

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

## DISSERTATION

# Kernspintomographische Befunde bei akuter Myokarditis und Korrelation mit klinischen und immunhistologischen Parametern

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Robert Christiani

aus Karl-Marx-Stadt

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. R. Röttgen

2. Prof. Dr. med. R.-J. Schröder

3. Priv.-Doz. Dr. med. E. Lopez Hänninen

Datum der Promotion: 03.06.2012

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	5
<b>1.1 Allgemeine Einführung</b> .....	5
<b>1.2 Symptomatik</b> .....	5
<b>1.3 Ursachen der Myokarditis</b> .....	6
<b>1.4 Bisherige und aktuelle Standarddiagnostik</b> .....	7
<b>1.5 Therapie der Myokarditis</b> .....	10
<b>1.6 Magnetresonanztomographie</b> .....	11
1.6.1 Allgemeine Erläuterung zur MRT.....	11
1.6.2 Spezielle Methoden der kardiovaskulären MRT.....	13
1.6.3 Kontrastmittel bei MRT.....	13
1.6.4 Kardiovaskuläre MRT als neues Diagnostikum.....	14
<b>1.7 Zielsetzung der Arbeit</b> .....	16
<b>2 Materialien und Methoden</b> .....	18
<b>2.1 Methodik</b> .....	18
<b>2.2 Patienten</b> .....	24
<b>2.3 Magnetresonanztomographie</b> .....	25
2.3.1 Ablauf und technische Details.....	25
2.3.2 Relatives Enhancement.....	26
2.3.3 Relativer Wassergehalt.....	28
2.3.4 Late Enhancement.....	29
<b>2.4 Statistik</b> .....	30
<b>3 Ergebnisse</b> .....	32
<b>3.1 Allgemeine statistische Auswertung</b> .....	32
<b>3.2 Relatives Enhancement</b> .....	38
<b>3.3 Relativer Wassergehalt</b> .....	43
<b>3.4 Late Enhancement</b> .....	48
<b>3.5 Ergebnisse aller drei Untersuchungsparameter</b> .....	51

<b>4 Diskussion</b> .....	57
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	70
<b>6 Literaturverzeichnis</b> .....	72
<b>7 Danksagung</b> .....	77
<b>8 Lebenslauf</b> .....	78
<b>9 Erklärung an Eides statt</b> .....	79

# **1 Einleitung**

## **1.1 Allgemeine Einführung**

Die Myokarditis ist als eine entzündliche Herzmuskelerkrankung definiert (1, 2), die sowohl die Herzmuskelzellen selbst, als auch das zugehörige Interstitium sowie die versorgenden Blutgefäße betreffen kann (3). Sie stellt eine häufige Erkrankung in jeder Altersgruppe dar. Um genaue Werte für die Prävalenz zu ermitteln, muss man verschiedene Aspekte betrachten. Bei unselektionierten Autopsiestudien wird von Zahlen zwischen 1 und 10 Prozent ausgegangen (4, 5, 6). Hingegen bei Autopsien des plötzlichen Herztodes in der Altersgruppe der jungen Erwachsenen wird heute von bis zu 21 Prozent ausgegangen (7, 8). Für diese Diskrepanz sind verschiedene Erklärungen möglich. Einerseits kann die Myokarditis asymptomatisch bzw. in einer symptomatisch schwachen Form verlaufen, sodass die Diagnose nicht, oder nur sehr selten gestellt wird. Andererseits gestaltet sich selbst bei starkem klinischem Verdacht die Diagnostik sehr schwierig, dass man nur in wenigen Fällen die gesicherte Diagnose der Myokarditis stellen kann oder gar eine Fehldiagnose hervorbringt. So ist, wenn auch nur vermutet, die tatsächliche Prävalenz der Myokarditis sogar noch höher anzusiedeln, was eventuell spätere Studien noch zeigen werden. Die resultierende Problematik besteht in den Komplikationen bzw. den Folgen, die durch das Nichterkennen dieser Erkrankung hervorgerufen werden können. An erster Stelle stehen dabei die akuten und unbedingt therapiebedürftigen Formen der Myokarditis wie z. B. die Riesenzellmyokarditis, welche zwar eher selten anzutreffen ist, jedoch eine Ein-Jahres-Sterblichkeit von 70% aufweist (9). Ein zweiter Aspekt ist der chronische Verlauf der Krankheit, der nicht selten in einer inflammatorischen dilatativen Kardiomyopathie gipfelt, die dann wiederum als Herzinsuffizienz interventionsbedürftig wird (10). Es ist einfach essentiell in Zukunft mehr Daten über die Verläufe der Erkrankung zu sammeln, um gezielte Prognosen dieser Komplikationen stellen zu können (11).

