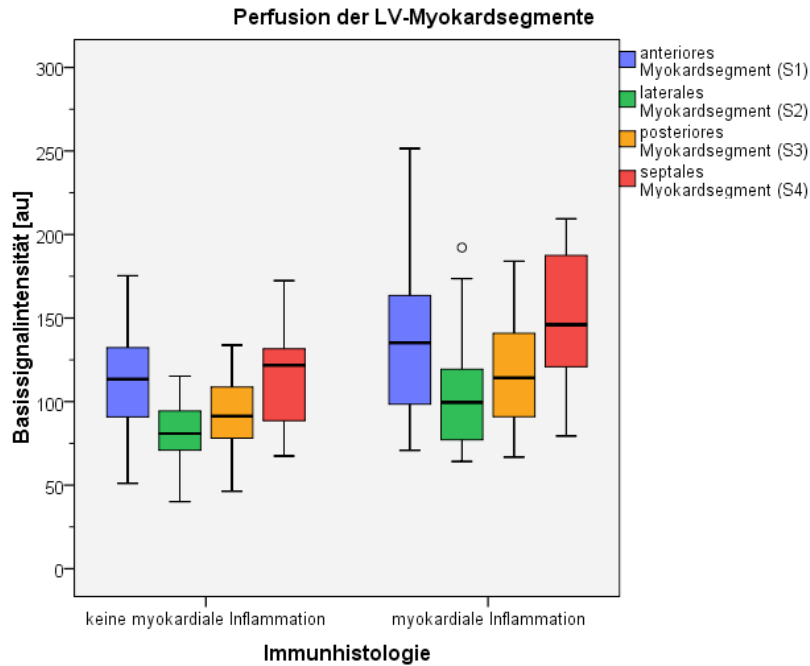


Abbildung 41: Boxplot, Basissignalintensität [au] der LV-Myokardsegmente S1 - S4: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Normalbefund (n = 14).

Relativer Anstieg (Relative Upslope, RU) [%]

Der Parameter für den relativen Anstieg der SI-Zeit-Kurve war in der Myokarditisgruppe mit einem Median von 15,47 % etwas niedriger als in der Vergleichsgruppe (18,31 %), Abbildung 42, Tabelle 32. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,792$).

Tabelle 32: Relativer Anstieg [%] (RU = Relative Upslope) der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer myokardialen Inflammation (n = 14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 37)
RU [%]-LV-Myokard	Mittelwert	17,92	16,36
	Standardabweichung	10,92	7,73
	Median	18,31	15,47
	Signifikanz	$p = 0,792$	

Ergebnisse

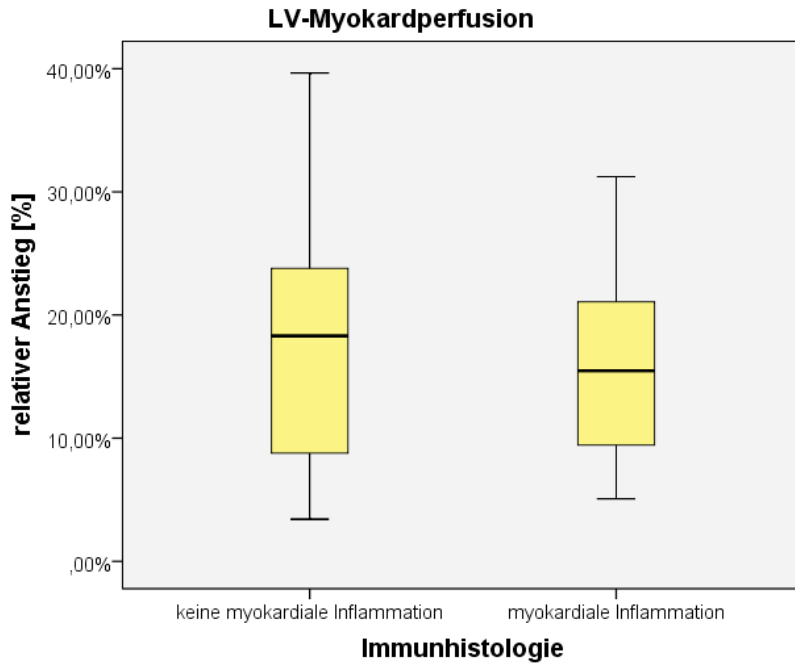


Abbildung 42: Boxplot, relativer Anstieg [%] der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss eines myokardialen Inflammation (n = 14), $p = 0,792$.

Auch in den einzelnen Myokardsegmenten waren die Werte bei Betrachtung der Mediane für den relativen Anstieg der SI-Zeit-Kurve bei Myokarditispatienten dezent niedriger als bei Patienten mit unauffälligem immunhistologischen Befund in der EMB, was statistisch jedoch nicht signifikant war (S1 - S4; $p > 0,05$, Tabelle 33, Abbildung 43). Das posteriore Segment zeigte in der Myokarditisgruppe den niedrigsten relativen Anstieg (MD = 16,12 %) und das anteriore Segment den höchsten (MD = 19,66 %). Mit einem medianen Wert von 18,22 % war der niedrigste relative Anstieg in der Patientengruppe mit immunhistologischem Myokarditisausschluss in der lateralen und der höchste in der septalen Myokardregion (MD = 22,21 %) nachweisbar.

Ergebnisse

Tabelle 33: Relativer Anstieg [%] (RU = Relative Upslope) der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Normalbefund (n = 14).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 14)	myokardiale Inflammation (n = 37)
RU [%]-anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	22,76	21,77
	Standardabweichung	14,92	11,56
	Median	20,76	19,66
	Signifikanz	p = 1,000	
RU [%]-laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	20,75	18,98
	Standardabweichung	14,16	9,53
	Median	18,22	17,37
	Signifikanz	p = 0,849	
RU [%]-posteriore Myokardsegment (S3)	Mittelwert	22,62	19,43
	Standardabweichung	12,83	10,10
	Median	19,81	16,12
	Signifikanz	p = 0,399	
RU [%]-septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	23,24	19,44
	Standardabweichung	15,17	11,25
	Median	22,21	16,29
	Signifikanz	p = 0,473	

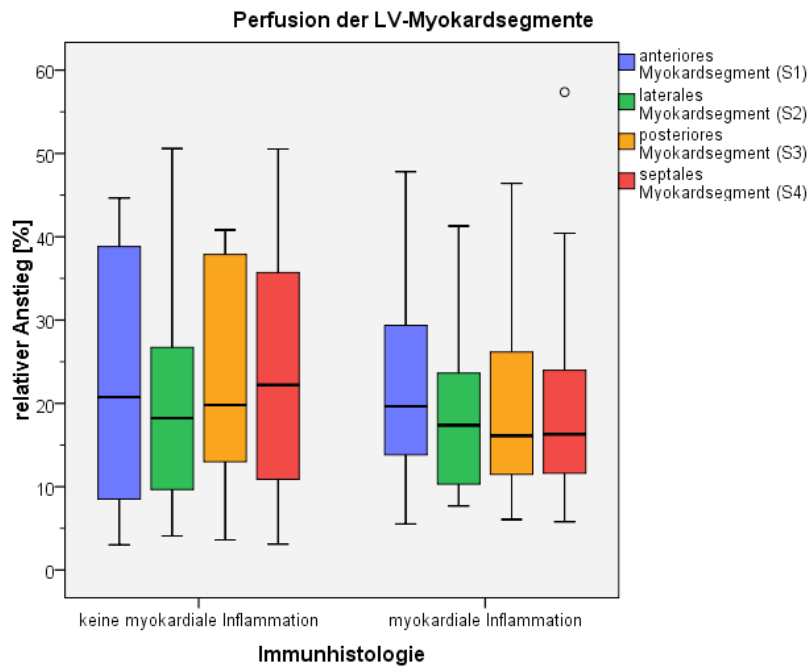


Abbildung 43: Boxplot, relativer Anstieg [%] der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4: Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 37) und Patienten mit immunhistologischem Normalbefund (n = 14).

3.2.6 Subanalyse - Perfusion nach Ausschluss der Myokardregionen mit Late Enhancement

Da das „Late Enhancement“ (LE) überwiegend Ausdruck einer myokardialen Nekrose, Fibrose oder Narbe ist, kommt es hier auch zu einer verminderten bzw. verzögerten KM-Anflutung bzw. einem Perfusionsdefizit. Um auszuschließen, dass die ermittelten Effekte der Inflammation auf die Perfusion allein auf das Vorhandensein von irreversiblen Myokardschädigungen, die sich überwiegend im LE repräsentieren, zurückzuführen sind, wurden die Myokardsegmente bei der Subgruppenanalyse, in denen ein LE nachweisbar war, von der Perfusionsauswertung ausgeschlossen. Trat das LE übergreifend in zwei benachbarten oder mehrfach in nicht benachbarten Myokardregionen auf, erfolgte der Ausschluss aller vom LE betroffenen Myokardsegmente.

Insgesamt wiesen 25 von 53 Patienten ein LE in ein oder mehreren Myokardsegmenten auf (zwei von 53 Patienten wurden von der Perfusionsanalyse ausgeschlossen, s.o.). In 44 von 204 (21,6 %) Myokardsegmenten trat ein LE auf. In 160 von 204 (78,4 %) Myokardsegmenten war kein LE nachweisbar. Von diesen 160 Segmenten ohne LE waren insgesamt 114 Segmente (71,3 %) von Patienten, die in der Endomyokardbiopsie einen positiven Inflammationsnachweis hatten und 46 Segmente (28,7 %) von Patienten, die in der Endomyokardbiopsie keinen Inflammationsnachweis zeigten.

Von den 51 auswertbaren Patienten wiesen im lateralen Segment (S2) nur 35/51 (68,6 %) Segmenten kein LE auf und im posterioren Segment (S3) 37/51 (72,5 %) Segmenten. Im anterioren Segment (S1) und septalen Segment (S4) wiesen jeweils 44/51 Segmenten (86,3 %) kein LE auf.

Ergebnisse

Amplitude [au] ohne Regionen mit Late Enhancement

Bei Betrachtung des gesamten linksventrikulären Myokards (S1 - S4) und in den Myokardsegmenten S2 - S4 zeigten sich nach Ausschluss der LE-Regionen weiterhin deutlich erniedrigte mediane Werte für die Amplitude in der Patientengruppe mit immunhistologisch positiver myokardialer Inflammation im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ein Signifikanzniveau konnte für das gesamte Myokard (MD = 47,15 vs. 58,74 au, $p = < 0,001$) und für das posteriore Myokardsegment erreicht werden (MD = 41,51 vs. 64,06 au, $p = 0,006$, Tabelle 34, 35, Abbildung 44).

Tabelle 34: Amplitude [au] (AMP) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Patienten mit positivem und negativem Inflammationsnachweis in der Immunhistologie. Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 46)	myokardiale Inflammation (n = 114)
AMP [au]-LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	64,5	50,28
	Standardabweichung	25,32	23,02
	Median	58,74	47,15
	Signifikanz	p = < 0,001	

LV-Myokardperfusion (S1-S4) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE

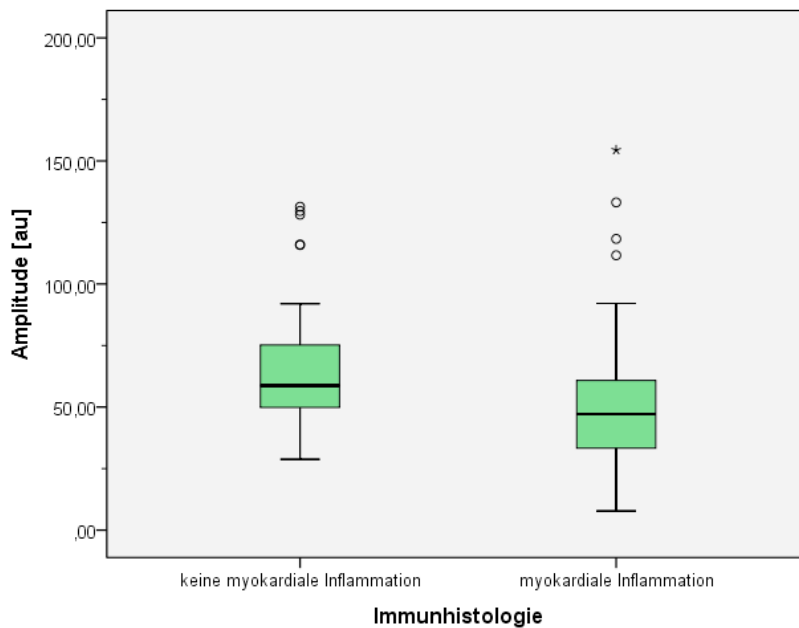


Abbildung 44: Boxplot, Amplitude der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards (S1 - S4, insgesamt 160 Myokardsegmente) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 114 Segmente ohne LE) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer Myokarditis (n = 46 Segmente ohne LE).

Ergebnisse

Tabelle 35: Amplitude [au] (AMP) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4.

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation	myokardiale Inflammation
AMP [au]-anteriores Myokardsegment (S1)	gültige N	11	33
	Mittelwert	61,02	55,32
	Standardabweichung	25,31	26,16
	Median	53,32	53,35
	Signifikanz	p = 0,612	
AMP [au]-laterales Myokardsegment (S2)	gültige N	11	24
	Mittelwert	64,24	49,00
	Standardabweichung	21,73	23,75
	Median	58,86	49,77
	Signifikanz	p = 0,078	
AMP [au]-posteriores Myokardsegment (S3)	gültige N	12	25
	Mittelwert	68,53	45,81
	Standardabweichung	29,94	19,52
	Median	64,06	41,51
	Signifikanz	p = 0,006	
Amplitude [au]-septales Myokardsegment (S4)	gültige N	12	32
	Mittelwert	63,90	49,55
	Standardabweichung	26,16	21,61
	Median	57,36	46,79
	Signifikanz	p = 0,051	

Relative Amplitude [%] ohne Regionen mit Late Enhancement

In allen Myokardsegmenten S1 - S4 zeigten die Patienten der Myokarditisgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auch nach Ausschluss der LE-Regionen erniedrigte Werte für die relative Amplitude. Dieser Unterschied war für das gesamte Myokard und für die Myokardsegmente S2 - S4 statistisch signifikant ($p = < 0,05$, Tabelle 36, 37, Abbildung 45). Die niedrigsten Werte für die relative Amplitude zeigten sich in der Myokarditisgruppe im septalen und posterioren Myokardsegment (MD = 30,6 und 34,0 au). In der Kontrollgruppe dagegen im anterioren und septalen Myokardsegment (MD = 45,94 vs. 48,93 au).

Ergebnisse

Tabelle 36: Relative Amplitude [%] (rAMP) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 46)	myokardiale Inflammation (n = 114)
rAMP [%]-LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	79,45	45,24
	Standardabweichung	61,21	30,32
	Median	58,68	35,17
	Signifikanz	p = < 0,001	

LV-Myokardperfusion (S1-S4) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE

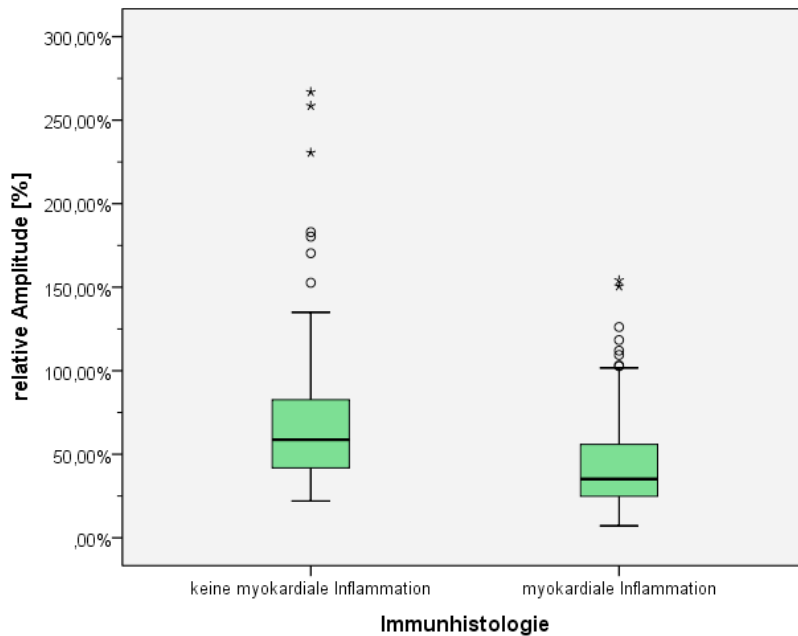


Abbildung 45: Boxplot, relative Amplitude der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards (S1 - S4, insgesamt 160 Myokardsegmente) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 114 Segmente ohne LE) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer Myokarditis (n = 46 Segmente ohne LE).

Ergebnisse

Tabelle 37: Relative Amplitude [%] (rAMP) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4.

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation	Myokardiale Inflammation
rAMP [%]-anteriores Myokardsegment (S1)	Gültige N	11	33
	Mittelwert	62,58	49,21
	Standardabweichung	57,17	34,33
	Median	45,94	36,62
	Signifikanz	p = 0,295	
rAMP [%]-laterales Myokardsegment (S2)	Gültige N	11	24
	Mittelwert	96,47	54,86
	Standardabweichung	66,76	36,26
	Median	69,33	47,53
	Signifikanz	p = 0,030	
rAMP [%]-posteriores Myokardsegment (S3)	Gültige N	12	25
	Mittelwert	99,86	40,22
	Standardabweichung	71,13	23,49
	Median	83,04	34,00
	Signifikanz	p = 0,001	
rAMP [%]-septales Myokardsegment (S4)	Gültige N	12	32
	Mittelwert	58,92	37,84
	Standardabweichung	41,89	23,81
	Median	48,93	30,60
	Signifikanz	p = 0,033	

Ergebnisse

Maximaler Anstieg [au/s] ohne Regionen mit Late Enhancement

Im gesamten linksventrikulären Myokard und in allen Myokardregionen S1 - S4 zeigten sich nach Ausschluss der Regionen mit LE in der Patientengruppe mit Myokarditis geringere Werte für den maximalen Kurvenanstieg der SI-Zeit-Kurve im Vergleich zur Kontrollgruppe (siehe Tabelle 38, 39, Abbildung 46). Signifikant war dieser Unterschied jedoch nur für das gesamte Myokard und die posteriore und septale Myokardregion (p jeweils $< 0,05$).

Tabelle 38: Maximaler Anstieg [au/s] (MU = Max Upslope) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 46)	myokardiale Inflammation (n = 114)
MU [au/s]-LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	10,98	8,11
	Standardabweichung	5,41	4,22
	Median	10,00	7,15
	Signifikanz	p = < 0,001	

LV-Myokardperfusion (S1-S4) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE

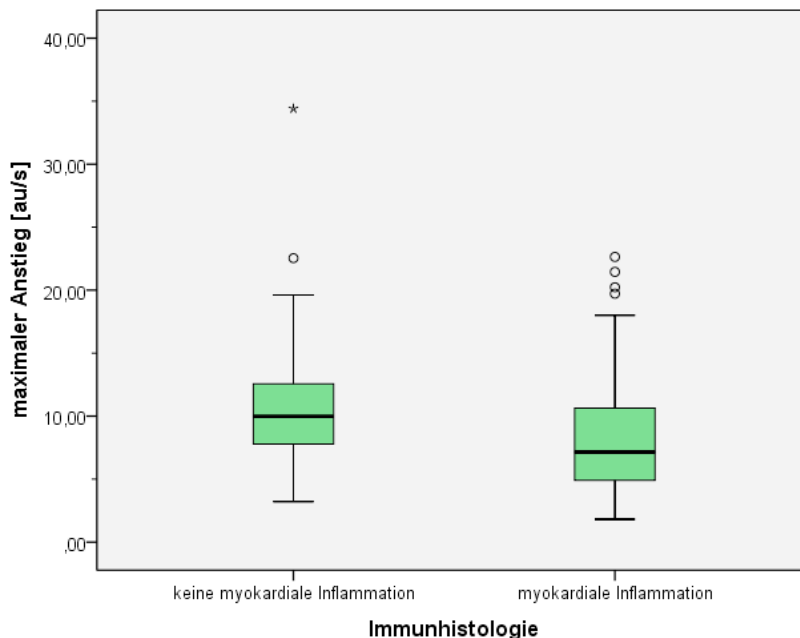


Abbildung 46: Boxplot, maximaler Anstieg der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards (S1 - S4, insgesamt 160 Myokardsegmente) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 114 Segmente ohne LE) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer Myokarditis (n = 46 Segmente ohne LE).

Ergebnisse

Tabelle 39: Maximaler Anstieg [au/s] (MU = Max Upslope) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4.

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation	myokardiale Inflammation
MU [au/s]-anteriores Myokardsegment (S1)	Gültige N	11	33
	Mittelwert	10,81	8,66
	Standardabweichung	4,95	4,40
	Median	9,92	8,08
	Signifikanz	p = 0,216	
MU [au/s]-laterales Myokardsegment (S2)	Gültige N	11	24
	Mittelwert	9,52	8,08
	Standardabweichung	3,46	3,93
	Median	9,48	7,23
	Signifikanz	p = 0,252	
MU [au/s]-posteriores Myokardsegment (S3)	Gültige N	12	25
	Mittelwert	11,96	7,68
	Standardabweichung	7,48	4,28
	Median	10,07	5,85
	Signifikanz	p = 0,012	
MU [au/s]-septales Myokardsegment (S4)	Gültige N	12	32
	Mittelwert	11,5	7,9
	Standardabweichung	5,2	4,3
	Median	11,5	6,7
	Signifikanz	p = 0,032	

Zeit bis zum maximalen Anstieg [s] ohne Regionen mit Late Enhancement

Im gesamten Myokard und einzeln in den Myokardsegmenten S1, S3 und S4 zeigten die Patienten der Myokarditisgruppe längere Zeiten bis zum Erreichen der maximalen Steigung der SI-Zeit-Kurve. Ein Signifikanzniveau konnte jedoch nur für das septale Myokardsegment erreicht werden (p = 0,033, Tabelle 40, 41).

Ergebnisse

Tabelle 40: Zeit bis zum maximalen Anstieg [s] (TMU = Time to Max Upslope) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 46)	myokardiale Inflammation (n = 114)
TMU [s] - LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	19,35	21,93
	Standardabweichung	10,97	11,34
	Median	16,5	17,92
	Signifikanz	p = 0,122	

Tabelle 41: Zeit bis zum maximalen Anstieg [s] (TMU = Time to Max Upslope) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4.

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation	myokardiale Inflammation
TMU [s]-anteriores Myokardsegment (S1)	Gültige N	11	33
	Mittelwert	20,52	22,45
	Standardabweichung	10,61	11,89
	Median	16,89	17,82
	Signifikanz	p = 0,669	
TMU [s]-laterales Myokardsegment (S2)	Gültige N	11	24
	Mittelwert	20,47	19,01
	Standardabweichung	10,74	9,25
	Median	17,53	15,63
	Signifikanz	p = 0,636	
TMU [s]-posteriores Myokardsegment (S3)	Gültige N	12	25
	Mittelwert	22,15	26,25
	Standardabweichung	13,94	13,53
	Median	18,87	19,59
	Signifikanz	p = 0,491	
TMU [s]-septales Myokardsegment (S4)	Gültige N	12	32
	Mittelwert	14,45	20,20
	Standardabweichung	7,33	9,63
	Median	12,27	18,74
	Signifikanz	p = 0,033	

Ergebnisse

Durchschnittliche Signalintensität [au] ohne Regionen mit Late Enhancement

Die durchschnittliche Signalintensität während der „first-pass“ Perfusion war in allen Myokardsegmenten nach Ausschluss der Regionen mit LE bei Patienten mit Myokarditis weiterhin höher als bei Patienten ohne Myokarditis (siehe Tabelle 42, 43, Abbildung 47). Statistisch signifikant war dieser Unterschied für das gesamte linksventrikuläre Myokard ($p = 0,001$) und bei Betrachtung der einzelnen Myokardsegmente nur für das posteriore Myokardsegment ($p = 0,003$).

Tabelle 42: Durchschnittliche Signalintensität [au] (MI = Mean Intensity) während der first-pass Perfusion nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 46)	myokardiale Inflammation (n = 114)
MI [au]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	131,25	161,11
	Standardabweichung	38	52,24
	Median	132,3	155,09
	Signifikanz	p = 0,001	

LV-Myokardperfusion (S1-S4) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE

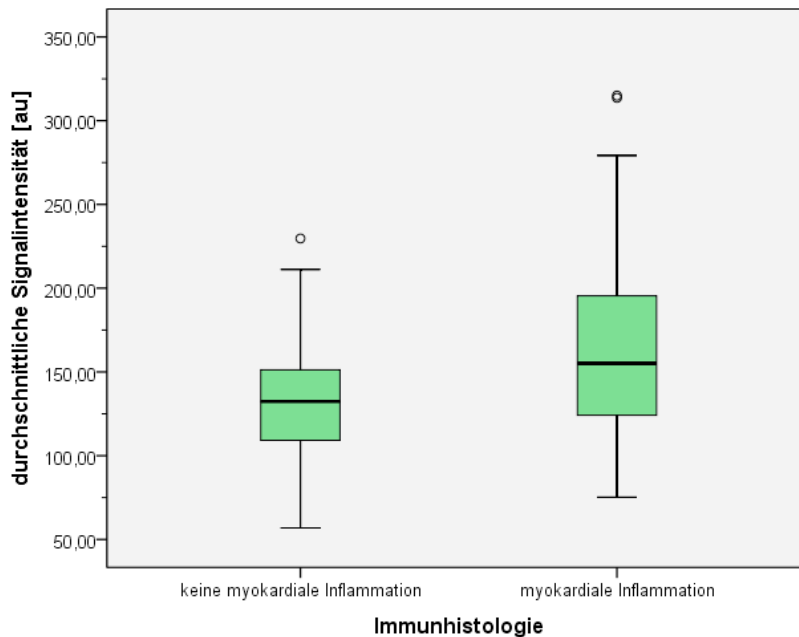


Abbildung 47: Boxplot, durchschnittliche Signalintensität des gesamten LV-Myokards (S1 - S4, insgesamt 160 Myokardsegmente) während der first-pass Perfusion nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 114 Segmente ohne LE) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer Myokarditis (n = 46 Segmente ohne LE).

Ergebnisse

Tabelle 43: Durchschnittliche Signalintensität [au] (MI = Mean Intensity) während der first-pass Perfusion nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4.

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation	myokardiale Inflammation
MI [au]-anteriores Myokardsegment (S1)	Gültige N	11	33
	Mittelwert	152,63	170,70
	Standardabweichung	35,93	58,54
	Median	145,92	173,69
	Signifikanz	p = 0,422	
MI [au]-laterales Myokardsegment (S2)	Gültige N	11	24
	Mittelwert	102,39	128,27
	Standardabweichung	25,90	40,99
	Median	98,54	127,66
	Signifikanz	p = 0,107	
MI [au]-posteriores Myokardsegment (S3)	Gültige N	12	25
	Mittelwert	109,8	150,6
	Standardabweichung	31,0	36,0
	Median	112,2	150,3
	Signifikanz	p = 0,003	
MI [au]-septales Myokardsegment (S4)	Gültige N	12	32
	Mittelwert	159,55	184,09
	Standardabweichung	22,33	50,90
	Median	154,31	186,95
	Signifikanz	p = 0,114	

Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität [s] ohne Regionen mit Late Enhancement

Nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE zeigten sich zwischen den Patientengruppen in allen Myokardsegmenten S1 - S4 keine signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität (p jeweils $> 0,05$, Tabelle 44, 45). Aber im Mittel eine Tendenz zu verlängerten Zeiten in der Gruppe mit Inflammation.

Ergebnisse

Tabelle 44: Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität [s] (T50%Max = Time to 50 % Max SI) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 46)	myokardiale Inflammation (n = 114)
T50%Max [s]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	16,95	18,06
	Standardabweichung	5,25	6,29
	Median	16,99	17,23
	Signifikanz	p = 0,219	

Tabelle 45: Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität [s] (T50%Max = Time to 50 % Max SI) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4.

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation	myokardiale Inflammation
T50%Max [s]- anteriores Myokardsegment (S1)	Gültige N	11	33
	Mittelwert	15,98	18,48
	Standardabweichung	4,75	7,12
	Median	15,75	16,63
	Signifikanz	p = 0,391	
T50%Max [s]- laterales Myokardsegment (S2)	Gültige N	11	24
	Mittelwert	17,12	17,43
	Standardabweichung	4,95	5,07
	Median	17,03	17,10
	Signifikanz	p = 0,793	
T50%Max [s]- posteriores Myokardsegment (S3)	Gültige N	12	25
	Mittelwert	17,81	18,75
	Standardabweichung	6,49	5,63
	Median	18,40	18,63
	Signifikanz	p = 0,643	
T50%Max [s]- septales Myokardsegment (S4)	Gültige N	12	32
	Mittelwert	16,84	17,55
	Standardabweichung	5,10	6,86
	Median	16,85	15,84
	Signifikanz	p = 0,654	

Ergebnisse

T0-Signalintensität [au] ohne Regionen mit Late Enhancement

Die T0-Signalintensität in allen Myokardsegmenten lag in diesem Patientenkollektiv nach Ausschluss der Regionen mit LE bei Patienten mit Myokarditis höher als bei Patienten ohne Myokarditis (Tabelle 46, 47, Abbildung 48). Statistisch signifikant war dieser Unterschied für das gesamte Myokard (S1 - S4 $p = < 0,001$) und einzeln für das posteriore und septale Myokardsegment (S3 $p = 0,001$, S4 $p = 0,04$).

Tabelle 46: T0-Signalintensität [au] (T0-SI) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 46)	myokardiale Inflammation (n = 114)
T0-SI [au]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	100,31	129,66
	Standardabweichung	32,31	41,42
	Median	100,09	126,98
	Signifikanz	p = < 0,001	

LV-Myokardperfusion (S1-S4) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE

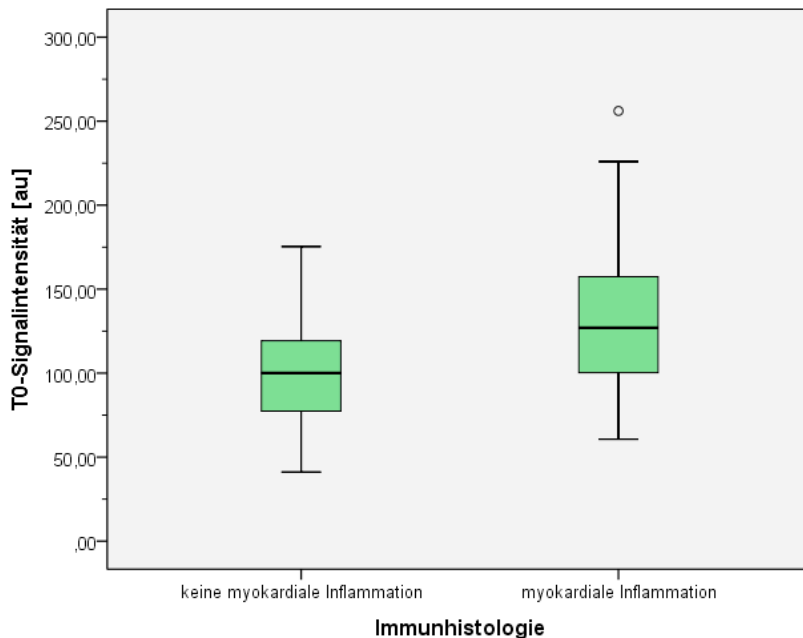


Abbildung 48: Boxplot, T0-Signalintensität des gesamten LV-Myokards (S1 - S4, insgesamt 160 Myokardsegmente) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 114 Segmente ohne LE) und Patienten mit immunhistologischem Myokarditisausschluss (n = 46 Segmente ohne LE).

Ergebnisse

Tabelle 47: T0-Signalintensität [au] (T0-SI) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4.

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation	myokardiale Inflammation
T0-SI [au]-anteriores Myokardsegment (S1)	Gültige N	11	33
	Mittelwert	116,68	134,78
	Standardabweichung	30,05	46,08
	Median	114,44	126,49
	Signifikanz	p = 0,271	
T0-SI [au]-laterales Myokardsegment (S2)	Gültige N	11	24
	Mittelwert	78,08	104,38
	Standardabweichung	21,89	34,52
	Median	77,43	102,16
	Signifikanz	p = 0,056	
T0-SI [au]-posteriores Myokardsegment (S3)	Gültige N	12	25
	Mittelwert	84,31	124,18
	Standardabweichung	29,14	29,92
	Median	85,61	121,30
	Signifikanz	p = 0,001	
T0-SI [au]-septales Myokardsegment (S4)	Gültige N	12	32
	Mittelwert	121,67	147,64
	Standardabweichung	25,01	40,06
	Median	125,29	145,19
	Signifikanz	p = 0,04	

Basissignalintensität [au] ohne Regionen mit Late Enhancement

Die Basissignalintensität in allen Myokardsegmenten lag in diesem Patientenkollektiv nach Ausschluss der Regionen mit LE bei Patienten mit Myokarditis ebenfalls weiterhin höher als bei Patienten ohne Myokarditis (siehe Tabelle 48, 49, Abbildung 49). Ein Signifikanzniveau konnte für das gesamte Myokard (p = 0,001) und bei Betrachtung der einzelnen Myokardsegmente jedoch nur für das posteriore Myokardsegment nachgewiesen werden (S3 p = 0,003).

Ergebnisse

Tabelle 48: Basissignalintensität [au] (BSI= Baseline Signal Intensity) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 46)	myokardiale Inflammation (n = 114)
BSI [au]-LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	102,67	129,62
	Standardabweichung	31,89	41,43
	Median	107,23	126,45
	Signifikanz	p = 0,001	

LV-Myokardperfusion (S1-S4) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE

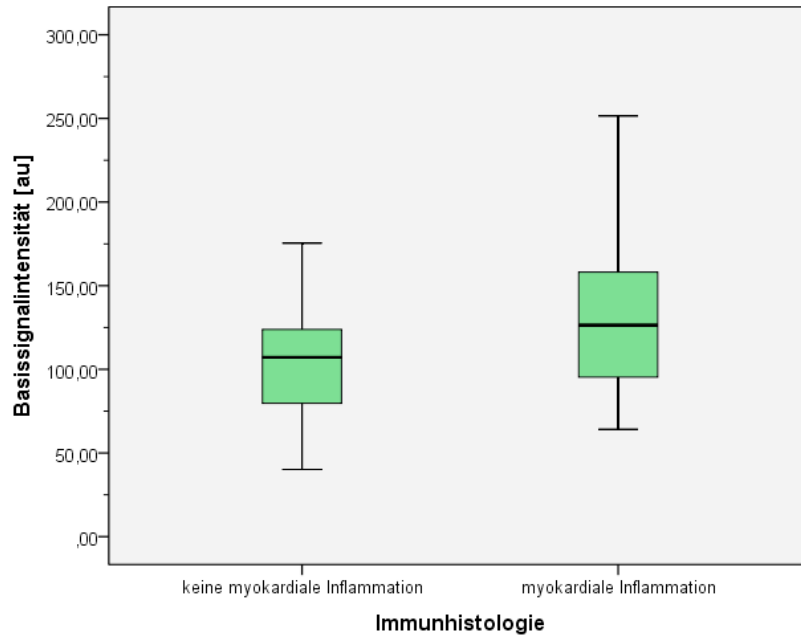


Abbildung 49: Boxplot, Basissignalintensität des gesamten LV-Myokards (S1 - S4, insgesamt 160 Myokardsegmente) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Vergleich zwischen Patienten mit Myokarditis (n = 114 Segmente ohne LE) und Patienten mit immunhistologischem Ausschluss einer Myokarditis (n = 46 Segmente ohne LE).