## **1.2 Symptomatik**

Wie schon erwähnt, ist die Diagnosestellung von Seiten der Symptomatik ein kompliziertes Unterfangen. Erschwerend kommt noch hinzu, dass sich diese auch atypisch oder unspezifisch darstellen können. Zu den klassischen Symptomen gehören Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit, thorakale Missempfindungen und Palpitationen (12). Ein weiteres unspezifisches, jedoch bei der Myokarditis charakteristisches Symptom,

stellt die Leistungsminderung dar. Dabei steht vor allem die Beeinträchtigung der alltäglichen Tätigkeiten, wie das Treppensteigen oder das Tragen von Einkaufstaschen im Vordergrund der Lebensqualitätseinschränkung. Es lassen sich zusätzlich vier Symptomkomplexe voneinander abgrenzen, die stellvertretend für vier Verläufe der Myokarditis anzusehen sind. Einerseits kann es bei akuten Formen zu stechenden thorakalen Schmerzen kommen, die sowohl durch Endstreckenveränderungen im EKG, als auch durch einen Herzzymanstieg begleitet werden und dadurch das Bild einer Ischämie oder eines Infarktes imitieren können (1, 13, 14). Andererseits fallen die subakuten Myokarditiden durch plötzlich aufgetretene Herzinsuffizienzen auf. Zusätzlich berichten die Patienten über kurz zuvor durchgestandene oder noch floride grippale oder gastrointestinale Infektionen, wodurch ein gewisser Zusammenhang durchaus in Betracht zu ziehen ist (15, 16). Zum dritten Symptomkomplex gehören die Patienten, welche schließlich unter einer inflammatorischen dilatativen Kardiomyopathie leiden. Im Unterschied zu den subakuten Verläufen sind bei diesen Fällen schon längere Zeit rezidivierende kardiale Dekompensationen zu beobachten (17). Schließlich gibt es noch eine Patientengruppe, die dem plötzlichen Herztod zum Opfer fällt. Sowohl ventrikuläre als auch supraventrikuläre maligne Herzrhythmusstörungen sind hier die Erstmanifestation der Myokarditis und nicht nur als Symptom, sondern gleichzeitig auch als Todesursache anzusehen (18).

### **1.3 Ursachen der Myokarditis**

In etwa 50% aller Krankheitsfälle handelt es sich bei der Myokarditis um eine Virusinfektion (3). Bis vor kurzer Zeit galten dabei die Enteroviren (19, 20) wie z. B. Coxsackie B1- B5 oder Coxsackie A gemeinsam mit den Adenoviren (21) zu den häufigsten Erregern. In den letzten Jahren werden jedoch, wahrscheinlich durch einen epidemiologischen Shift des Erregerspektrums bedingt (1), das Parvovirus B 19 und das humane Herpesvirus 6 (HHV6) in höheren Zahlen diagnostiziert (14, 16, 22, 23). Die zweiten 50% der Pathogene teilen sich Bakterien, Parasiten, Protozoen und auch nichtinfektiöses Material wie Medikamente oder Autoimmunantikörper (3). Im Spektrum der bakteriellen Erreger spielen vor allem Borrelien, Staphylokokken, Enterokokken und betahämolisierende Streptokokken eine Rolle (1, 3). Die Hauptauslöser unter den nichtinfektiösen Materialien sind Chemotherapeutika, Radiotherapien und autoimmunologische Prozesse, wobei der rheumatische Formenkreis Beachtung finden sollte (1, 3, 24, 25, 26).

#### **1.4 Bisherige und aktuelle Standarddiagnostik**

Es folgen nun einige relevante klinische Verfahren zur Diagnostizierung der Myokarditis. Die häufigste Methode um bei einem Verdacht auf akute Myokarditis eine Diagnose stellen zu können, ist das Elektrokardiogramm (EKG). Man muss jedoch die Spezifität bzw. die Aussagekraft dieser Untersuchung sehr kritisch betrachten. Eine Sinustachykardie ist im Fall dieser Erkrankung ohne Zweifel festzustellen, allerdings mit der Einschränkung, dass dieses Phänomen generell bei systemischen Entzündungen auftreten kann (27). Außerdem sind supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Blockbilder jeglicher Art und Endstreckenveränderungen bis hin zum Bild eines akuten Myokardinfarkts zu beobachten (13, 28, 29). Anhand dieser Symptome ist bereits deutlich zu sehen, dass das Spektrum dieser breit gefächert ist und mindestens ebenso wahrscheinlich für andere Erkrankungen am Herzen in Frage kommt. Außerdem schließt ein unauffälliger EKG-Befund eine Myokarditis nicht aus (1). Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass eine Differenzierung zwischen der Myokarditis und anderen Herzerkrankungen allein durch das EKG nicht möglich ist.

Ebenso wie das EKG stellt auch die Echokardiographie eine nicht invasive und überall verfügbare Methode zur Diagnostik dar. Mittels dieser Bildgebung sind vor allem die Folgeerscheinungen der Myokarditis sichtbar, welche schließlich zum Hinweis auf die Erkrankung führen. Dazu zählen unter anderem die Perikardergüsse, die Zeichen einer entzündlichen Permeabilitätsstörung sind (30). Desweiteren gehört die Dilatation des rechten und oder linken Ventrikels mit partieller oder nahezu totaler systolischer wie auch diastolischer Funktionsstörung dazu (30). Schließlich kann man, als eines der bedeutendsten Zeichen, eine ödematöse Veränderung des Myokards durch Wanddickenzunahme und Signalintensitätssteigerung in diesem Bereich identifizieren (30). Man muss aber auch in diesem Fall eine Einschränkung machen. Bei etwa 10 bis 20 Prozent aller Patienten ist eine ausreichend gute Beurteilung der Untersuchung nicht möglich, da nicht immer optimale Schallbedingungen zu erwarten sind (1).