Ergebnisse

Tabelle 49: Basissignalintensität [au] (BSI = Baseline Signal Intensity) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4.

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation	myokardiale Inflammation
BSI [au]-anteriores Myokardsegment (S1)	Gültige N	11	33
	Mittelwert	119,51	135,52
	Standardabweichung	30,09	46,49
	Median	113,82	127,70
	Signifikanz	p = 0,391	
BSI [au]-laterales Myokardsegment (S2)	Gültige N	11	24
	Mittelwert	79,30	104,10
	Standardabweichung	21,61	35,09
	Median	78,98	101,28
	Signifikanz	p = 0,107	
BSI [au]-posteriore Myokardsegment (S3)	Gültige N	12	25
	Mittelwert	87,73	123,57
	Standardabweichung	27,78	30,36
	Median	91,32	119,77
	Signifikanz	p = 0,003	
BSI [au]-septales Myokardsegment (S4)	Gültige N	12	32
	Mittelwert	123,57	147,39
	Standardabweichung	24,33	38,74
	Median	127,09	146,97
	Signifikanz	p = 0,058	

Relativer Anstieg [%] ohne Regionen mit Late Enhancement

Nach Ausschluss der Regionen mit LE war der relative Anstieg der SI-Zeit-Kurve bei Patienten mit Myokarditis im gesamten Myokard und bei Betrachtung des Medians einzeln im anterioren, posterioren und septalen Myokardsegment erniedrigt, jedoch waren diese Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit und ohne myokardialen Inflammationsnachweis in der EMB statistisch nicht signifikant (p jeweils > 0,05, Tabelle 50, 51).

Ergebnisse

Tabelle 50: Relativer Anstieg [%] (RU = Relative Upslope) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4).

		Immunhistologie	
		keine myokardiale Inflammation (n = 46)	myokardiale Inflammation (n = 114)
RU [%]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	21,53	20,24
	Standardabweichung	13,45	11,16
	Median	19,02	16,69
	Signifikanz	p = 0,747	

Tabelle 51: Relativer Anstieg [%] (RU = Relative Upslope) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4.

		Immunhistologie	
		Keine myokardiale Inflammation	myokardiale Inflammation
RU [%]- anteriores Myokardsegment (S1)	Gültige N	11	33
	Mittelwert	24,10	21,73
	Standardabweichung	14,51	12,08
	Median	24,98	18,40
	Signifikanz	p = 0,749	
RU [%]- laterales Myokardsegment (S2)	Gültige N	11	24
	Mittelwert	19,81	19,35
	Standardabweichung	13,20	10,24
	Median	16,09	16,84
	Signifikanz	p = 1,00	
RU [%]- posteriores Myokardsegment (S3)	Gültige N	12	25
	Mittelwert	21,01	19,51
	Standardabweichung	12,82	10,17
	Median	19,02	16,42
	Signifikanz	p = 0,786	
RU [%]- septales Myokardsegment (S4)	Gültige N	12	32
	Mittelwert	21,26	19,96
	Standardabweichung	14,71	11,92
	Median	19,48	16,38
	Signifikanz	p = 0,916	

Gesamtperfusion (Myokardsegmente S1 - S4), Vergleich der Myokardsegmente mit und ohne Late Enhancement

In den Myokardsegmenten ohne LE zeigten sich im Vergleich zu Myokardsegmenten mit LE signifikant erhöhte Werte für die durchschnittliche Signalintensität während der „first-pass“ Perfusion (siehe Tabelle 52), was einen grundsätzlichen Einfluss des Narbengewebes bzw. LE auf eine verminderte Perfusion widerspiegelt. Tendenziell waren auch die Werte für die T0- und Basissignalintensität erhöht, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Ergebnisse

Tabelle 52: Gesamtperfusion (Myokardsegmente S1 - S4), Vergleich Myokardsegmente ohne und mit LE.

		Myokardperfusion	
		Segmente ohne LE (n = 160)	Segmente mit LE (n = 44)
AMP [au]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	54,37	51,21
	Standardabweichung	24,49	18,15
	Median	51,08	49,83
	Signifikanz	p = 0,656	
rAMP [%]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	55,07	56,01
	Standardabweichung	44,22	40,34
	Median	41,92	46,79
	Signifikanz	p = 0,457	
MU [au/s]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	8,94	8,49
	Standardabweichung	4,76	3,91
	Median	8,29	7,6
	Signifikanz	p = 0,722	
TMU [s] - LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	21,19	22,36
	Standardabweichung	11,26	12,34
	Median	17,41	17,88
	Signifikanz	p = 0,693	
MI [au]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	152,52	135,54
	Standardabweichung	50,32	45,98
	Median	147,02	122,91
	Signifikanz	p = 0,031	
T50%Max [s]- LV- Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	17,74	19,92
	Standardabweichung	6,01	6,45
	Median	17,02	18,47
	Signifikanz	p = 0,074	
T0-SI [au]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	121,22	110,27
	Standardabweichung	41,14	39,46
	Median	116,41	108,97
	Signifikanz	p = 0,089	
BSI [au]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	121,87	111,05
	Standardabweichung	40,71	40,21
	Median	116,27	103,65
	Signifikanz	p = 0,085	
RU [%]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	20,61	20,43
	Standardabweichung	11,83	10,93
	Median	17,31	19,34
	Signifikanz	p = 0,909	

3.2.7 Subanalyse - subendokardiale und subepikardiale Perfusion

Da das „Late Enhancement“ bei Patienten mit Myokarditis typischerweise subepikardial und nicht wie bei ischämiebedingten Narben bevorzugt subendokardial beginnt, sollte durch diese Subanalyse evaluiert werden, ob Perfusionsstörungen bei Myokarditispatienten bevorzugt subepikardial auftreten.

Bei dieser Subgruppenanalyse wurde bei zehn Patienten aus der Patientengruppe mit positivem immunhistologischen Inflammationsnachweis (zehn Patienten mit der niedrigsten Amplitude in dieser Gruppe) die Perfusion des subendokardialen Myokards mit der des subepikardialen Myokards verglichen. Betrachtet wurden die Myokardsegmente S1 - S4 (Abbildung 50).

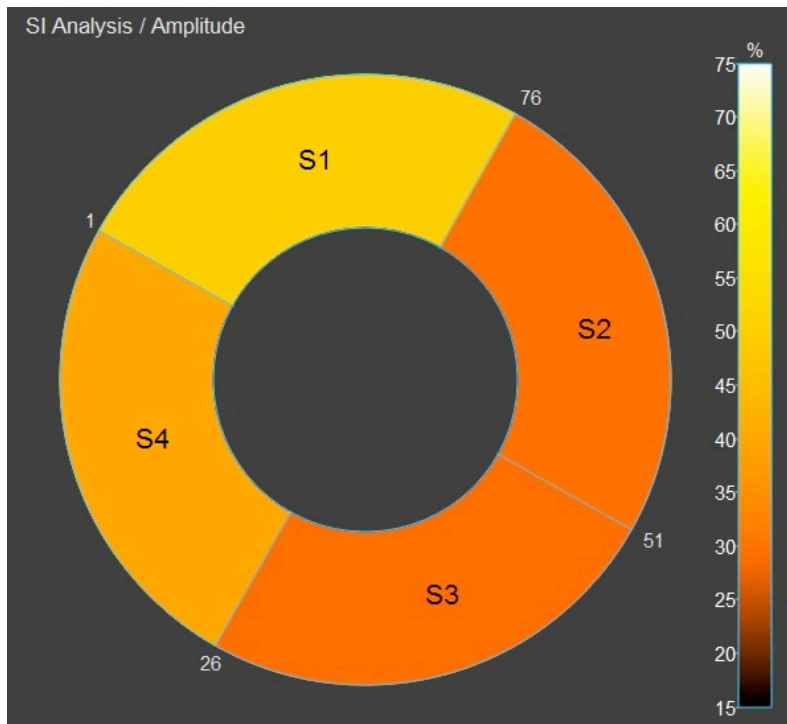


Abbildung 50: Bull's eye view. Kurzachsenschnitt des linksventrikulären Myokards mit Segmenteinteilung S1 - S4. Darstellung einer Minderperfusion im lateralen und posterioren Myokardsegment bei einem Patienten mit Myokarditis.

Amplitude [au], subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion

Bei Betrachtung der Mediane zeigte sich in allen Myokardsegmenten, bis auf das posteriore Segment, eine leichte Tendenz zu niedrigeren Amplitudenwerten bei der subepikardialen Perfusion ohne statistische Signifikanz (p jeweils $> 0,05$, Tabelle 53, Abbildung 51).

Ergebnisse

Tabelle 53: Amplitude [au] (AMP) der SI-Zeit-Kurve, subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion.

		Myokardperfusion	
		subendokardial (n = 10)	subepikardial (n = 10)
AMP [au]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	34,88	35,72
	Standardabweichung	9,01	12,37
	Median	37,35	35,35
	Signifikanz	p = 0,912	
AMP [au]- anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	34,91	34,19
	Standardabweichung	7,67	9,1
	Median	35,65	31,5
	Signifikanz	p = 0,796	
AMP [au]- laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	36,58	36,72
	Standardabweichung	9,32	15,48
	Median	35,9	32,5
	Signifikanz	p = 0,739	
AMP [au]- posteriore Myokardsegment (S3)	Mittelwert	33,26	37,01
	Standardabweichung	13,05	18,84
	Median	32,9	33,05
	Signifikanz	p = 0,853	
Amplitude [au]- septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	34,7	34,98
	Standardabweichung	12,69	14,28
	Median	34,55	32,35
	Signifikanz	p = 0,796	

Vergleich subendokardiale und subepikardiale LV-Myokardperfusion (S1-S4)

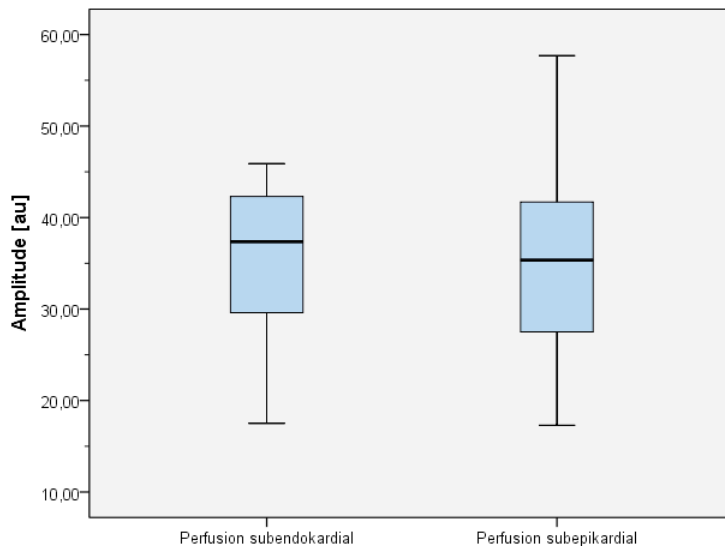


Abbildung 51: Boxplot, Amplitude der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards (S1 - S4), Vergleich der subendokardialen und subepikardialen Myokardperfusion bei zehn Patienten mit immunhistologischem Nachweis einer myokardialen Inflammation.

Ergebnisse

Relative Amplitude [%], subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion

Bis auf das posteriore Myokardsegment zeigten sich in den übrigen Myokardsegmenten, bei Betrachtung der Mediane, leicht erniedrigte relative Amplitudenwerte bei der subepikardialen Perfusion, jedoch ohne statistische Signifikanz (p jeweils $> 0,05$, Tabelle 54, Abbildung 52).

Tabelle 54: Relative Amplitude [%] (rAMP) der SI-Zeit-Kurve, subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion.

		Myokardperfusion	
		subendokardial (n = 10)	subepikardial (n = 10)
rAMP [%]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	35,40	36,33
	Standardabweichung	9,71	13,09
	Median	38,38	35,87
	Signifikanz	$p = 0,853$	
rAMP [%]- anteriores Myokardsegment S1	Mittelwert	35,62	34,61
	Standardabweichung	8,26	9,71
	Median	36,34	31,91
	Signifikanz	$p = 0,739$	
rAMP [%]- laterales Myokardsegment S2	Mittelwert	37,02	37,54
	Standardabweichung	10,01	16,71
	Median	36,7	33,28
	Signifikanz	$p = 0,739$	
rAMP [%]- posteriores Myokardsegment S3	Mittelwert	33,93	37,98
	Standardabweichung	13,93	19,64
	Median	34,15	34,40
	Signifikanz	$p = 0,739$	
rAMP [%]- septales Myokardsegment S4	Mittelwert	35,14	35,57
	Standardabweichung	13,22	15,37
	Median	35,85	33,87
	Signifikanz	$p = 0,796$	

Ergebnisse

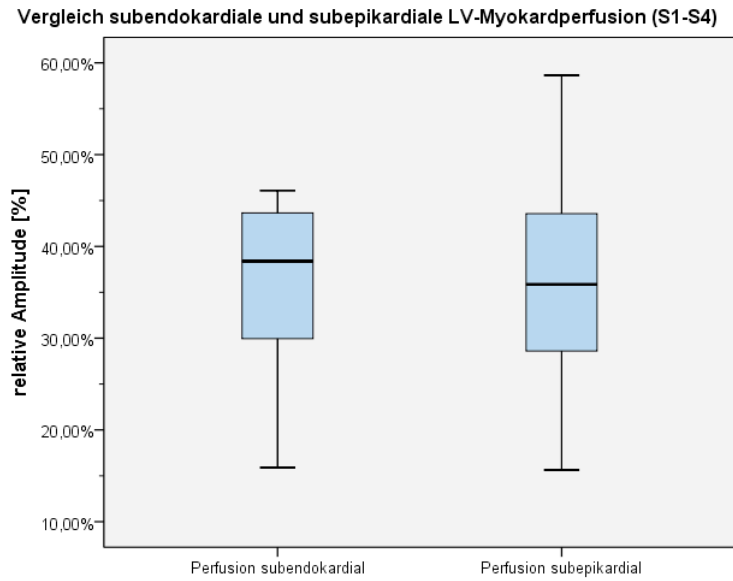


Abbildung 52: Boxplot, relative Amplitude der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards (S1 - S4), Vergleich der subendokardialen und subepikardialen Myokardperfusion bei zehn Patienten mit immunhistologischem Nachweis einer myokardialen Inflammation.

Ergebnisse

Maximaler Anstieg [au/s], subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion

Für den Parameter "maximaler Anstieg" zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der subendokardialen und subepikardialen Perfusion (p jeweils > 0,05, Tabelle 55).

Tabelle 55: Maximaler Anstieg [au/s] (MU = Max Upslope) der SI-Zeit-Kurve, subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion.

		Myokardperfusion	
		subendokardial (n = 10)	subepikardial (n = 10)
MU [au/s]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	4,6	4,5
	Standardabweichung	1,9	1,8
	Median	4,3	4,2
	Signifikanz	p = 0,912	
MU [au/s]- anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	4,62	4,34
	Standardabweichung	2,07	1,53
	Median	4,75	4,45
	Signifikanz	p = 0,912	
MU [au/s]- laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	4,52	4,42
	Standardabweichung	2,21	2,16
	Median	3,65	3,8
	Signifikanz	p = 0,971	
MU [au/s]- posteriore Myokardsegment (S3)	Mittelwert	4,53	4,69
	Standardabweichung	1,96	1,93
	Median	4,5	4,3
	Signifikanz	p = 1,0	
MU [au/s]- septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	4,7	4,7
	Standardabweichung	2,5	2,4
	Median	4,1	4,3
	Signifikanz	p = 0,912	

Ergebnisse

Zeit bis zum maximalen Anstieg [s], subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion

Bei dem Parameter „Zeit bis zum maximalen Anstieg“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der subendokardialen und subepikardialen Myokardperfusion (p jeweils > 0,05, Tabelle 56).

Tabelle 56: Zeit bis zum maximalen Anstieg [s] (TMU = Time to Max Upslope) der SI-Zeit-Kurve, subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion.

		Myokardperfusion	
		subendokardial (n = 10)	subepikardial (n = 10)
TMU [s]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	20,32	18,96
	Standardabweichung	4,64	5,30
	Median	19,65	17,25
	Signifikanz	p = 0,393	
TMU [s]- anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	18,53	16,0
	Standardabweichung	7,78	9,57
	Median	17,45	14,9
	Signifikanz	p = 0,529	
TMU [s]- laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	22,99	23,36
	Standardabweichung	11,49	11,24
	Median	19,50	21,3
	Signifikanz	p = 0,912	
TMU [s]- posteriores Myokardsegment (S3)	Mittelwert	21,15	18,78
	Standardabweichung	6,39	6,7
	Median	20,2	18,3
	Signifikanz	p = 0,481	
TMU [s]- septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	18,61	17,76
	Standardabweichung	4,3	3,81
	Median	19,9	16,85
	Signifikanz	p = 0,853	

Ergebnisse

Durchschnittliche Signalintensität [au], subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion

Statistisch signifikante Unterschiede für die durchschnittliche Signalintensität zwischen der subendokardialen und subepikardialen Myokardperfusion konnten nicht nachgewiesen werden (p jeweils $> 0,05$, Tabelle 57).