In vielen Fällen sind die labormedizinischen Untersuchungen richtungsweisend. Bei diesem speziellen Beispiel der Myokarditis trifft dies nur bedingt zu. Da es sich um eine entzündliche Erkrankung handelt, geht man banaler Weise von einer Erhöhung der Entzündungsindikatoren, der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit sowie des C-reaktiven-Proteins aus. Die Spezifität dafür ist jedoch fast nicht vorhanden, da kleinere Infektionen ubiquitär zu vermuten sind und die Erhöhung dieser Werte bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen ebenfalls keine Aussagen zulassen.

Es konnte gezeigt werden, dass aufgrund der Myokardschädigung und der Permeabilitätssteigerung durch die Entzündungsreaktion die Troponine und die Kreatinkinase (CK), speziell die muskelspezifischen Kreatinkinase (CK-MB), ebenfalls einen Anstieg im Fall der Myokarditis verzeichnen (14, 26). Doch auch diese Laborparameter lassen eine sichere Diagnose nicht zu, da diese Konstellation auch für andere Erkrankungen am Herzen spricht. Hinzu kommt noch, dass eine Myokarditis labormedizinisch betrachtet, auch unauffällig verlaufen kann (1).

Zur heutigen klinischen Standarddiagnostik gehört zusätzlich noch die Serologie. Durch den Nachweis des Titeranstieges von virusneutralisierenden Antikörpern um den Faktor vier oder aber von IgM-Antikörpern gegen virale Antigene, kann der Beweis für kardiotope Erreger erbracht werden (1). Aber auch diese Untersuchungsmethode hat ihre Schwächen. So bleiben vor allem chronische Verläufe der Myokarditis unerkannt, da zwischen der Infektion und den Symptomen durchaus auch Monate vergehen können und damit die stattgefundenene Serokonversion nicht entdeckt wird (1). Desweiteren können hohe Durchseuchungstiter, Kreuzreaktionen und polyklonale Stimulierung des immunologischen Systems zu falschen, nicht korrekt interpretierbaren Werten führen (1).

Im Rahmen der diagnostischen Möglichkeiten, wäre noch die Koronarangiographie zu erwähnen. Routinemäßig findet dieses Verfahren bei akuten Koronarsyndromen und schweren Herzinsuffizienzen unklarer Genese Anwendung um eine ischämische Ursache auszuschließen. Auch wenn mit dieser Untersuchung die Myokarditis nicht direkt nachgewiesen werden kann, so steigert eine unauffällige Koronarangiographie die Wahrscheinlichkeit für eine Entzündung im Bereich des Myokards deutlich. Damit zählt die Koronarangiographie als klassisches Ausschlussdiagnostikum.

Zwei nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden sind die Indium-111-Antimyosinzintigraphie und die Galliumszintigraphie. Während die Antimyosinzintigraphie durch ihre Antikörperkopplung eine hohe Sensitivität von 83%, jedoch durch ubiquitäres Vorkommen nur eine Spezifität von 53% aufweist, so ist die Galliumszintigraphie nur zu 36% sensitiv für Entzündungen, aber zu 98% spezifisch für das Myokard (31, 32). Anhand dieser Daten lässt sich zeigen, dass weder das eine noch das andere Verfahren als beweisendes Diagnostikum anzusehen ist und zusätzlich die Problematik der Strahlenbelastung zu berücksichtigen ist.

Der Goldstandard und die einzige Untersuchungsmethode, die eine sichere Diagnosestellung der Myokarditis erlaubt, ist die Endomyokardbiopsie (33, 34).

Bei dieser invasiven Maßnahme werden transvenös mehrere Proben aus dem rechts- und linksventrikulären interventrikulären Septums gewonnen, um diese histologisch, immunhistologisch und molekularpathologisch aufzuarbeiten und beurteilen zu können. Im Rahmen der histologischen Begutachtung wird auf die Hämatoxylin-Eosinfärbung (HE-Färbung) und die Trichomfärbung zurückgegriffen, um lymphozytäre Infiltrationen, Nekrosen und ödematöse Spaltbildung darstellen zu können (1). Bei der immunhistologischen Untersuchung der Proben wird eine Differenzierung der lymphozytären Infiltrate mittels Antikörpernachweis angestrebt, wie z. B. anti-CD3 für T-Lymphozyten, anti-CD68 für Makrophagen, anti-CD4 für T-Helferzellen und anti-CD8 für T-Suppressorzellen, um eventuell schon erste Schlüsse der Genese ziehen zu können (1). Der molekularpathologische Ansatz dient mit Hilfe der nested-PCR (polymerase chain reaction) bzw. der nested RT-PCR (reverse transkriptase polymerase chain reaction) im Falle einer RNA-Viren Infektion, zum direkten Erregernachweis und kann bei Bedarf um eine In-situ-Hybridisierung zur Erregerlokalisierung im Gewebe erweitert werden (35). Um die histologischen Untersuchungsergebnisse besser objektivieren zu können, wurden 1986 die Dallas-Kriterien eingeführt (36). Laut dieser Klassifikation spricht man von einer aktiven oder akuten Myokarditis bei einer lymphozytären Infiltration, einer ödematösen Schwellung des Gewebes, sowie einer Nekrose bzw. Myozytolyse (36). Im Falle einer Borderline-Myokardits, sprich also ein Grenzfall zwischen tatsächlicher Entzündung oder einer Herzmuskelerkrankung anderer Genese, geht man nach diesen Kriterien von eingestreuten Lymphozyten ohne Myozytolyse aus (36). Nach Anwendung der Dallas-Kriterien folgten in den 80er Jahren und Anfang der 90er Jahre Studien zur Sensitivität mit 25 bis 40% und es ergaben sich auch nur geringe Übereinstimmungen von der Klinik und den Biopsieergebnissen (37-40). Dieses Problem ist hauptsächlich auf eine hohe Interobservervariabilität, insbesondere bei einer Borderline-Myokarditis zurückzuführen (41). Durch die aktuellen Möglichkeiten der Quantifizierung und Differenzierung von Lymphozyten kann man heute von einer deutlichen Reduktion dieser Störgröße ausgehen. Um diese Varianz zu minimieren wurde 1998 die ISFC-Klassifikation eingeführt, welche sich nicht nur auf die Histologie, sondern auch auf die Immunhistologie bezieht (3). So ist eine akute Myokarditis durch ein Infiltrat von monoklonalen Antikörpern sowie Immunglobulin- und Komplementfixation definiert (3). Von einer Borderline-Myokarditis spricht man bei 1-13 Lymphozyten pro Kubikmillimeter (3). Ein weiterer Aspekt der limitierten Sensitivität der Myokardbiopsie stellt der Sampling Error dar.