Tabelle 57: Durchschnittliche Signalintensität [au] (MI = Mean Intensity) während der first-pass Perfusion, subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion.

		Myokardperfusion	
		subendokardial (n = 10)	subepikardial (n = 10)
MI [au]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	115,91	115,90
	Standardabweichung	5,95	7,65
	Median	115,65	115,5
	Signifikanz	$p = 0,971$	
MI [au]- anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	115,91	115,5
	Standardabweichung	5,93	5,47
	Median	118,15	115,0
	Signifikanz	$p = 0,853$	
MI [au]- laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	117,21	116,62
	Standardabweichung	6,8	8,54
	Median	116,8	114,7
	Signifikanz	$p = 0,631$	
MI [au]- posteriores Myokardsegment (S3)	Mittelwert	113,9	115,2
	Standardabweichung	8,2	11,9
	Median	112,8	113,8
	Signifikanz	$p = 0,739$	
MI [au]- septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	116,48	116,3
	Standardabweichung	8,44	8,65
	Median	116,00	114,55
	Signifikanz	$p = 0,739$	

Ergebnisse

Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität [s], subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der „Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität“ zwischen der subendokardialen und subepikardialen Perfusion festgestellt (p jeweils $> 0,05$, Tabelle 58, Abbildung 53), aber eine Tendenz zu einer verzögerten Perfusion subepikardial im Median bei Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4).

Tabelle 58: Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität [s] (T50%Max = Time to 50 % Max SI) der SI-Zeit-Kurve, subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion.

		Myokardperfusion	
		subendokardial (n = 10)	subepikardial (n = 10)
T50%Max [s]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	19,57	19,89
	Standardabweichung	3,36	4,05
	Median	19,35	20,75
	Signifikanz	$p = 0,912$	
T50%Max [s]- anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	19,16	19,53
	Standardabweichung	4,62	5,23
	Median	19,25	19,15
	Signifikanz	$p = 0,631$	
T50%Max [s]- laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	20,47	20,98
	Standardabweichung	4,53	3,96
	Median	21,9	22,45
	Signifikanz	$p = 0,796$	
T50%Max [s] - posteriores Myokardsegment (S3)	Mittelwert	18,83	19,46
	Standardabweichung	7,38	7,55
	Median	20,4	20,8
	Signifikanz	$p = 0,739$	
T50%Max [s]- septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	19,79	18,78
	Standardabweichung	4,21	4,83
	Median	20,25	19,85
	Signifikanz	$p = 0,739$	

Ergebnisse

Vergleich subendokardiale und subepikardiale LV-Myokardperfusion (S1-S4)

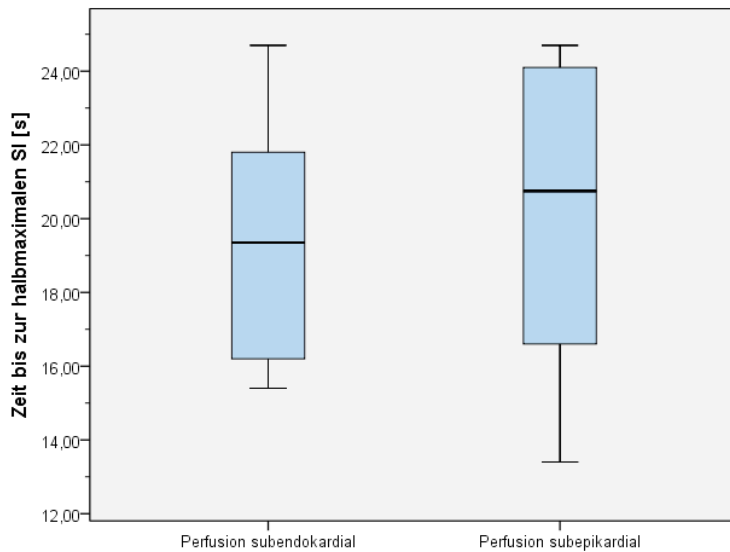


Abbildung 53: Boxplot, Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen SI der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards (S1 - S4), Vergleich der subendokardialen und subepikardialen Myokardperfusion bei zehn Patienten mit immunhistologischem Nachweis einer myokardialen Inflammation.

T0-Signalintensität [au], subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion

Die T0-Signalintensität zeigte bei der subendokardialen und subepikardialen Perfusion keine statistisch signifikanten Unterschiede (p jeweils $> 0,05$, Tabelle 59, Abbildung 54), aber eine Tendenz zu höheren Werten subepikardial in den Medianen (Ausnahme septales Myokardsegment S4).

Ergebnisse

Tabelle 59: T0-Signalintensität [au] (T0-SI), subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion.

		Myokardperfusion	
		subendokardial (n = 10)	subepikardial (n = 10)
T0-SI [au]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	99,27	99,19
	Standardabweichung	4,05	4,53
	Median	97,95	98,3
	Signifikanz	p = 0,796	
T0-SI [au]- anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	98,28	99,17
	Standardabweichung	1,86	2,56
	Median	98,1	99,4
	Signifikanz	p = 0,353	
T0-SI [au]- laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	99,5	98,99
	Standardabweichung	4,14	4,51
	Median	98,55	98,75
	Signifikanz	p = 0,853	
T0-SI [au]- posteriores Myokardsegment (S3)	Mittelwert	99,59	98,72
	Standardabweichung	6,67	6,34
	Median	97,85	98,45
	Signifikanz	p = 0,912	
T0-SI [au]- septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	99,67	99,88
	Standardabweichung	5,51	7,04
	Median	99,00	97,3
	Signifikanz	p = 0,684	

Vergleich subendokardiale und subepikardiale LV-Myokardperfusion (S1-S4)

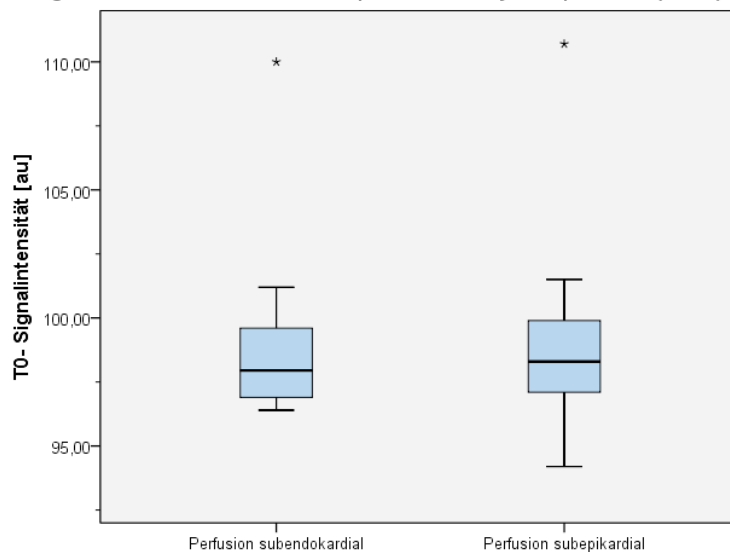


Abbildung 54: Boxplot, T0-Signalintensität des gesamten LV-Myokards (S1 - S4), Vergleich der subendokardialen und subepikardialen Myokardperfusion bei zehn Patienten mit immunhistologischem Nachweis einer myokardialen Inflammation.

Ergebnisse

Basissignalintensität [au], subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion

Die Basissignalintensität zeigte bei der subendokardialen und subepikardialen Perfusion keine statistisch signifikanten Unterschiede (p jeweils $> 0,05$, Tabelle 60).

Tabelle 60: Basissignalintensität [au] (BSI = Baseline Signal Intensity), subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion

		Myokardperfusion	
		subendokardial (n = 10)	subepikardial (n = 10)
BSI [au]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	156,03	154,05
	Standardabweichung	40,03	38,21
	Median	153,45	151,45
	Signifikanz	$p = 0,912$	
BSI [au]- anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	181,76	189,72
	Standardabweichung	45,89	49,25
	Median	183,2	187,45
	Signifikanz	$p = 0,579$	
BSI [au]- laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	150,13	149,89
	Standardabweichung	34,58	36,38
	Median	154,3	146,7
	Signifikanz	$p = 0,912$	
BSI [au]- posteriore Myokardsegment (S3)	Mittelwert	128,23	116,32
	Standardabweichung	37,27	30,21
	Median	116,95	105,3
	Signifikanz	$p = 0,393$	
BSI [au]- septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	164,02	160,2
	Standardabweichung	51,99	50,03
	Median	151,10	148,95
	Signifikanz	$p = 0,853$	

Relativer Anstieg [%], subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion

Statistisch signifikante Unterschiede bei dem Parameter "relativer Anstieg" konnten bei der subendokardialen und subepikardialen Myokardperfusionanalyse nicht nachgewiesen werden (p jeweils $> 0,05$, Tabelle 61, Abbildung 55), aber es zeigte sich eine Tendenz zu einer reduzierten Perfusion subepikardial im Median bei Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4).

Ergebnisse

Tabelle 61: Relativer Anstieg [%] (RU = Relative Upslope) der SI-Zeit-Kurve, subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion.

		Myokardperfusion	
		subendokardial (n = 10)	subepikardial (n = 10)
RU [%]- LV-Myokard (S1 - S4)	Mittelwert	19,54	19,41
	Standardabweichung	6,27	5,69
	Median	19,15	16,90
	Signifikanz	p = 0,971	
RU [%]- anteriores Myokardsegment (S1)	Mittelwert	19,88	19,21
	Standardabweichung	8,84	7,61
	Median	17,0	17,45
	Signifikanz	p = 1,0	
RU [%]- laterales Myokardsegment (S2)	Mittelwert	19,7	18,73
	Standardabweichung	8,08	6,68
	Median	17,95	16,35
	Signifikanz	p = 0,853	
RU [%]- posteriores Myokardsegment (S3)	Mittelwert	19,15	19,78
	Standardabweichung	5,82	4,97
	Median	19,3	17,6
	Signifikanz	p = 1,0	
RU [%]- septales Myokardsegment (S4)	Mittelwert	19,51	19,89
	Standardabweichung	6,78	7,13
	Median	21,85	19,25
	Signifikanz	p = 0,912	

Vergleich subendokardiale und subepikardiale LV-Myokardperfusion (S1-S4)

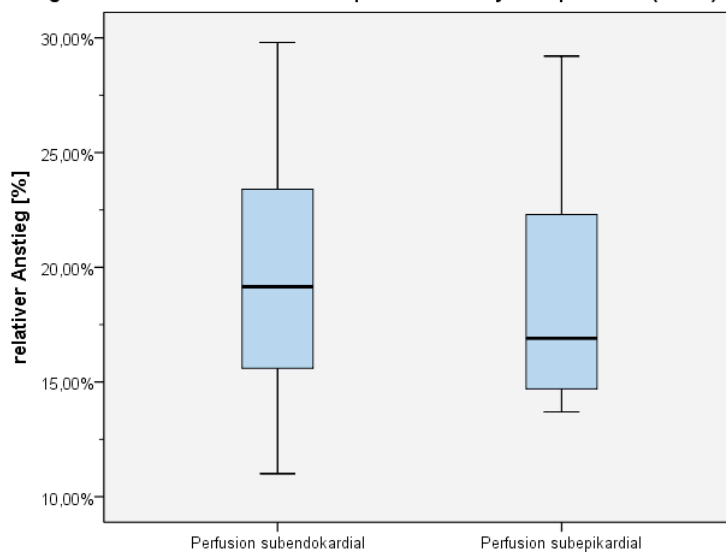


Abbildung 55: Boxplot, relativer Anstieg der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards (S1 - S4), Vergleich der subendokardialen und subepikardialen Myokardperfusion bei zehn Patienten mit immunhistologischem Nachweis einer myokardialen Inflammation.

3.2.8 Subanalyse - Vergleich der Perfusion zwischen Patienten mit und ohne Erhöhung des globalen relativen Enhancement

In der Myokarditisgruppe (positiver immunhistologischer Inflammationsnachweis) wurde in einer Subanalyse die Myokardperfusion zwischen Patienten verglichen, die ein erhöhtes globales relatives Enhancement ($\text{gRE} \geq 4$, $n = 19$) und kein erhöhtes gRE aufwiesen ($\text{gRE} < 4$, $n = 15$). Patienten mit einem erhöhten gRE zeigten im Vergleich zu Patienten mit einem nicht erhöhten gRE signifikant kürzere Zeiten bis zum maximalen Anstieg der SI-Zeit-Kurve für das gesamte LV-Myokard (MD = 15,27 vs. 20,31 s, $p = 0,024$, Abbildung 56) und für das septale Myokardsegment (MD = 15,99 vs. 20,88 s, $p = 0,039$). Bei den übrigen Perfusionsparametern zeigten sich zwischen Patienten mit und ohne Erhöhung des gRE keine signifikanten Unterschiede (p jeweils $> 0,05$). Die Amplitude war bei Patienten mit erhöhtem gRE im Vergleich zu Patienten ohne erhöhtes gRE in allen Myokardsegmenten, bis auf das laterale Segment, leicht, aber nicht signifikant erhöht (gesamtes LV-Myokard MD = 47,35 vs. 44,09 au, $p > 0,05$).

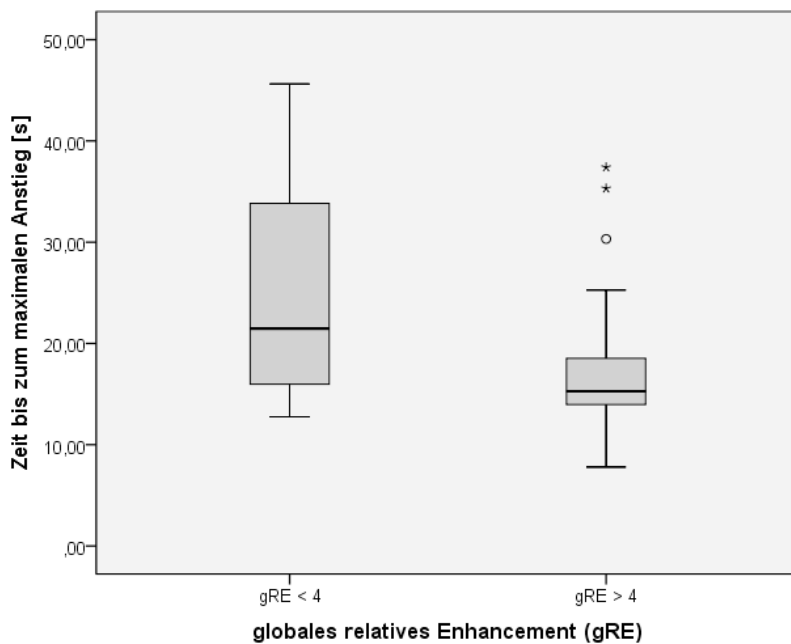


Abbildung 56: Boxplot, Zeit bis zum maximalen Anstieg der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards, Vergleich zwischen Patienten mit erhöhtem und normalem gRE.

4 Diskussion

4.1 Endomyokardbiopsie

Die Endomyokardbiopsie gilt als Goldstandard in der Diagnostik der Myokarditis, jedoch kann es durch den „sampling error“ zu falsch-negativen Ergebnissen kommen (38). Eine negative Myokardbiopsie schließt eine Myokarditis somit auch nicht vollständig aus. In diesem Patientenkollektiv wurde bei allen Patienten eine Endomyokardbiopsie durchgeführt. Bei 39 der 53 Patienten konnte die Diagnose einer Myokarditis immunhistologisch gesichert werden. Virusgenome in den Endomyokardbiopsien konnten sowohl bei Patienten mit myokardialer Inflammation, als auch in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden, wobei der Virusnachweis in der Kontrollgruppe prozentual häufiger war (59 % vs. 64,3 %), jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Parvovirus B19 war der häufigste Erreger, der in den Biopsien nachgewiesen wurde. Eine Doppelinfektion mit Parvovirus B19 und Humanem Herpesvirus Typ 6 trat in diesem Patientenkollektiv selten auf und konnte nur bei vier Patienten nachgewiesen werden. Eine Infektion mit anderen viralen Erregern konnte bei keinem Patienten in dieser Arbeit nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich teilweise mit den Ergebnissen früherer Arbeiten. Kühl et al. veröffentlichten 2005 eine Studie, in der sie bei Patienten mit Verdacht auf eine inflammatorisch bedingte Herzkrankheit Endomyokardbiopsien durchführten und in diesen am häufigsten das Genom des Parvovirus B19 nachgewiesen werden konnte (41). Nielsen et al. (84) untersuchten in einer Autopsiestudie Myokardbiopsien von verstorbenen Myokarditispatienten und verglichen diese mit Biopsien von verstorbenen, zuvor Herzgesunden Patienten und wiesen in der Kontrollgruppe bei mehr Patienten Parvovirus B19 in den Biopsien nach als bei den verstorbenen Myokarditispatienten. Sie werteten die Ergebnisse als eine persistierende Parvovirus B19-Infektion ohne oder mit einer geringen Assoziation zu einer myokardialen Inflammation (84). Eine hohe Prävalenz von Parvovirus B19 im Myokard zeigte sich in einer weiteren Autopsiestudie (85) bei verstorbenen Patienten, bei denen die Todesursache unklar war. Die Autoren sahen keinen Beweis für einen PVB19-Nachweis und einer damit assoziierten Herzkrankheit (85). Der zweithäufigste Erreger in den Endomyokardbiopsien im Patientenkollektiv dieser Arbeit war, wie bereits oben beschrieben, das HHV-6. Eine Mehrfachinfektion des Myokards trat in diesem Patientenkollektiv selten auf. Kühl et al. (83) kamen in einer weiteren Studie zu ähnlichen Ergebnissen. Auch in ihrer Studie war

eine Mehrfachinfektion des Myokards selten. Einen Unterschied zwischen Virus-positiven und Virus-negativen Patienten bezüglich der Infiltration von entzündlichen Zellen im Myokard konnten sie nicht feststellen (83).