Die Wahrscheinlichkeit die gesuchte Entzündung ohne vorherige Bildgebung zu biopsieren ist natürlich eher gering, wenn man bedenkt, dass eine obengenannte Infiltration eher fokal und nicht generalisiert zu erwarten ist (42). So erbrachte eine Post-Mortem-Studie durch die einfache Biopsie bei histologisch gesicherter Myokarditis nur in 25% der Proben positive Ergebnisse. Durch zusammenfassende Analyse aller entnommenen Proben jedes Patienten konnten 79% der Fälle diagnostiziert werden, wozu im Schnitt 17,2 Proben pro Patient benötigt wurden (37). Resümierend bleibt zu sagen, dass die Myokardbiopsie das definitive Diagnoseverfahren bei einer Myokarditis ist und auch als einziger Aufschluss über Pathogenese und Prognose der Erkrankung liefern kann (1). Aber auch dieses Verfahren birgt gewisse Risiken. Man darf den Sampling Error nicht außer Acht lassen, der zu falsch-negativen Ergebnissen führt. Außerdem wird eine solche Biopsie immer unter Durchleuchtung durchgeführt, was wiederum eine nicht zu vernachlässigende Strahlungsbelastung bedeutet (1). Nicht zuletzt ist dieses Verfahren invasiv und mit einem gewissen Letalitätsrisiko von etwa 0,1% verbunden, wenn man von einer Durchführung in geeigneten Zentren ausgeht und ist somit auf eine Stufe mit einer Linksherzkatheter-Untersuchung zu stellen (43, 44).

### **1.5 Therapie der Myokarditis**

Die Therapie der Myokarditis hat die Aufgabe eventuelle bakterielle oder virale Erreger aus dem Myokard und der Zirkulation zu entfernen. Zusätzlich sollten Entzündungszellen, proinflammatorische Zytokine, Immunkomplexe und falls nachweisbar auch autoreaktive Antikörper eliminiert werden. Wie schon erwähnt, ist die Myokardbiopsie für die Therapie sehr wichtig. Bis das Ergebnis dieser Untersuchung vorliegt, steht die symptomatische Behandlung im Vordergrund. Die simpelste, aber auch wichtigste Maßnahme ist die bedingungslose Schonung und Arbeitsunfähigkeit für diesen Zeitraum. Bei einer sich entwickelnden Herzinsuffizienz ist diese sofort medikamentös mit z. B.: ACE-Hemmern, AT1-Antagonisten, Diuretika, Herzglykosiden oder Betarezeptorenblockern leitliniengetreu zu behandeln (3). Bei einer biopsisch diagnostizierten Myokarditis ohne Erregernachweis wird eine unspezifische antiinflammatorische Therapie in Form nichtsteroidaler Antiphlogistika angestrebt, empfohlen wird Colchicum oder Ibuprofen (45). Im Falle einer gesicherten autoreaktiven Herzmuskelentzündung werden verschiedene Therapiekonzepte diskutiert. Ein Ansatz sind die Immunsuppressiva so z. B.: Prednisolon, Azathoprin oder Cyclosporin A welche jedoch nach aktueller Studienlage weder Erfolg noch Schaden versprechen,