Eine Endomyokardbiopsie kann wichtige Hinweise bezüglich der Genese der Myokarditis geben. Sie wird bei Verdacht auf eine Myokarditis empfohlen (33). Die Kenntnis der Genese der Myokarditis ist für die Therapieentscheidung von großer Bedeutung.

4.2 LV-Funktionsparameter und Muskelmasse

In dieser Arbeit zeigten sich zwischen Patienten mit immunhistologisch gesicherter Myokarditis und der Kontrollgruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede in den LV-Funktionsparametern und der Muskelmasse. Die Werte für das LV-EDV, LV-ESV und LV-Schlagvolumen waren in der Myokarditisgruppe zwar höher, jedoch waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant. Die LV-EF war im gesamten Patientenkollektiv im Vergleich zu Normalwerten leicht eingeschränkt (86). In der Patientengruppe ohne myokardiale Inflammation war sie etwas niedriger als in der Myokarditisgruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Myokarditis führt in ca. 21 % der Fälle zu einer dilatativen Kardiomyopathie und damit zu einer eingeschränkten LV-EF (15). Für die Myokarditisgruppe in dieser Arbeit konnte eine gehäufte signifikante schwere LV-Dysfunktion im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht gezeigt werden. Bei Patienten mit Myokarditis und LV-Dysfunktion können die Parameter für das LV-EDV und LV-ESV erhöht und im Verlauf durch eine Herzinsuffizienztherapie und Abschwächung der myokardialen Inflammation rückläufig sein (87). In dieser Arbeit wurden Patienten mit Verdacht auf einen chronischen Verlauf der Myokarditis untersucht, bei denen der Inflamationsprozess im Myokard vermutlich schwächer ausgeprägt war und eine Herzinsuffizienztherapie bei LV-Dysfunktion vermutlich bereits zum MRT-Untersuchungszeitpunkt bestand. Gutberlet et al. untersuchten in einer Studie Patienten mit chronischer Myokarditis, bei denen sie eine kardiale Magnetresonanztomographie und eine Endomyokardbiopsie durchführten und konnten auch in ihrem Patientenkollektiv bei der Mehrheit ihrer Patienten keine schwer eingeschränkte LV-EF feststellen (58).

In dieser Arbeit zeigten Patienten mit immunhistologischem myokardialen Inflammationsnachweis im Vergleich zur Patientengruppe mit negativer Immunhistologie eine geringere linksventrikuläre Muskelmasse. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Eine Myokarditis kann zu einer Zunahme der Wanddicke im Rahmen eines myokardialen Ödems führen (30, 88). Somit wäre eine erhöhte Muskelmasse bei Patienten mit Myokarditis zu erwarten. Zagrosek et al. konnten anhand der Magnetresonanztomographie und SSFP-Sequenzen zeigen, dass die Muskelmasse mit einem myokardialen Ödem korreliert und in der Heilungsphase der Myokarditis durch Abnahme des myokardialen Ödems rückläufig ist (89). Im Patientenkollektiv dieser Arbeit lag der relative Wassergehalt, der auf ein myokardiales Ödem hinweist, in beiden Patientengruppen durchschnittlich im Normbereich ($< 2,0$). Ein statistisch signifikanter Unterschied im relativen Wassergehalt zwischen beiden Patientengruppen bestand nicht. Somit war kein ausgeprägtes myokardiales Ödem in diesem Patientenkollektiv nachweisbar, was die fehlende erhöhte Muskelmasse bei Myokarditispatienten erklären würde.

4.3 Globales relatives Enhancement

Das globale relative Enhancement zeigte in diesem Patientenkollektiv statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit immunhistologischem Myokarditismachweis und der Patientengruppe mit immunhistologischem Normalbefund (MD = 4,1 vs. 2,9). In der Myokarditisgruppe war das gRE erwartungsgemäß mit einem durchschnittlichen Wert > 4 pathologisch erhöht, wohingegen alle für diesen Parameter einbezogenen Patienten mit einer unauffälligen Immunhistologie Normwerte für das gRE (< 4) aufwiesen. Eine erhöhte myokardiale Signalintensität nach Kontrastmittelgabe („Early Enhancement“) in T1-gewichteten MRT-Bildern bei Patienten mit Myokarditis wurde bereits in mehreren Studien beschrieben (55-58). In der Studie von Friedrich et al. war das globale relative Enhancement besonders in der frühen Phase der akuten Myokarditis, innerhalb der ersten 14 Tage nach Auftreten der Symptome, erhöht (55). Verglichen mit den Studien von Abdel-Aty et al. (57) und Friedrich et al. (55), fielen die Werte für das gRE bei Patienten mit myokardialer Inflammation in der Immunhistologie in dieser Arbeit trotz pathologischer Werte etwas niedriger aus (Abdel-Aty et al. $6,8 \pm 4,0$; Friedrich et al. $4,8 \pm 0,3$). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass

im Gegensatz zu diesen Studien, in denen Patienten mit akuter Myokarditis eingeschlossen wurden, in dieser Arbeit Patienten mit Verdacht auf eine chronische Myokarditis untersucht wurden, bei denen der Krankheitsverlauf prolongiert war. Eine schwächere Ausprägung der myokardialen Inflammation in diesem Patientenkollektiv könnte die niedrigen Werte für das gRE erklären. Friedrich et al. zeigten bereits, dass das globale relative Enhancement bei Patienten mit akuter Myokarditis, besonders im Frühstadium der Erkrankung, erhöht war und im Verlauf der Erkrankung die Werte für das gRE rückläufig waren (55). Gutberlet et al. (58), die in ihrer Arbeit das gRE bei Patienten mit Verdacht auf eine chronische Myokarditis untersucht haben, konnten ebenfalls pathologisch erhöhte Werte für das gRE nachweisen, die verglichen mit den Arbeiten von Friedrich et al. (55) und Abdel-Aty et al. (57) niedriger ausfielen.

Das erhöhte globale relative Enhancement wird auf eine Hyperämie des Myokards und auf Zellschäden im Rahmen des myokardialen Entzündungsprozesses zurückgeführt (55). Vergleiche der in dieser Arbeit untersuchten Perfusionsparameter mit der Ausprägung des gRE bestätigten zwar, in der Gruppe mit pathologischem gRE bezüglich einer tendenziell höheren Amplitude und kürzeren Zeit bis zum maximalen Anstieg der SI-Kurve, diese Hypothese, jedoch ohne statistische Signifikanz. Weitere Perfusionsparameter zeigten keine relevanten, diese Hypothese stützenden Unterschiede.

4.4 Relativer Wassergehalt

Ein erhöhter Wert für den relativen Wassergehalt kann, wie bereits beschrieben, auf ein myokardiales Ödem im Rahmen einer Myokarditis hindeuten. In dieser Arbeit zeigten nur 39,5 % der Patienten mit immunhistologisch nachgewiesener Myokarditis einen erhöhten Wassergehalt bei einem cut-off-Wert von $\geq 2,0$. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit immunhistologisch nachgewiesener Myokarditis und der Kontrollgruppe konnte in dieser Arbeit nicht gezeigt werden. Abdel Aty et al. zeigten, wie bereits beschrieben, für diesen Parameter im Vergleich zum gRE und LE bei Patienten mit akuter Myokarditis die höchste Sensitivität und diagnostische Genauigkeit (57). Gutberlet et al. untersuchten ebenfalls Patienten mit Verdacht auf eine chronische Myokarditis und konnten bei 86 % der Patienten, die einen erhöhten relativen Wassergehalt zeigten, in der EMB eine positive Inflammation nachweisen (58).

Im Patientenkollektiv dieser Arbeit konnte der relative Wassergehalt als sensitiver Parameter für die Detektion einer myokardialen Inflammation, bei Patienten mit immunhistologisch gesicherter Myokarditis, nicht bestätigt werden. Möglicherweise ist der relative Wassergehalt in diesem Patientenkollektiv deshalb nicht signifikant erhöht, weil die Ausprägung der myokardialen Inflammation schwächer ausfällt. Zagrosek et al. konnten in einer Studie zeigen, dass der relative Wassergehalt vor allem in der Akutphase der Myokarditis erhöht und mit Abschwächung der Inflammation im Rahmen des Heilungsprozesses rückläufig ist (90). Der zeitliche Abstand zwischen der Endomyokardbiopsie und der kardialen Magnetresonanztomographie im untersuchten Patientenkollektiv dieser Arbeit betrug durchschnittlich zwei Monate. Eine Abschwächung der in der Immunhistologie nachgewiesenen myokardialen Inflammation zum Zeitpunkt der kardialen MRT-Untersuchung ist möglich, sodass ein myokardiales Ödem zum Untersuchungszeitpunkt nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Eine Korrelation des relativen Wassergehaltes zu den in dieser Studie evaluierten Perfusionsparametern konnte nicht ermittelt werden.

4.5 Late Enhancement

Weniger als die Hälfte der Patienten in den Patientengruppen (25 von 53 Patienten, 47,2 %) dieser Arbeit zeigte ein „Late Enhancement“ (LE). Bezüglich der Häufigkeitsverteilung des LE zwischen beiden Patientengruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. In dieser Arbeit wurde das Verteilungsmuster des LE untersucht. Die Lokalisation des LE kann Hinweise auf die Genese der Narbenentstehung im Myokard geben (61, 62). Bezüglich der Lokalisation des LE zeigte sich in dieser Arbeit ein zu erwartender Trend. In der Patientengruppe mit immunhistologisch nachgewiesener Myokarditis war das LE am häufigsten im inferolateralen und lateralen Myokardsegment lokalisiert. Das LE trat in der Myokarditisgruppe überwiegend subepikardial auf, wohingegen die Kontrollgruppe ein überwiegend intramyokardiales Verteilungsmuster zeigte. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Mahrholdt et al. (60). Sie bestimmten das LE durch eine Inversion-Recovery Gradient-Echo-Sequenz bei Myokarditispatienten und konnten zeigen, dass bei Myokarditispatienten das LE am häufigsten in der Lateralwand lokalisiert war und ein subepikardiales Verteilungsmuster zeigte (60). Zagrosek et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass das LE bei Myokarditispatienten am häufigsten im

posterolateralen Myokardsegment auftrat (90). Eine laterale und inferiore Präferenz für die Lokalisation des LE im Myokard bei Myokarditispatienten konnten auch Hunold et al. zeigen (61). Das bevorzugte subepikardiale Auftreten des LE bei myokardialer Inflammation wurde in weiteren Studien bestätigt (57, 58, 91).

Die Bestimmung des LE mit der Magnetresonanztomographie ist ein etabliertes Verfahren in der Vitalitätsdiagnostik des Myokards. Hierdurch können geschädigte, vernarbte Myokardregionen durch eine verspätete Kontrastmittelanreicherung, die zu einer erhöhten Signalintensität in der betroffenen Region führt, dargestellt werden. Durch das Verteilungsmuster des LE kann zwischen einer ischämischen und nichtischämischen Genese des LE unterschieden werden, wobei eine subepikardiale Verteilung des LE nicht typisch für eine Ischämie ist (62). Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich mit den Ergebnissen der oben genannten Studien und bestätigen, dass das LE bei der Myokarditis ein bevorzugt subepikardiales Verteilungsmuster aufweist (57, 58, 91).

4.6 Semiquantitative Analyse der Myokardperfusion

Neben anderen bildgebenden Verfahren, wie der Myokardszintigraphie, stellt die kardiale Magnetresonanztomographie ein weiteres Verfahren zur Untersuchung der Myokardperfusion dar. Im Gegensatz zu anderen Verfahren hat die MRT den Vorteil einer höheren räumlichen Auflösung und einer fehlenden Strahlenexposition für den Patienten (69). Durch Kontrastmittelgabe kann die „first-pass“ Perfusion des Myokards semiquantitativ durch die Auswertung der Signalintensität-Zeit-Kurve beurteilt werden. Hierdurch können hyper- und minderperfundierte Regionen im Myokard erfasst werden. Manning et al. konnten in einer früheren Studie zeigen, dass Perfusionsstörungen des Myokards im Rahmen einer KHK mit der Magnetresonanztomographie erfasst werden können (73). Dies wurde in weiteren Studien bestätigt (74, 75). Die diagnostische Genauigkeit der MR-Perfusionsmessung zur Evaluation von Koronarstenosen ist vergleichbar mit der SPECT (92). Bei der koronaren Herzkrankheit hat sich die Perfusionsmessung mit der MRT etabliert. Die semiquantitative Analyse der Myokardperfusion mit der MRT bei der Myokarditis ist bisher nicht ausreichend untersucht worden. Es gibt Hinweise dafür, dass es im Rahmen einer Myokarditis und Viruspersistenz zu Störungen der koronaren Mikrozirkulation bei Fehlen einer

koronaren Makroangiopathie kommen kann (78-80). In dieser Arbeit wurde die „first-pass“ Myokardperfusion semiquantitativ mit der MRT beurteilt, um herauszufinden, ob bei Myokarditispatienten Perfusionsveränderungen auftreten, die mit der MRT erfasst werden können. Mit der MRT wurde die Myokardperfusion in Ruhe bei Patienten mit Verdacht auf eine chronische Myokarditis untersucht, bei denen eine Endomyokardbiopsie durchgeführt und eine koronare Makroangiopathie invasiv ausgeschlossen wurde. Durch die Ermittlung von semiquantitativen Perfusionsparametern der Signalintensität-Zeit-Kurve wurde die Myokardperfusion des linksventrikulären Myokards (mittventrikuläre Schicht) und einzelner Myokardregionen beurteilt.

4.6.1 Betrachtung des unsegmentierten LV-Myokards

Die Ergebnisse der semiquantitativen Perfusionsanalyse in dieser Arbeit zeigen Unterschiede in der Myokardperfusion zwischen Patienten mit immunhistologischem myokardialen Inflammationsnachweis und Patienten bei denen immunhistologisch eine Myokarditis ausgeschlossen werden konnte. Mehrere Perfusionsparameter, die die Signalintensität-Zeit-Kurve beschreiben, wurden in dieser Arbeit untersucht.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass Patienten mit immunhistologisch positivem myokardialen Inflammationsnachweis im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikante höhere Werte für die Parameter T0-Signalintensität (T0-SI), Basissignalintensität (BSI) und die durchschnittliche Signalintensität (MI) zeigten. Die Myokarditisgruppe zeigte also bereits eine erhöhte Signalintensität des Myokards im Vergleich zur Kontrollgruppe nach der ersten KM-Gabe zur Bestimmung des gRE, was trotzdem als Ausdruck einer Hyperämie gewertet werden kann, auch wenn dieser Parameter nicht mit dem gRE korrelierte. Aus diesem Grunde ist zu vermuten, dass zusätzlich auch diffuse inflammatorische Veränderungen (Vergrößerung des Extrazellularraumes und Zellnekrosen), die mit visuell nicht einfach fassbaren KM-Anreicherungen einhergehen können, zu diesem Effekt mit beigetragen haben können.

Durch Ausschluss aller Segmente mit eindeutigem „Late Enhancement“ (LE) aus der Analyse in einer Subanalyse konnte allerdings ausgeschlossen werden, dass bereits

Effekte des LE durch großflächigen Zelluntergang für diese Erhöhung verantwortlich waren.

Patienten mit immunhistologisch gesicherter Myokarditis wiesen zudem statistisch signifikante erniedrigte Werte für den Perfusionsparameter Amplitude auf. Dies bedeutet, dass die maximale Signalintensitätszunahme des Myokards während der Einwaschphase des Kontrastmittels („first-pass“) in der Patientengruppe mit Myokarditis signifikant niedriger war als in der Kontrollgruppe. Bei Betrachtung des gesamten unsegmentierten Myokards (mittlere Schicht) zeigten die übrigen Perfusionsparameter der Signalintensität-Zeit-Kurve, die in dieser Arbeit untersucht wurden, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen, aber insgesamt tendenziell niedrigere Werte bzw. bei den zeitlichen Parametern eine Verzögerung der Anflutung. Auch hier konnte in einer Subanalyse (siehe Kapitel 3.2.6) ohne Segmente mit LE ausgeschlossen werden, dass dieser Effekt durch myokardiale Nekrose-, Fibrose- oder Narbenareale bedingt war.

Eine verminderte Amplitude, also eine verminderte maximale Signalintensitätszunahme im Myokard während der Kontrastmitteleinwaschungsphase bei der „first-pass“ Perfusion, deutet auf eine Minderperfusion des Myokards hin (66, 73, 93). Patienten mit myokardialer Inflammation in der EMB zeigten zudem verlängerte Zeiten bis zum Erreichen der maximalen Steigung der Signalintensität-Zeit-Kurve, jedoch war dieser Unterschied zwischen den Patientengruppen statistisch nicht signifikant.