sodass man für eine klare Aussage die doppelt blinde und randomisierte ESETCID-Studie abwarten muss (45). Ein zweites Verfahren stellt die Immunadsorption dar, die mittels Plasmapherese autoreaktive Antikörper gegen kardiale Epitope aus dem Plasma filtern kann. Die tatsächliche Wirkung wurde in kleinen kontrollierten Studien bestätigt, jedoch fehlen große Fallzahlen, was dieses Verfahren auf wenige Zentren mit Erfahrung in diesem Bereich beschränkt (45). Bei diagnostizierten Myokarditiden viraler Genese wird auf die Immunmodulation mit Hilfe der intravenösen Gabe von Immunglobulinen zurückgegriffen (45). Die Immunglobuline sollen antiviral, antiinflammatorisch und inhibierend auf die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und freien Radikalen wirken (45). So konnte eine kontrollierte Studie bei gesicherten Zytomegalieviren-Myokarditiden die Eliminierung von Zytomegalieviren-DNA und Entzündungszellen aus dem Myokard, durch intravenöse Hochdosis-Immunglobulintherapie, gezeigt werden (45). Dieser Ansatz wird aktuell ebenfalls für autoimmune Myokarditiden diskutiert und untersucht. Weitere Arbeiten konnten auch gute Erfolge mit mittleren Immunglobulindosen bei Adenoviren und dem Parvovirus B19 beobachten (45). Es werden in nächster Zeit noch viele Studien auf diesem Gebiet folgen, allen voran die ESETCID-Studie, die für konkrete Zahlen sorgen wird. Kühl et al. wiesen 2003 die Wirksamkeit von Interferon-beta bei adeno- und enteroviralen Myokarditiden nach. So kam es, dass bei allen 22 Patienten der Virus, ohne Unverträglichkeiten bei der subkutanen Injektion, eliminiert werden konnte (46). Damit stellt das Interferon-beta eine weitere Therapiemöglichkeit der Myokarditis viraler Genese dar.

## **1.6 Magnetresonanztomographie**

### **1.6.1 Allgemeine Erläuterung zur MRT**

Die kernmagnetische Resonanz als Grundlage der MRT wurde von F. Bloch und E. Purcell in den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts entdeckt und 1952 mit dem Nobelpreis für Physik geehrt. Jedoch erst in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts konnte dieses Verfahren in der diagnostischen Medizin etabliert werden.

Die Bildgebung dieser Methode beruht auf dem Resonanzsignal der Wasserstoffatomkerne des menschlichen Körpers, die lediglich über ein Proton verfügen. Der Magnetresonanztomograph erzeugt ein gleichmäßiges magnetisches Feld. Die positiv geladenen Protonen des Patienten richten sich dadurch parallel zu

diesem Feld aus und rotieren mit einer Präzessionsfrequenz (Larmorfrequenz) um ihre eigene Achse.

Die Larmorfrequenz  $\omega$  ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes ( $B_0$  gemessen in Tesla), wobei das gyromagnetische Verhältnis ( $\gamma$ ) konstant ist. Dadurch ergibt sich eine Magnetisierung, die parallel zum externen Magnetfeld verläuft.

Um nun die Resonanz auszulösen bedarf es eines Hochfrequenzimpulses, der als isofrequente Radiowelle zur Larmorfrequenz appliziert wird. Die Protonen absorbieren die Energie und die Magnetisierung verändert sich in der Art, dass sie um einen definierten Winkel aus der parallelen Feldrichtung gedreht wird. So spricht man von einem  $90^\circ$ -Impuls wenn sich die Magnetisierung um  $90^\circ$  zum Hauptmagnetfeld dreht, eine sogenannte Transversalmagnetisierung entsteht.

Die anschließende Relaxationsphase, die nach Abschaltung der Energiezufuhr zur Wiederherstellung des Ausgangsenergieniveaus der Protonen führt, wird in zwei Prozesse gegliedert. Zum einen geben die Protonen ihre Energie ab und kehren entlang des Magnetfeldes an ihren energetischen Ausgangspunkt zurück, dann bezeichnet man das als Longitudinalrelaxation oder Spin-Gitter-Relaxation. Da jedes Gewebe eine bestimmte T1-Zeitkonstante besitzt, ist diese Entwicklung gewebespezifisch. Wasser ist durch eine lange und Fett durch eine kurze T1-Zeitkonstante charakterisiert, sodass diese Gewebe unterschiedlich schnell die Relaxation zum Ursprung zurück durchlaufen. Der zweite Prozess wird Spin-Spin-Relaxation genannt, steht für die Abnahme der Transversalmagnetisierung und wird durch die T2-Zeitkonstante beschrieben. Die durch die Stärke des Magnetfeldes bestimmte Präzessionsfrequenz der Protonen ist dadurch nicht immer und überall gleich groß, die Protonen dephasieren. Die resultierende Dephasierung der Transversalmagnetisierung kann mittels eines  $180^\circ$ -Impulses rephasiert werden. So entsteht ein Spin-Echo-Signal (47). Nachdem das Signal durch Magnetfeldinhomogenitäten verschwindet (T2\*-Effekt genannt), erreicht es zum Zeitpunkt des Spin-Echo (TE - Time to Echo oder Echozeit) ein Maximum (48).

Entsprechend der Folge der applizierten Hochfrequenzimpulse (Sequenz) wird das erhaltene MRT-Signal moduliert. Diese Sequenzen werden durch die TE, der Zeit zwischen  $90^\circ$ -Impuls und Spin-Echo-Signal und die TR (Repetitionszeit), die Zeit bis zur Wiederkehr des  $90^\circ$ -Impulses, bestimmt. Für die Medizin allgemein, aber speziell für die kardiale Diagnostik sind folgende drei Sequenztypen am entscheidendsten.

Bei der Gradienten-Echo-Sequenz ist der Anfangsimpuls  $< 90^\circ$ , sodass das Echo ohne zweiten  $180^\circ$ -Impuls erzeugt werden kann. In diesem Fall hängt die Wichtung des Bildes von wählbaren Parametern ab. Die sogenannte Inversion-Recovery-Sequenz ist meist durch T1-gewichtete Bilder gekennzeichnet, weil hier ein  $90^\circ$ -Impuls auf einen  $180^\circ$ -Impuls folgt. Die Spin-Echo-Sequenz ist in der Lage mittels  $90^\circ$ -Impuls, anschließendem  $180^\circ$ -Impuls und Modulation der TR- und TE-Zeiten sowohl T1, als auch T2 und T2\* gewichtete Bilder zu erzeugen (48).

### 1.6.2 Spezielle Methoden der kardiovaskulären MRT

Für eine qualitativ hochwertige Bildgebung ist das Herz aufgrund der permanenten Dynamik nicht prädestiniert, zumal eine simple temporäre Bewegungsunterbrechung mit dem Leben nicht vereinbar wäre. Hinzu kommen noch Bewegungsartefakte die durch das respiratorische System hervorgerufen werden. Mit Hilfe der folgenden Techniken ist es gelungen diese Störeffekte drastisch zu minimieren (49). Um die Dynamik des Herzens zu kompensieren wird die Impulssequenz mit dem EKG synchronisiert, dieses EKG-Trigger-Verfahren kann prospektiv oder retrospektiv durchgeführt werden. Im Fall der prospektiven Methode wird die Impulssequenz auf die R-Zacke des EKG getriggert. Das retrospektive Verfahren hat den Vorteil den ganzen Herzzyklus zu erfassen, weil keine Triggerung stattfindet, sondern das EKG parallel zu den meist Gradienten-Echo-Sequenzen läuft und im Anschluss eine Rekonstruktion zum endgültigen MRT-Bild stattfindet (50, 51).

Für die Eliminierung der respiratorischen Artefakte hat sich die simple, aber gut praktikable Methode der Atemanhaltetechnik bewährt, wobei der Patient für wenige Sekunden den Atem in Expirationslage anhält. Neuere Verfahren arbeiten mit Atemsensoren, die ebenfalls wie das EKG die Impulssequenzen triggern können.

Eine weitere Besonderheit der kardiovaskulären MRT ist die freie Wahl der Schnittführungsebenen, die es ermöglicht die unterschiedlichen Herzachsen der Patienten im Verhältnis zu den Körperachsen gut darzustellen (49).

### 1.6.3 Kontrastmittel bei der MRT

Das Kontrastmittel findet bei der MRT Anwendung, um mit Hilfe verdeutlichter Kontrastunterschiede der einzelnen Gewebe eine erhöhte Sensitivität und Spezifität bei entsprechenden Fragestellungen zu ermöglichen (52). Typischerweise finden bei der MRT paramagnetische Metallionen wie das dreiwertige Gadoliniumion ( $Gd^{3+}$ ) der

Lanthanidengruppe ihre Anwendung. Diese Substanz kann jedoch aus toxischen Gründen nur gebunden verwendet werden, sodass man durch Verbindung mit DTPA (Diäthylentriaminpentaessigsäure) ein Chelatkomplex hergestellt hat, das Gd-DTPA beispielsweise mit dem Handelsnamen Magnevist®. Dieses Kontrastmittel reichert sich schnell extravasal und extrazellulär an, kann also keine Zellmembranen überwinden. Durch das Agens werden die T1- und T2-Relaxationszeiten verkürzt, wodurch sich die Signalintensität bei T1-gewichteten Sequenzen verstärkt und bei T2-gewichteten Sequenzen reduziert. Nach einer Halbwertszeit von etwa 90 Minuten wird das Kontrastmittel streng glomerulär filtriert (53, 54). Dabei sollte man jedoch die Standarddosierung von 0,1 mmol/kg KG wenn möglich nicht überschreiten. Bei diesen geringen Mengen an Kontrastmittel konnten bei klinischen Studien weder nephrotoxische Ereignisse noch eine Verschlechterung der Nierenfunktion bei chronischer Niereninsuffizienz beobachtet werden (55). Wie bei jedem körperfremden Material können unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, dazu zählen Kälte- und Wärmereaktionen an der Injektionsstelle, Übelkeit, Erbrechen und allergische Reaktionen von der Urtikaria bis hin zum anaphylaktischen Schock. Man muss aber hervorheben, dass die Inzidenz für diese Reaktionen bei etwa 1 bis 2% liegt (56).