Mehrere Studien haben bereits die Myokardperfusion bei Myokarditispatienten mit der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) untersucht und sind zu ähnlichen Ergebnissen gekommen. Sun et al. (94) untersuchten in einer Studie Kinder mit Coxsackie-assoziiertes Myokarditis und führten Perfusionsmessungen mit einer ^{99m}Tc-MIBI-SPECT durch. Bei allen 46 Patienten mit Coxsackie Myokarditis konnte eine Minderperfusion des Myokards nachgewiesen werden. Diese trat entweder in einer oder mehreren Myokardregionen auf (94). Javadi et al. untersuchten einen 25-jährigen Patienten mit klinischem Verdacht auf eine virale Myokarditis mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und konnten bei einer ^{99m}Tc-MIBI-SPECT-Analyse eine deutlich verminderte Traceraufnahme im Myokard nachweisen (95). Niederkohr et al. (96) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie führten bei einem 18-jährigen Patienten mit klinischem Myokarditisverdacht eine Tc-99m Sestamibi SPECT-Analyse durch und konnten eine reversible Hypoperfusion im mittleren inferolateralen, linksventrikulären Myokard zeigen. In dieser Myokardregion zeigte sich in einer zusätzlich durchgeführten

Magnetresonanztomographie ein „Late Enhancement“ (96). Perfusionsdefizite bei Myokarditispatienten konnten in einer weiteren szintigraphischen Studie bestätigt werden (97).

Es stellt sich die Frage, warum in dieser Arbeit Patienten mit myokardialer Inflammationsnachweis in der Immunhistologie eine Hypoperfusion des Myokards bei der semiquantitativen MR-Perfusionsanalyse zeigten, obwohl eine koronare Makroangiopathie invasiv ausgeschlossen wurde. Eine mögliche Erklärung für die Perfusionsstörung könnte eine veränderte Regulationsbreite der kardialen mikrovaskulären Strombahn im Rahmen des inflammatorischen Prozesses sein (78). Vallbracht et al. (79) untersuchten Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie, bei denen sie Endomyokardbiopsien durchführten und invasiv die endotheliale Funktion der koronaren Mikrozirkulation untersuchten. Sie konnten bei Patienten mit myokardialer Viruspräsenz und Inflammationsnachweis in der Endomyokardbiopsie eine eingeschränkte endotheliale Funktion der koronaren Mikrozirkulation nachweisen. Es wurde vermutet, dass die Dysfunktion durch zirkulierende Zytokine verursacht wird (79).

Das Parvovirus B19 infiziert Endothelzellen und kann zu einer koronaren Mikrozirkulationsstörung im Rahmen einer Myokarditis führen (81). Yilmaz et al. wiesen in ihrer Studie nach, dass eine Parvovirus B19 Infektion des Myokards mit koronaren Vasospasmen assoziiert ist (80). Die endotheliale Dysfunktion und die damit verursachte koronare Mikrozirkulationsstörung könnte eine mögliche Ursache für die mit der MRT ermittelte myokardiale Hypoperfusion bei Patienten mit Myokarditis sein.

Es sollte jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass Regionen mit LE möglicherweise die Myokardperfusion beeinflussen können. Dieser Effekt auf unsere Ergebnisse als Ursache konnte jedoch durch die Subanalyse - nur mit Segmenten ohne LE - weitgehend ausgeschlossen werden. Zudem ist zu betonen, dass die Perfusionsmessung nach einer zweiten Kontrastmittelapplikation erfolgt ist und die erste vorausgegangene Kontrastmittelapplikation möglicherweise die hier ermittelten Perfusionsergebnisse beeinflusst haben könnte. Allerdings betrifft dies sowohl die Gruppe mit, als auch ohne Inflammation in der EMB gleichermaßen, so dass die herausgearbeiteten Unterschiede möglicherweise bei einem anderen Perfusionsprotokoll ohne bereits vorausgegangene KM-Gabe noch eindeutiger ausgefallen wären. Des Weiteren konnten bereits Manning et al. in ihrer Studie an Patienten mit KHK auch bei einer zweiten Kontrastmittelgabe in minderperfundierten

Myokardarealen den Effekt einer verminderten Signalintensitätszunahme reproduzieren (73).

Zu Beginn der Perfusionsuntersuchung, vor der Anflutung der zweiten Kontrastmitteldosis, zeigten die Patienten der Myokarditisgruppe eine erhöhte Signalintensität des Myokards im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Werte für die T₀- und Basissignalintensität der Signalintensität-Zeit-Kurve waren in der Patientengruppe mit positivem myokardialen Inflammationsnachweis signifikant höher als in der Patientengruppe mit negativer Immunhistologie. Auch die durchschnittliche Signalintensität (Mean Intensity) während der „first-pass“ Perfusion war in der Myokarditisgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Alle Patienten erhielten während der gesamten MRT-Untersuchung eine doppelte Kontrastmittelapplikation (jeweils Gd-DTPA in einer Dosis von 0,1 mmol/ kg KG) im durchschnittlichen Abstand von ca. 20 Minuten. Die „first-pass“ Perfusion wurde nach der zweiten Kontrastmitteldosisapplikation erfasst. Im Myokard hatte sich somit schon nach Applikation der ersten Kontrastmitteldosis Gadolinium angereichert. Gadolinium diffundiert in den Extrazellularraum und reichert sich dort an (98). Es hat eine Halbwertszeit von ca. 90 Minuten (99). Die Signalintensität des Myokards wird durch die Ein- und Auswaschzeit des Kontrastmittels beeinflusst (100) und eine Zellschädigung kann die Ein- und Auswaschkinetik des Kontrastmittels verändern (101). Bereits wenige Minuten nach Kontrastmittelgabe ist ein Hyperenhancement des Myokards nach Kontrastmittelinjektion nachweisbar (100). Ein frühes Kontrastmittelenhancement im Myokard bei Patienten mit Myokarditis wurde beschrieben (55, 57, 58). Der Inflammationsprozess führt somit zu einer erhöhten Kontrastmittelanreicherung im Myokard, weshalb die Ausgangssignalintensität (T₀- und Basissignalintensität) in der Myokarditisgruppe höher ist als in der Kontrollgruppe. Durch das zuvor verabreichte Kontrastmittel kommt es generell zur Verkürzung der T₁-Relaxationszeiten und dadurch zu einem Signalintensitätsanstieg im Myokard. Aufgrund des kurzen zeitlichen Abstands zwischen den Kontrastmittelinjektionen ist eine vollständige Auswaschung des Kontrastmittels aus dem Myokard (nach erster Kontrastmittelapplikation) zum Zeitpunkt der „first-pass“ Perfusion (zweite Kontrastmittelgabe) nicht zu erwarten. Auch nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE war die basale Signalintensität erhöht. Ein Mindestmaß an Myokardschädigung ist notwendig, damit ein LE mit der MRT erfasst werden kann (102). Somit können auch geringe Myokardschädigungen ohne das ein LE

auftritt, wie bei der Myokarditis, zu einer Erhöhung der Signalintensität im Myokard nach erster Kontrastmittelgabe führen, was eine mögliche Erklärung für die erhöhte T0- und Basissignalintensität im Myokard bei Patienten mit Myokarditis wäre.

Patienten mit immunhistologischem myokardialen Inflammationsnachweis zeigten in dieser Arbeit im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante erhöhte Werte für das globale relative Enhancement, also das sogenannte „Early Enhancement“. Da hier Patienten mit Myokarditis auch eine erhöhte T0- und Basissignalintensität zeigten, wurde das globale relative Enhancement auf eine mögliche Korrelation mit den Parametern T0- und Basissignalintensität überprüft. Eine vermutete Korrelation des globalen relativen Enhancement und des relativen Wassergehaltes mit den Perfusionsparametern T0- und Basissignalintensität konnte in dieser Arbeit jedoch nicht gezeigt werden. In der Subanalyse zeigten Patienten ohne Erhöhung des gRE statistisch signifikante verlängerte Zeiten bis zum maximalen Anstieg der SI-Zeit-Kurve. Des Weiteren zeigten diese Patienten eine leicht erniedrigte Amplitude ohne statistische Signifikanz.

4.6.2 Betrachtung der einzelnen Myokardsegmente des LV-Myokards

Die myokardiale Inflammation kann eine oder mehrere Regionen im Myokard betreffen (60, 94). Somit können Perfusionsdefizite in einer oder mehreren Myokardregionen auftreten. Um dies bei der Perfusionsanalyse genauer zu untersuchen erfolgte in dieser Arbeit eine Unterteilung des linksventrikulären Myokards in vier Segmente. Die Perfusion wurde semiquantitativ in beiden Patientengruppen in den jeweiligen Myokardsegmenten einzeln untersucht. Bei der Betrachtung der Perfusionsparameter der einzelnen Myokardregionen zwischen beiden Patientengruppen fällt auf, dass sich die größten Unterschiede bevorzugt in der lateralen, posterioren und septalen Myokardregion zeigten. Statistisch signifikant waren die Unterschiede für die Parameter Amplitude, maximale Steigung (MU), durchschnittliche Signalintensität (MI, Ausnahme laterales Myokardsegment), T0- und Basissignalintensität (T0-SI, BSI). Die Hypoperfusion des Myokards und die erhöhte Ausgangssignalintensität waren also besonders im lateralen, posterioren und septalen Myokardsegment ausgeprägt, wobei sich die größten Unterschiede zwischen den Patientengruppen in dieser Arbeit im posterioren Myokardsegment zeigten. Die Lokalisation der Perfusionsstörung im Myokard deckt sich teilweise mit der Lokalisation des „Late Enhancement“ (LE). Das LE

trat in diesem Patientenkollektiv bei Myokarditispatienten am häufigsten im inferolateralen Myokardsegment auf. Dass die Lokalisation der minderperfundierten Areale mit der Lokalisation des LE korrelieren, konnten Coolen et al. (93) durch MRT-Untersuchungen am Myokard von Mäusen nachweisen. Sie führten „first-pass“ Perfusionsanalysen bei Mäusen durch und bestimmten das LE in infarzierten Myokardregionen. Dabei stellten sie fest, dass das LE an der Myokardregion lokalisiert war, wo auch eine Minderperfusion nachgewiesen wurde (93). Mahrholdt et al. beschrieben ebenfalls ein gehäuftes Auftreten des LE in der Lateralwand des Myokards (60). Niederkoher et al. zeigten in ihrer szintigraphischen Analyse bei Myokarditispatienten eine vorwiegend inferolaterale Hypoperfusion des Myokards (96). Anders als in dieser Arbeit trat die Hypoperfusion bei Myokarditispatienten in der SPECT-Analyse von Sun et al. am häufigsten in der anterioren Myokardregion auf (94). Es ist möglich, dass die inkludierten LE-Regionen die Perfusion der betroffenen Myokardregionen beeinflussen, weshalb die unter 4.6.3 diskutierte Subgruppenanalyse durchgeführt wurde. Eine andere Erklärung könnte aber auch sein, dass es durch die oben beschriebene endotheliale Dysfunktion im Rahmen einer Myokarditis zu Störungen der koronaren Mikrozirkulation kommt und dies zu Minderperfusionsen in bestimmten Myokardarealen führt. Eine anhaltende Minderperfusion könnte zu Zellschäden und im Verlauf zu myokardialen Narbenbildungen führen. Das wäre eine potenzielle Erklärung dafür, warum das „Late Enhancement“ bevorzugt in diesen Myokardregionen auftritt. Eine Minderperfusion der subepikardialen Myokardschicht würde auch das bevorzugte subepikardiale Verteilungsmuster des LE bei Patienten mit Myokarditis erklären. Durch eine in dieser Arbeit durchgeführte Subanalyse bei zehn Patienten aus der Patientengruppe mit positivem myokardialen Inflammationsnachweis konnte jedoch keine signifikante Minderperfusion des subepikardialen Myokardabschnitts nachgewiesen werden. Es konnte aber eine Tendenz zu verschiedenen niedrigeren bzw. verlängerten Perfusionsparametern in der subepikardialen Schicht, im Vergleich zur subendokardialen Schicht, nachgewiesen werden.

4.6.3 Subgruppenanalyse

In dieser Arbeit erfolgten die Perfusionsmessungen nach der zweiten Kontrastmittelapplikation. Eine Anreicherung von Gadolinium-DTPA hatte im Myokard schon nach der ersten Kontrastmittelapplikation stattgefunden. Um den Einfluss der Regionen mit „Late Enhancement“ (LE) auf die gemessene Myokardperfusion zu untersuchen, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, bei der die Myokardsegmente, die ein „Late Enhancement“ aufwiesen, von der semiquantitativen Myokardperfluationsanalyse ausgeschlossen wurden. Nach Ausschluss der LE-Segmente zeigte sich bei Patienten mit immunhistologischem myokardialen Inflammationsnachweis weiterhin in allen Segmenten verglichen mit der Kontrollgruppe eine erniedrigte Amplitude. Ein Signifikanzniveau konnte, bei Betrachtung der einzelnen Myokardregionen, jedoch nur im posterioren Myokardsegment nachgewiesen werden. Für das septale Myokardsegment zeigte die Myokarditisgruppe signifikante verlängerte Zeiten bis zum Erreichen des maximalen Anstiegs der Signalintensität-Zeit-Kurve. Erhöhte Ausgangssignalintensitäten (T0-SI, BSI) in der Myokarditisgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe waren in der Subgruppenanalyse in allen Myokardsegmenten weiterhin nachweisbar. Eine statistische Signifikanz zeigte sich jedoch nur im posterioren und septalen Myokardsegment, wobei das Signifikanzniveau im posterioren Myokardsegment am höchsten war. Hierbei ist zu betonen, dass durch Ausschluss mehrerer Myokardsegmente mit LE in der Subgruppenanalyse eine geringere Stichprobenanzahl für die statistische Analyse, bei Betrachtung der einzelnen Myokardregionen, zur Verfügung stand und dies eine potenzielle Erklärung dafür wäre, warum in einigen Segmenten in der Subgruppenanalyse im Vergleich zur Hauptperfluationsuntersuchung kein Signifikanzniveau erreicht werden konnte. Bei Betrachtung des gesamten LV-Myokards in der Subanalyse, bei dem alle Segmente ohne LE einberechnet wurden (160 Segmente) waren die Unterschiede in den Perfusionsparametern zwischen den Gruppen noch eindeutiger und signifikanter. Die in dieser Arbeit ermittelten Perfusionsergebnisse deuten darauf hin, dass die Minderperfusion in den einzelnen Segmenten, die besonders im posterioren Myokardsegment ausgeprägt ist, unabhängig vom LE auftritt.

4.7 Limitationen

In dieser Arbeit wurden Patienten mit klinischem Verdacht auf eine chronische Myokarditis untersucht und bei allen Patienten wurde eine Endomyokardbiopsie durchgeführt. Anhand der Ergebnisse der Immunhistologie wurde die Diagnose einer Myokarditis entweder bestätigt oder widerlegt und anhand dieses Kriteriums erfolgte die Einteilung der Patienten in zwei Gruppen. Da die Myokarditis lokal oder in mehreren Myokardregionen auftreten kann (59, 60), kann es durch einen sogenannten „sampling error“ (38) zu falsch-negativen Ergebnissen in der Kontrollgruppe kommen, wenn durch die EMB mögliche betroffene inflammatorische Myokardareale nicht biopsiert werden konnten. Somit kann in dieser Arbeit nicht ausgeschlossen werden, dass in der Kontrollgruppe auch Patienten mit myokardialer Inflammation eingeschlossen wurden, bei denen aufgrund des „sampling error“ in der Endomyokardbiopsie keine Inflammation nachgewiesen werden konnte. Es ist zu betonen, dass in der Kontrollgruppe dieser Arbeit keine gesunden Probanden untersucht wurden, sondern Patienten, bei denen aufgrund kardialer Beschwerden eine Endomyokardbiopsie und eine kardiale Magnetresonanztomographie durchgeführt wurde. Somit ist es möglich, dass Patienten in der Kontrollgruppe eingeschlossen wurden, bei denen andere kardiale Erkrankungen, z.B. Kardiomyopathien vorlagen, die eventuell die Untersuchungsergebnisse beeinflusst haben könnten. Die initiale Verdachtsdiagnose einer chronischen Myokarditis im Patientenkollektiv wurde rein klinisch gestellt. Ob sich ein chronischer Verlauf der Erkrankung bestätigt hat oder ausgeschlossen werden konnte, ist aufgrund des fehlenden „Follow-up“ der Patienten nicht bekannt. Zum Untersuchungszeitpunkt wurden in dieser Arbeit auch keine Troponinspiegel erfasst. Es ist somit möglich, dass im Patientenkollektiv auch Patienten mit akuter Myokarditis eingeschlossen wurden. Der zeitliche Abstand zwischen der Endomyokardbiopsie und der kardialen Magnetresonanztomographie betrug durchschnittlich zwei Monate und war in diesem Patientenkollektiv nicht einheitlich. Die in der Endomyokardbiopsie nachgewiesene myokardiale Inflammation könnte somit zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung bereits abgeschwächt oder ausgeheilt sein. Die „first-pass“ Perfusionsmessung erfolgte in dieser Arbeit nicht während der ersten, sondern während der zweiten Kontrastmittelgabe. Die Perfusionsmessung kann durch die erste Kontrastmittelgabe und durch Anreicherung des ersten Kontrastmittels im Myokard beeinflusst worden sein. Wie sich die Perfusion ohne vorherige Kontrastmittelapplikation verhalten würde, kann in dieser Untersuchung nicht geklärt werden. Es kann jedoch vermutet werden, dass

Diskussion

die Perfusionsergebnisse ohne vorherige Kontrastmittelgabe noch eindeutiger ausgefallen wären. In dieser Arbeit wurden die Perfusionsmessungen nur an der mittventrikulären Myokardschicht in der kurzen Achse durchgeführt. Die basale oder apikale Myokardschicht, die möglicherweise von einer myokardialen Inflammation betroffen war, wurde in den Perfusionsanalysen dieser Arbeit nicht erfasst. MRT-Aufnahmen mit größeren Bildartefakten wurden in dieser Arbeit bei den Messungen nicht berücksichtigt. Kleinere Bildartefakte können aber Einfluss auf die Messergebnisse haben.