#### 1.6.4 Kardiovaskuläre MRT als neues Diagnostikum

Erst seit etwas mehr als zehn Jahren steht ein weiteres nicht-invasives Verfahren für die Myokarditisiagnostik zur Verfügung. Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) spielt erst seit kurzem eine Rolle auf diesem Gebiet, da sich die Technik noch in Bezug auf räumliche und zeitliche Auflösung weiterentwickeln musste, um auch kleinere Myokardschädigungen sicher darstellen zu können (57, 58). Die erste Studie auf diesem Gebiet von Friedrich et al. im Jahr 1998 wurde mittels konventioneller T1-gewichteter Spin-Echo-CMR-Technik durchgeführt und zeigte mit dem Kontrastmittel Gadolinium-DTPA bei Patienten mit Myokarditis innerhalb der ersten 14 Tage nach Beginn der Klinik diffuse Kontrastmittelanreicherungen im Bereich des Myokards, die in Verlaufsuntersuchungen deutlich rückläufig waren (59). Bei dieser Arbeit wurde das „global relative enhancement“ (relatives Enhancement), also die relative Kontrastmittelanreicherung des Myokards im Verhältnis zur Skelettmuskulatur untersucht, wobei diese im Krankheitsfall signifikant größer zu beobachten waren als bei der Kontrollgruppe (59). Friedrich et al. setzten dabei einen Grenzwert von  $\geq 4$  an, um von einem entzündlichen Geschehen auszugehen (59).

Diese erhöhte Signalintensität ist am ehesten durch eine Hyperämie, Zerstörung einzelner Zellen und Extravasation von Flüssigkeit aufgrund gesteigerter Permeabilität von Gefäßen im Entzündungsgebiet zu erklären, da sich das Kontrastmittel ausschließlich extrazellulär anreichern kann (59). Die Schlussfolgerung, ein neues diagnostisches Verfahren bei Myokarditis zu besitzen, muss aber durch die Tatsache eingeschränkt werden, dass nur bei wenigen Patienten eine bioptisch gesicherte Myokarditis bestand (59). Trotzdem zeigt dieses Verfahren aktuell die größte Spezifität bei akuter Myokarditis, wenn man Kombinationsmethoden außer Acht lässt (34). Durch neue kontrastverstärkte Gradienten-Echo-CMR-Techniken ist es deutlich besser gelungen die Kontrastmittelanreicherungen vom intakten Myokard zu unterscheiden. Marholdt et al. sprechen von einem auf 500% verbessertem Kontrast im Vergleich zu Friedrich et al. (16). So war bei dieser Studie von 2003 bei 88% der Patienten mit dringendem Verdacht auf Myokarditis, die nach klinischen Aspekten ausgewählt wurden, Kontrastmittelanreicherungen in Form des late Enhancement's sichtbar (16). Mit Hilfe dieser Technik und der guten Abgrenzbarkeit von Kontrastmittelanreicherung und gesundem Myokard lässt sich die Lokalisation der Läsion exakt feststellen. Laut Marholdt et al. sind subendokardiale Anreicherungen des Kontrastmittels am ehesten auf einen Infarkt zurückzuführen, da hierbei das Prinzip der „letzten Wiese“ den Ausschlag gibt und die Gewebeschicht mit der gefährdetsten Perfusion am stärksten betroffen ist (1, 60). Bei der Myokarditis hingegen befinden sich diese Anreicherungen subepikardial oder intramural und am häufigsten in der freien lateralen Wand des Ventrikels, wobei hier die Ursachen der Lokalisation noch unklar sind (1, 16). Außerdem zeigt sich im Fall der Myokarditis eine deutliche Tendenz zur Rückbildung des late Enhancement's im Gegensatz zu einer Anreicherung aufgrund eines Myokardinfarktes (1). Neben der Abgrenzung zum Myokardinfarkt kann man durch die genaue Darstellung eine gezielte Myokardbiopsie im Bereich der signalintensiven Areale durchführen, um in vielen Fällen eine Myokarditis mit viraler Infektion diagnostizieren zu können und den Sampling Error, der durch ungezielte Probenentnahme falsch-negative Ergebnisse liefern kann, deutlich zu reduzieren (16, 61). Wie oben beschrieben, spielt die Extravasation von Flüssigkeit im entzündeten Gewebe eine Rolle beim relativen Enhancement und führt dort zur Signalintensivierung. Daraus ist ein weiteres MRT-Verfahren entstanden, die T2-gewichtete CMR, welche auf den interstitiellen Wassergehalt optimiert ist und als „edema ratio“ (relativer Wassergehalt) bezeichnet wird, welcher das Verhältnis des Wassergehaltes zwischen

Myokard und Skelettmuskulatur darstellt, wobei Zahlenwerte von  $> 2$  für ein myokardiales Ödem sprechen und als ein Indiz für entzündliche Veränderungen angenommen werden (1, 34). Diese Methode hat laut Abdel-Aty et al. die höchste Sensitivität und liegt mit der Spezifität direkt hinter der T1-gewichteten Spin-Echo-CMR bei Betrachtung der akuten Myokarditis (34). Die aktuelle Untersuchung von Gutberlet et al. 2008 wandte alle drei beschriebenen Methoden bei chronischer Myokarditis an, die oft weder bildmorphologisch noch klinisch so fulminant erscheint wie bei einer akuten Form (62). Die Ergebnisse bestätigen die Resultate für die akute Myokarditis, so liegen die Sensitivität bei 62% und die Spezifität bei 86% im Fall des untersuchten relativen Enhancement bei T1-gewichteter Spin-Echo-CMR, für den relativen Wassergehalt durch T2-gewichteter Aufnahmen gelten eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 69% und das late Enhancement mittels kontrastverstärkter T1-gewichteter Gradienten-Echo-CMR zeigte eine Sensitivität von lediglich 27% und eine Spezifität von 80% (62). Die besten Werte konnten durch eine Kombination von T1-gewichteter Spin-Echo-CMR und T2-gewichteter CMR erreicht werden, wenn entweder der eine oder der andere Parameter Anwendung fand. In diesem Fall ergaben sich eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 63% (62). Bei dieser Studie von Abdel-Aty et al. bleibt noch zu erwähnen, dass alle erforderlichen Werte im Rahmen der akuten Myokarditis erhoben wurden und es sich bei den Untersuchungen in der Arbeit von Gutberlet et al. um chronische Myokarditiden handelte (34, 62).