5 Zusammenfassung

Die kardiale Magnetresonanztomographie ist ein nichtinvasives Verfahren, das in der Myokarditisdiagnostik einen hohen Stellenwert hat. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wird die kardiale MRT zur Erfassung der Myokardperfusion und Detektion von Koronarstenosen bereits genutzt. Der Stellenwert der semiquantitativen myokardialen „first-pass“ Perfusionsmessung mit der kardialen MRT bei der Myokarditis ist unklar. Ziel dieser Arbeit war es durch die kardiale Magnetresonanztomographie die „first-pass“ Perfusion des Myokards bei Patienten mit Verdacht auf eine Myokarditis zu untersuchen. Es sollte die Frage geklärt werden, ob es Perfusionsveränderungen im Myokard bei Patienten mit Myokarditis gibt, die durch eine semiquantitative „first-pass“ Perfusionsmessung mit der MRT beurteilt werden können. Zur Klärung dieser Fragestellung wurden retrospektiv 53 Patienten mit Verdacht auf eine chronische Myokarditis untersucht. Bei allen 53 Patienten wurde eine Endomyokardbiopsie und eine kardiale MRT durchgeführt. Die Patienten wurden anhand der Ergebnisse der immunhistologischen Untersuchungen der EMB in zwei Patientengruppen eingeteilt. Patienten mit immunhistologischem Nachweis einer myokardialen Inflammation im Myokard bildeten die erste Gruppe (n = 39) und Patienten, bei denen eine myokardiale Inflammation immunhistologisch durch die EMB ausgeschlossen werden konnte, bildeten die zweite Patientengruppe (n = 14). Die Endomyokardbiopsien wurden auf das Vorliegen von Virusgenomen überprüft. Bei allen Patienten erfolgte eine kardiale MRT mit doppelter Kontrastmittelapplikation (Gadolinium-DTPA). Mit der kardialen MRT wurden die linksventrikulären Funktionsparameter (LV-EF, LV-EDV, LV-ESV, LV-SV), die LV-Muskelmasse und Inflammationsparameter zur Detektion einer myokardialen Inflammation (gRE, ER und LE) bestimmt. Es wurde eine semiquantitative „first-pass“ Perfusionsmessung des Myokards mit der MRT durchgeführt. Bei der semiquantitativen „first-pass“ Perfusion wurden Perfusionsparameter ermittelt, die die Signalintensität-Zeit-Kurve des Myokards während der Einwaschphase des Kontrastmittels beschreiben. Die Ergebnisse wurden zwischen den beiden Patientengruppen miteinander verglichen.

Bei 32 der 53 Patienten waren Virusgenome in den Endomyokardbiopsien nachweisbar, wobei Parvovirus B19 der häufigste Erreger war. Eine Doppelinfektion mit Parvovirus B19 und HHV-Typ 6 trat nur bei vier Patienten auf. Signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Virusinfektion zwischen den Patientengruppen zeigten sich

nicht. Bei den LV-Funktionsparametern (LV-EF, LV-EDV, LV-ESV, LV-SV) und der Muskelmasse zeigten sich zwischen den Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede. Patienten mit immunhistologischem Nachweis einer myokardialen Inflammation zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante erhöhte pathologische Werte für das globale relative Enhancement. Die Werte für den relativen Wassergehalt waren in beiden Patientengruppen nicht erhöht und im Gruppenvergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Ein LE war bei 25 Patienten nachweisbar ohne Nachweis einer statistisch signifikanten Häufigkeitsverteilung zwischen den Gruppen. Das LE zeigte in der Myokarditisgruppe eine bevorzugt inferolaterale und subepikardiale Lokalisation. Bei der „first-pass“ Perfusionsmessung zeigten Patienten mit positivem myokardialen Inflammationsnachweis im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Minderperfusion des Myokards (erniedrigte Amplitude), erhöhte Werte für die Ausgangssignalintensität vor der zweiten KM-Einwaschphase (T0- und Basissignalintensität) und erhöhte Werte für die durchschnittliche Signalintensität des Myokards (MI). Die Minderperfusion war am stärksten im lateralen und posterioren, aber auch im septalen Myokardsegment ausgeprägt. In diesen Regionen zeigte sich auch gehäuft ein LE, die Reduktion der Perfusion war aber auch noch in einer Subgruppenanalyse unter Einbeziehung nur von Segmenten ohne „Late Enhancement“ nachweisbar.

Die semiquantitative „first-pass“ Myokardperfusionsmessung ermittelt durch die MRT zeigte Unterschiede in der Myokardperfusion zwischen Patienten mit immunhistologischem myokardialen Inflammationsnachweis und Patienten mit immunhistologischem Myokarditisausschluss. Eine mögliche Erklärung könnte eine bereits diskutierte endotheliale Dysfunktion sein, die zu Veränderungen der koronaren Mikrozirkulation führt. Ob myokardiale Perfusionsparameter ermittelt durch die MRT möglicherweise für eine bessere Diagnostik einer Myokarditis auch bei akuten Myokarditiden eingesetzt werden können, müsste in weiteren Studien mit einem geeigneten Patientenkollektiv in einer prospektiven Studie, auch unter Einschluss von gesunden Probanden und „single-bolus“ Kontrastmittelgabe, untersucht werden.

Literaturverzeichnis

1. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2000;343(19):1388-98.
2. Kearney M, Cotton J, Richardson P, Shah A. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. *Postgrad Med J*. 2001;77(903):4-10.
3. Klein J, Stanek G, Bittner R, Horvat R, Holzinger C, Glogar D. Lyme borreliosis as a cause of myocarditis and heart muscle disease. *Eur Heart J*. 1991;12(suppl D):73-5.
4. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock CT, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006;114(15):1581-90.
5. Pankuweit S, Funck R, Grimm W, Maisch B. Stellenwert der Endomyokardbiopsie in der Diagnostik und Therapie entzündlicher Herzmuskelerkrankungen. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*. 2006;31(4):361-5.
6. Kuhl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14010.
7. Lv S, Rong J, Ren S, Wu M, Li M, Zhu Y, Zhang J. Epidemiology and diagnosis of viral myocarditis. *Hellenic J Cardiol*. 2013;54(5):382-91.
8. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation*. 2001;104(9):1076-82.
9. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Bohm M. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779-92.
10. Cooper LT, Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1526-38.
11. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006;113(6):876-90.
12. Dec GW, Jr., Waldman H, Southern J, Fallon JT, Hutter AM, Jr., Palacios I. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(1):85-9.

13. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, Boffa GM, Maddalena F, Chioin R, Thiene G. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart*. 2000;84(3):245-50.
14. Sarda L, Colin P, Boccara F, Daou D, Lebtahi R, Faraggi M, Nguyen C, Cohen A, Slama MS, Steg PG, Le Guludec D. Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(3):786-92.
15. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, Di Sciascio G. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*. 2001;85(5):499-504.
16. Kyto V, Sipila J, Rautava P. Rate and patient features associated with recurrence of acute myocarditis. *Eur J Intern Med*. 2014;25(10):946-50.
17. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.
18. Kuhl U, Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP. Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart*. 1996;75(3):295-300.
19. Kuhl U, Noutsias M, Seeberg B, Schannwell M, Welp LB, Schultheiss HP. Chronic inflammation in the myocardium of patients with clinically suspected dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 1994;1(1):13-25.
20. Bohm P, Scharhag J, Meyer T. Data from a nationwide registry on sports-related sudden cardiac deaths in Germany. *Eur J Prev Cardiol*. 2015.
21. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, Ramondo A, Carturan E, Iliceto S, Thiene G, Daliento L. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1326-33.
22. McCarthy RE, 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 2000;342(10):690-5.
23. Caughey RW, Humphrey JM, Thomas PE. High-degree atrioventricular block in a child with acute myocarditis. *Ochsner J*. 2014;14(2):244-7.

24. Chien SJ, Liang CD, Lin IC, Lin YJ, Huang CF. Myocarditis complicated by complete atrioventricular block: nine years' experience in a medical center. *Pediatr Neonatol*. 2008;49(6):218-22.
25. Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, Uemura A, Ohtsuki M, Kato Y, Miyagishima K, Mori N, Yoda R, Mori K, Kimura H, Yamamoto N, Hishida H. Clinical course of myocarditis through the acute, fulminant and fatal chronic stages: an autopsy case. *Circ J*. 2006;70(8):1086-90.
26. Gambetti S, Fuca G, Bressan S, Righi R, Sassone B. Focal acute myocarditis mimicking ST-elevation myocardial infarction: a case report and literature review. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014;15(11):634-7.
27. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):398-405.
28. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, Pinamonti B, Humar F, Bussani R, Silvestri F, Chersevani D, Camerini F. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J*. 1992;124(2):455-67.
29. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, Camerini F. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol*. 1988;62(4):285-91.
30. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):227-32.
31. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(5):1354-9.
32. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation*. 1997;95(1):163-8.
33. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position

- statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 48a-48d.
34. Mason JW. Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol*. 1978;41(5):887-92.
 35. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, Hill S, Mahrholdt H, Voehringer M, Schieber M, Klingel K, Kandolf R, Bohm M, Sechtem U. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*. 2010;122(9):900-9.
 36. Sakakibara S, Konno S. Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J*. 1962;3:537-43.
 37. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol*. 1987;18(6):619-24.
 38. Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc*. 1989;64(10):1235-45.
 39. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation*. 2006;113(4):593-5.
 40. Noutsias M, Pauschinger M, Schultheiss H-P, Kühl U. Advances in the immunohistological diagnosis of inflammatory cardiomyopathy. *Eur Heart J Supplements*. 2002;4(suppl I):I54-I62.
 41. Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005;112(13):1965-70.
 42. Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2003;107(22):2793-8.
 43. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation*. 2003;107(6):857-63.
 44. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1995-2002.

45. Goretzki G. Medizinische Strahlenkunde- Physikalisch-technische Grundlagen Urban & Fischer bei Elsevier, 2. Auflage; 2004:387.
46. Purcell EM, H.C. Torrey, and R.V. Pound. Resonance Absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev.* 1946;69:37-8.
47. Bloch F. Nuclear Induction. *Phys Rev.* 1946;70:460 - 74.
48. Schlemmer HP. From loadstone to magnetic resonance tomography. Historical remarks on magnetism. *Radiologe.* 2005;45(4):356-62.
49. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature.* 1973;242:190-1.
50. Kreisler P. Technical survey: from local MRI to whole-body MR using fast imaging techniques. *Radiologe.* 2004;44(9):820-5.
51. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, Goyen M, Oberhoff C, Debatin JF, Ruehm SG, Barkhausen J. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology.* 2004;233(1):139-48.
52. Goyen M, Schlemmer HP. Whole body MRI--diagnostic strategy of the future?. *Radiologe.* 2007;47(10):904-14.
53. Di Bella G, de Gregorio C, Minutoli F, Pingitore A, Coglitore S, Arrigo F, Carerj S. Early diagnosis of focal myocarditis by cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol.* 2007;117(2):280-1.
54. Matsouka H, Hamada M, Hondat T, Kawakami H, Abe M, Shigematsu Y, Sumimoto T, Hiwada K. Evaluation of acute myocarditis and pericarditis by Gd-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 1994;15(2):283-4.
55. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation.* 1998;97(18):1802-9.
56. Laissy JP, Messin B, Varenne O, lung B, Karila-Cohen D, Schouman-Claeys E, Steg PG. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest.* 2002;122(5):1638-48.
57. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, Bock P, Dietz R, Friedrich MG, Schulz-Menger J. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1815-22.
58. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, Bertram H, Denecke T, Felix R, Noutsias M, Schultheiss HP, Kuhl U. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic

- accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology*. 2008;246(2):401-9.
59. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1475-87.
 60. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*. 2004;109(10):1250-8.
 61. Hunold P, Schlosser T, Vogt FM, Eggebrecht H, Schmermund A, Bruder O, Schuler WO, Barkhausen J. Myocardial late enhancement in contrast-enhanced cardiac MRI: distinction between infarction scar and non-infarction-related disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(5):1420-6.
 62. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1461-74.
 63. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, Friedrich MG, Robson MD, Neubauer S. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:42.
 64. Radunski UK, Lund GK, Stehning C, Schnackenburg B, Bohnen S, Adam G, Blankenberg S, Muellerleile K. CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(7):667-75.
 65. Pschyrembel W. *Pschyrembel-Klinisches Wörterbuch*, 260. Auflage; de Gruyter. 2004:1389.
 66. Wintersperger BJ, Penzkofer HV, Knez A, Huber A, Kerner M, Meininger M, Knesewitsch P, Scheidler J, Haberl R, Reiser M. Myokardperfusion in Ruhe und unter Belastung. *Der Radiologe*. 2000;40(2):155-61.

67. Sogbein OO, Pelletier-Galarneau M, Schindler TH, Wei L, Wells RG, Ruddy TD. New SPECT and PET radiopharmaceuticals for imaging cardiovascular disease. *Biomed Res Int.* 2014;2014:942960.
68. Holman BL, Hill TC, Wynne J, Lovett RD, Zimmerman RE, Smith EM. Single-photon transaxial emission computed tomography of the heart in normal subjects and in patients with infarction. *J Nucl Med.* 1979;20(7):736-40.
69. Al-Saadi N, Bogaert J. Myocardial Perfusion. In: Bogaert J, editor. *Clinical Cardiac MRI: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.* 2005:143-71.
70. Atkinson DJ, Burstein D, Edelman RR. First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology.* 1990;174(3 Pt 1):757-62.
71. Nagel E, Al-Saadi N, Fleck E. Cardiovascular magnetic resonance: myocardial perfusion. *Herz.* 2000;25(4):409-16.
72. Keijer JT, van Rossum AC, van Eenige MJ, Karreman AJ, Hofman MB, Valk J, Visser CA. Semiquantitation of regional myocardial blood flow in normal human subjects by first-pass magnetic resonance imaging. *Am Heart J.* 1995;130(4):893-901.
73. Manning WJ, Atkinson DJ, Grossman W, Paulin S, Edelman RR. First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium-DTPA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(4):959-65.
74. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, Klimek W, Oswald H, Fleck E. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2000;101(12):1379-83.
75. Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, Fleck E. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation.* 2003;108(4):432-7.
76. Al-Saadi N, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, Fleck E, Nagel E. Vergleich verschiedener Parameter zur Bestimmung eines Index der myokardialen Perfusionsreserve zur Erkennung von Koronarstenosen mit kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie. *Zeitschrift für Kardiologie.* 2001;90(11):824-34.
77. Huber A, Schweyer M, Bauner K, Theisen D, Rist C, Mühling O, Näbauer M, Schönberg S, Reiser M. MRT zur Beurteilung der Myokardperfusion. *Der Radiologe.* 2007;47(4):319-24.

78. Maisch B, Funck RC, Hufnagel G, Höffken H. Myokardischämie bei inflammatorischer Kardiomyopathie und Myokarditis. *Der Internist*. 1998;39(7):704-12.
79. Vallbracht KB, Schwimmbeck PL, Kuhl U, Rauch U, Seeberg B, Schultheiss HP. Differential aspects of endothelial function of the coronary microcirculation considering myocardial virus persistence, endothelial activation, and myocardial leukocyte infiltrates. *Circulation*. 2005;111(14):1784-91.
80. Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Meinhardt G, Voehringer M, Kispert EM, Deluigi C, Baccouche H, Spodarev E, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. *Heart*. 2008;94(11):1456-63.
81. Bultmann BD, Klingel K, Sotlar K, Bock CT, Baba HA, Sauter M, Kandolf R. Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease. *Hum Pathol*. 2003;34(1):92-5.
82. Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP, Kuhl U. Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation*. 1999;99(16):2124-31.
83. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, Poller W, Kandolf R, Schultheiss HP. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005;111(7):887-93.
84. Nielsen TS, Hansen J, Nielsen LP, Baandrup UT, Banner J. The presence of enterovirus, adenovirus, and parvovirus B19 in myocardial tissue samples from autopsies: an evaluation of their frequencies in deceased individuals with myocarditis and in non-inflamed control hearts. *Forensic Sci Med Pathol*. 2014;10(3):344-50.
85. Schenk T, Enders M, Pollak S, Hahn R, Huzly D. High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. *J Clin Microbiol*. 2009;47(1):106-10.
86. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, Plein S, Tee M, Eng J, Bluemke DA. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:29.

87. Krejci J, Hude P, Poloczko H, Zampachova V, Stepanova R, Freiburger T, Nemcova E, Spinarova L. Correlations of the changes in bioptic findings with echocardiographic, clinical and laboratory parameters in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2014.
88. Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, Uemura A, Kubo N, Kimura K, Sugiura A, Itoh T, Hishida H. Transient ventricular wall thickening in acute myocarditis: a serial echocardiographic and histopathologic study. *Jpn Circ J*. 2001;65(10):863-6.
89. Zagrosek A, Wassmuth R, Abdel-Aty H, Rudolph A, Dietz R, Schulz-Menger J. Relation between myocardial edema and myocardial mass during the acute and convalescent phase of myocarditis – a CMR study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10(1):19.
90. Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boye P, Wassmuth R, Messroghli D, Utz W, Rudolph A, Bohl S, Dietz R, Schulz-Menger J. Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(2):131-8.
91. De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, Chimenti C, Belloni E, Mellone R, Canu T, Perseghin G, Gaudio C, Maseri A, Frustaci A, Del Maschio A. Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1649-54.
92. Sakuma H, Suzawa N, Ichikawa Y, Makino K, Hirano T, Kitagawa K, Takeda K. Diagnostic accuracy of stress first-pass contrast-enhanced myocardial perfusion MRI compared with stress myocardial perfusion scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(1):95-102.
93. Coolen BF, Moonen RP, Paulis LE, Geelen T, Nicolay K, Strijkers GJ. Mouse myocardial first-pass perfusion MR imaging. *Magn Reson Med*. 2010;64(6):1658-63.
94. Sun Y, Ma P, Bax JJ, Blom N, Yu Y, Wang Y, Han X, Wang Y, Van Der Wall EE. ^{99m}Tc-MIBI myocardial perfusion imaging in myocarditis. *Nucl Med Commun*. 2003;24(7):779-83.
95. Javadi H, Jallalat S, Pourbehi G, Semnani S, Mogharrabi M, Nabipour I, Ravanbod M, Amini A, Assadi M. The role of gated myocardial perfusion scintigraphy (GMPS) in myocarditis: a case report and review of the literature. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2011;14(2):112-5.

96. Niederkohr RD, Daniels C, Raman SV. Concordant findings on myocardial perfusion SPECT and cardiac magnetic resonance imaging in a patient with myocarditis. *J Nucl Cardiol*. 2008;15(3):466-8.
97. Kiratli PO, Tuncel M, Ozkutlu S, Caglar M. Gated myocardial perfusion scintigraphy in children with myocarditis: can it be considered as an indicator of clinical outcome? *Nucl Med Commun*. 2008;29(10):907-14.
98. Weinmann HJ, Laniado M, Mutzel W. Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR*. 1984;16(2):167-72.
99. Reimer P, Vosshenrich R. Kontrastmittel in der MRT. *Der Radiologe*. 2004;44(3):273-83.
100. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*. 1996;94(12):3318-26.
101. Lima JA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation*. 1995;92(5):1117-25.
102. Nassenstein K, Breuckmann F, Bucher C, Kaiser G, Konorza T, Schäfer L, Konietzka I, de Greiff A, Heusch G, Erbel R, Barkhausen J. How much myocardial damage is necessary to enable detection of focal late gadolinium enhancement at cardiac MR imaging? *Radiology*. 2008;249(3):829-35.

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: MRT-Bild des Herzens mit Early Enhancement
- Abbildung 2: T2-gewichtetes MRT-Bild des Myokards mit Ödemnachweis
- Abbildung 3: MRT-Bild des Herzens mit subepikardialem LE der Lateralwand
- Abbildung 4: Signalintensität-Zeit-Kurve des Myokards bei der Myokardperfusion
- Abbildung 5: Bild eines Magnetresonanztomographen der Firma GE Healthcare
- Abbildung 6: MRT-Kurzachsenschnitt des Herzens
- Abbildung 7: MRT-Kurzachsenschnitt des Herzens mit Konturzeichnung
- Abbildung 8: MRT-Kurzachsenschnitt des Herzens mit Segmenteinteilung
- Abbildung 9: Signalintensität-Zeit-Kurven der Myokardsegmente
- Abbildung 10: MRT-Kurzachsenschnitt des Herzens mit Konturzeichnung und schemenhafter Darstellung der subendokardialen und subepikardialen Perfusion
- Abbildung 11: Signalintensität-Zeit-Kurve und Parameter
- Abbildung 12: Kreisdiagramm, Ergebnisse der PCR [%]
- Abbildung 13: Boxplot, linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]
- Abbildung 14: Boxplot, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen [ml]
- Abbildung 15: Boxplot, linksventrikuläres endsystolisches Volumen [ml]
- Abbildung 16: Boxplot, linksventrikuläres Schlagvolumen [ml]
- Abbildung 17: Boxplot, linksventrikuläre Muskelmasse [g]
- Abbildung 18: Boxplot, globales relatives Enhancement
- Abbildung 19: Boxplot, relativer Wassergehalt
- Abbildung 20: Balkendiagramm, Verteilung des LE in der Myokarditisgruppe
- Abbildung 21: Balkendiagramm, Verteilung des LE in der Patientengruppe mit negativer Immunhistologie
- Abbildung 22: Boxplot, Amplitude [au] der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards
- Abbildung 23: Boxplot, Amplitude [au] der SI-Zeit-Kurven der LV Myokardsegmente S1 - S4
- Abbildung 24: Boxplot, relative Amplitude [%] der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards

- Abbildung 25: Boxplot, relative Amplitude [%] der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4
- Abbildung 26: Boxplot, maximaler Anstieg [au/s] der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards
- Abbildung 27: Boxplot, maximaler Anstieg [au/s] der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4
- Abbildung 28: Boxplot, Zeit bis zum maximalen Anstieg [s] der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards
- Abbildung 29: Boxplot, Zeit bis zum maximalen Anstieg [s] der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4
- Abbildung 30: Boxplot, durchschnittliche Signalintensität [au] des gesamten LV-Myokards während der first-pass Perfusion
- Abbildung 31: Boxplot, durchschnittliche Signalintensität [au] der LV-Myokardsegmente S1 - S4 während der first-pass Perfusion
- Abbildung 32: Boxplot, Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität [s] der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards
- Abbildung 33: Boxplot, Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität [s] der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4
- Abbildung 34: Boxplot, T0-Signalintensität [au] des gesamten LV-Myokards
- Abbildung 35: Streu-Punkt-Diagramm, globales relatives Enhancement und T0-Signalintensität [au]
- Abbildung 36: Streu-Punkt-Diagramm, relativer Wassergehalt und T0-Signalintensität [au]
- Abbildung 37: Boxplot, T0-Signalintensität [au] der LV-Myokardsegmente S1 - S4
- Abbildung 38: Boxplot, Basissignalintensität [au] des gesamten LV-Myokards
- Abbildung 39: Streu-Punkt-Diagramm, globales relatives Enhancement und Basissignalintensität [au]
- Abbildung 40: Streu-Punkt-Diagramm, relativer Wassergehalt und Basissignalintensität [au]
- Abbildung 41: Boxplot, Basissignalintensität [au] der LV-Myokardsegmente S1 - S4

- Abbildung 42: Boxplot, relativer Anstieg [%] der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards
- Abbildung 43: Boxplot, relativer Anstieg [%] der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4
- Abbildung 44: Boxplot, Amplitude der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards (S1 - S4) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE
- Abbildung 45: Boxplot, relative Amplitude der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards (S1 - S4) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE
- Abbildung 46: Boxplot, maximaler Anstieg der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards (S1 - S4) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE
- Abbildung 47: Boxplot, durchschnittliche Signalintensität des gesamten LV-Myokards (S1 - S4) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE
- Abbildung 48: Boxplot, T0-Signalintensität des gesamten LV-Myokards (S1 - S4) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE
- Abbildung 49: Boxplot, Basissignalintensität des gesamten LV-Myokards (S1 - S4) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE
- Abbildung 50: Bull's eye view, Kurzachsenschnitt des Herzens bei einem Patienten mit Myokarditis
- Abbildung 51: Boxplot, Amplitude der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards (S1 - S4), Vergleich der subendokardialen und subepikardialen Myokardperfusion
- Abbildung 52: Boxplot, relative Amplitude der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards (S1 - S4), Vergleich der subendokardialen und subepikardialen Myokardperfusion
- Abbildung 53: Boxplot, Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards (S1 - S4), Vergleich der subendokardialen und subepikardialen Myokardperfusion
- Abbildung 54: Boxplot, T0-Signalintensität des gesamten LV-Myokards (S1 - S4), Vergleich der subendokardialen und subepikardialen Myokardperfusion
- Abbildung 55: Boxplot, relativer Anstieg der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards (S1 - S4), Vergleich der subendokardialen und subepikardialen Myokardperfusion

Abbildung 56: Boxplot, Zeit bis zum maximalen Anstieg der SI-Zeit-Kurve des gesamten LV-Myokards, Vergleich zwischen Patienten mit erhöhtem und normalem gRE

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Darstellung der verwendeten MRT-Sequenzen zur Bestimmung der Parameter
- Tabelle 2: STIR-Sequenz, Darstellung der Bildgebungsparameter und Werte
- Tabelle 3: Fast Spin-Echo-Sequenz (FSE), Darstellung der Bildgebungsparameter und Werte
- Tabelle 4: SSFP-Sequenz, Darstellung der Bildgebungsparameter und Werte
- Tabelle 5: Saturation Recovery GRE/EPI Hybrid-Sequenz, Darstellung der Bildgebungsparameter und Werte
- Tabelle 6: IR-GRE-Sequenz, Darstellung der Bildgebungsparameter und Werte
- Tabelle 7: Ergebnisse der Immunhistologie
- Tabelle 8: Ergebnisse der PCR
- Tabelle 9: LV-Ejektionsfraktion, Ergebnisse
- Tabelle 10: LV-Funktionsparameter und LV-Muskelmasse, Ergebnisse
- Tabelle 11: Globales relatives Enhancement, Ergebnisse
- Tabelle 12: Relativer Wassergehalt, Ergebnisse
- Tabelle 13: Late Enhancement
- Tabelle 14: Verteilung des LE auf die Myokardschichten
- Tabelle 15: Verteilung des LE auf die verschiedenen Myokardsegmente
- Tabelle 16: Amplitude [au] (AMP) der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards
- Tabelle 17: Amplitude [au] (AMP) der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4
- Tabelle 18: Relative Amplitude [%] (rAMP) der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards
- Tabelle 19: Relative Amplitude [%] (rAMP) der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4
- Tabelle 20: Maximaler Anstieg [au/s] (MU = Max Upslope) der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards
- Tabelle 21: Maximaler Anstieg [au/s] (MU = Max Upslope) der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4

- Tabelle 22: Zeit bis zum maximalen Anstieg [s] (TMU = Time to Max Upslope) der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards
- Tabelle 23: Zeit bis zum maximalen Anstieg [s] (TMU = Time to Max Upslope) der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4
- Tabelle 24: Durchschnittliche Signalintensität [au] (MI = Mean Intensity) des gesamten linksventrikulären Myokards während der first-pass Perfusion
- Tabelle 25: Durchschnittliche Signalintensität [au] (MI = Mean Intensity) der LV-Myokardsegmente S1 - S4 während der first-pass Perfusion
- Tabelle 26: Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität [s] (T50%Max = Time to 50 % Max SI) der SI-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards während der first-pass Perfusion
- Tabelle 27: Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität [s] (T50%Max = Time to 50 % Max SI) der SI-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4 während der first-pass Perfusion
- Tabelle 28: T0-Signalintensität [au] (T0-SI) des gesamten linksventrikulären Myokards
- Tabelle 29: T0-Signalintensität [au] (T0-SI) der LV-Myokardsegmente S1 - S4
- Tabelle 30: Basissignalintensität [au] (BSI = Baseline Signal Intensity) des gesamten linksventrikulären Myokards
- Tabelle 31: Basissignalintensität [au] (BSI = Baseline Signal Intensity) der LV-Myokardsegmente S1 - S4
- Tabelle 32: Relativer Anstieg [%] (RU= Relative Upslope) der SI-Zeit-Kurve des gesamten linksventrikulären Myokards
- Tabelle 33: Relativer Anstieg [%] (RU = Relative Upslope) der SI-Zeit-Kurven der LV-Myokardsegmente S1 - S4
- Tabelle 34: Amplitude [au] (AMP) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4)
- Tabelle 35: Amplitude [au] (AMP) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4
- Tabelle 36: Relative Amplitude [%] (rAMP) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4)

- Tabelle 37: Relative Amplitude [%] (rAMP) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4
- Tabelle 38: Maximaler Anstieg [au/s] (MU = Max Upslope) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4)
- Tabelle 39: Maximaler Anstieg [au/s] (MU = Max Upslope) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4
- Tabelle 40: Zeit bis zum maximalen Anstieg [s] (TMU = Time to Max Upslope) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4)
- Tabelle 41: Zeit bis zum maximalen Anstieg [s] (TMU = Time to Max Upslope) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4
- Tabelle 42: Durchschnittliche Signalintensität [au] (MI = Mean Intensity) während der first-pass Perfusion nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4)
- Tabelle 43: Durchschnittliche Signalintensität [au] (MI = Mean Intensity) während der first-pass Perfusion nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4
- Tabelle 44: Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität [s] (T50%Max = Time to 50 % Max SI) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4)
- Tabelle 45: Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität [s] (T50%Max = Time to 50 % Max SI) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4
- Tabelle 46: T0-Signalintensität [au] (T0-SI) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4)
- Tabelle 47: T0-Signalintensität [au] (T0-SI) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4

- Tabelle 48: Basissignalintensität [au] (BSI = Baseline Signal Intensity) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4)
- Tabelle 49: Basissignalintensität [au] (BSI = Baseline Signal Intensity) nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4
- Tabelle 50: Relativer Anstieg [%] (RU = Relative Upslope) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Betrachtung des gesamten LV-Myokards (S1 - S4)
- Tabelle 51: Relativer Anstieg [%] (RU = Relative Upslope) der SI-Zeit-Kurve nach Ausschluss der Myokardregionen mit LE, Einzelbetrachtung der Myokardsegmente S1 - S4
- Tabelle 52: Gesamtperfusion (Myokardsegmente S1 - S4) der einzelnen Perfusionsparameter, Vergleich Myokardsegmente ohne und mit LE.
- Tabelle 53: Amplitude [au] (AMP) der SI-Zeit-Kurve, subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion
- Tabelle 54: Relative Amplitude [%] (rAMP) der SI-Zeit-Kurve, subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion
- Tabelle 55: Maximaler Anstieg [au/s] (MU = Max Upslope) der SI-Zeit-Kurve, subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion
- Tabelle 56: Zeit bis zum maximalen Anstieg [s] (TMU = Time to Max Upslope) der SI-Zeit-Kurve, subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion
- Tabelle 57: Durchschnittliche Signalintensität [au] (MI = Mean Intensity) während der first-pass Perfusion, subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion
- Tabelle 58: Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Signalintensität [s] (T50%Max = Time to 50 % Max SI) der SI-Zeit-Kurve, subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion
- Tabelle 59: T0-Signalintensität [au] (T0-SI), subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion
- Tabelle 60: Basissignalintensität [au] (BSI = Baseline Signal Intensity), subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion
- Tabelle 61: Relativer Anstieg [%] (RU = Relative Upslope) der SI-Zeit-Kurve, subendokardiale und subepikardiale Myokardperfusion

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Matthias Gutberlet für die Überlassung des Themas und seine hilfreiche und freundliche Unterstützung bedanken. Er stand mir bei Fragen und Problemen stets zur Seite und ermöglichte mir die Vollendung dieser Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Nidal Al-Saadi, der mich bei dieser Arbeit durch sein fachliches Wissen unterstützte und mir Anregungen für die Gestaltung dieser Arbeit gab.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der Strahlenklinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum für Ihre Hilfe.

Ich möchte mich auch insbesondere bei Herrn Dr. Uwe Kühl und der kardiologischen Abteilung der Charité-Campus Benjamin Franklin für ihre Zusammenarbeit bedanken.

Herrn PD Dr. Werner Hopfenmüller danke ich für seine statistische Beratung.

Mein Dank gilt auch meinen Eltern, die mich während meines Studiums und beim Verfassen dieser Arbeit unterstützt und ermutigt haben.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ertur Esmer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Semiquantitative first-pass Myokardperfusionssmessung mit der Magnetresonanztomographie bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis" 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 Betreuer 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.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ertur Esmer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Poster

Esmer E, Al-Saadi N, Noutsias M, Kühl U, Schultheiss H.-P., Gutberlet M

Semiquantitative first-pass Myokardperfusionsmessung mit der Magnetresonanztomographie bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis (8. Deutsche Kardiagnostik-Tage 2016 in Leipzig).

Beitrag im Einzelnen:

Postererstellung, Datenerfassung, Datenauswertung, Perfusionsanalyse, statistische Auswertung.

Publikation 2:

Abstract

Esmer E, Al-Saadi N, Noutsias M, Kühl U, Schultheiss H.-P., Gutberlet M

Semiquantitative first-pass Myokardperfusionsmessung mit der Magnetresonanztomographie bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis (97. Deutscher Röntgenkongress, 04.Mai 2016 in Leipzig).

Beitrag im Einzelnen:

Kongressvortrag, Verfassen des Abstracts, Datenerfassung, Datenauswertung, Perfusionsanalyse, statistische Auswertung.

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Publikation 1:

Poster

Esmer E, Al-Saadi N, Noutsias M, Kühl U, Schultheiss H.-P., Gutberlet M

Semiquantitative first-pass Myokardperfusionsmessung mit der Magnetresonanztomographie bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis (8. Deutsche Kardiagnostik-Tage 2016 in Leipzig).

Publikation 2:

Abstract

Esmer E, Al-Saadi N, Noutsias M, Kühl U, Schultheiss H.-P., Gutberlet M

Semiquantitative first-pass Myokardperfusionsmessung mit der Magnetresonanztomographie bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis (97. Deutscher Röntgenkongress, 04.Mai 2016 in Leipzig).