In Anbetracht der deutlich eingeschränkten Aussagekraft der nicht-invasiven Myokarditisdiagnostik, stellt die CMR ein weiteres strahlungsfreies Verfahren dar, welches zur Lokalisation und Beurteilung des Ausmaßes myokardialer Schädigungen und deren Verlauf eingesetzt werden kann. Mittels Gradienten-Echo-Kontrast-CMR können exakte Myokardbiopsien durchgeführt werden, welche richtungsweisend für das Erregerspektrum und damit für die Therapie sein können.

### **1.7 Zielsetzung der Arbeit**

Wie eben beschrieben, ist eine diagnostische Unsicherheit im potentiellen Krankheitsfall der Myokarditis vorhanden und stellt in sofern ein Problem dar, dass Patienten möglichst frühzeitig eine Therapie erfahren sollten, wenn die Diagnose sicher gestellt oder sehr wahrscheinlich ist, da bei etwaigen fulminanten Verläufen die verzögert eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen eine Ausheilung der Entzündung nicht mehr bewerkstelligen können. Auf dieser Grundlage ist diese Arbeit entstanden.

Die Beobachtung umfasste die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie von klinisch verdächtigen Myokarditispatienten mit Erhebung der drei Parameter des relativen Enhancement's, des relativen Wassergehaltes und des late Enhancement's.

Was diese Arbeit von bisherigen Studien zu diesem Thema unterscheidet, ist zum einen die höhere Patientenzahl, die natürlich für eine erhöhte Repräsentativität spricht. Zudem lagen nach jeder Untersuchung im MRT die Ergebnisse der Myokardbiopsie vor, sodass zumindest größere Gewissheit über die Diagnose der Myokarditis bestand, als bei rein klinisch diagnostizierten Patienten. Zusätzlich erfolgte die Auswahl der Patienten nach klinischem Verdacht auf Myokarditis, was zum einem der alltäglichen Situation entspricht und zum anderen bedeutet, dass keine harte Kontrollgruppe ohne jegliche Symptomatik verfügbar war, sondern alle Patienten einen gewissen kardialen Krankheitswert vermuten ließen und damit die Differenzierung zwischen Entzündung des Herzens oder einer Herzerkrankung andere Genese erschwerend hinzukam, was wiederum die Aussagekraft der Ergebnisse modulieren kann.

Die Auswertung erfolgte unter der Maßgabe den oder die Parameter, einzeln oder in einer Kombination zu identifizieren, welche signifikante Korrelationen zur bioptisch gesicherten Myokarditis zeigen, aber auch einen eindeutig negativen Befund widerspiegeln können. Außerdem wurden die Größen zur Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen Vorhersagewert sowie zur Genauigkeit ermittelt um abschließend eventuell eine Aussage bezüglich des Stellenwertes der MRT-Diagnostik im Rahmen der Myokarditis treffen zu können.

Da dieses neue Verfahren der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie sich noch in der Entwicklung befindet, aber die Befundung durch den Radiologen heute täglich von anderen Fachrichtungen gefordert wird, könnten diese Ergebnisse eine nützliche Hilfe für diese Ärzte sein, anhand der verschiedenen Konstellationen der Parameter eine konkrete Aussage über den Verdacht auf eine Myokarditis zu äußern. Denn nur durch die Erleichterung der Diagnostik im Alltag und Förderung der Sicherheit auf Seiten der Ärzte, kann man dem Patienten unnötige Untersuchungen und Risiken ersparen und ihm schneller eine eventuell notwendige Therapie zukommen lassen.

## **2 Materialien und Methoden**

### **2.1 Methodik**

Diese Arbeit stellt eine retrospektive Untersuchung dar, in der die durch MRT-Bildgebung radiologisch erhobenen Befunde mit klinischen bzw. feingeweblich beurteilten Ergebnissen abgeglichen wurden um eine Aussage über die Genauigkeit des MRT als diagnostisches Verfahren im Rahmen der Myokarditis treffen zu können.

Am Campus Virchow-Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin werden die meisten dieser speziellen kardiovaskulären MRT-Untersuchungen durchgeführt, fachärztlich befundet und dokumentiert. Mittels des dort vorhandenen, computergestützten Archivs, konnten alle vom Jahr 2003 bis zum Jahr 2006 gelaufenen kardiovaskuläre Magnetresonanztomographien und deren radiologische Befunde durchgesehen werden, um die für diese Arbeit wichtigen Parameter herauszufiltern. So wurden neben Alter und Geschlecht natürlich die Werte des relativen Enhancement's, des relativen Wassergehaltes und des late Enhancement's ermittelt und zur besseren statistischen Verwertbarkeit in eine Tabelle eingepflegt.

Die zweite noch ausstehende Hälfte dieser Tabelle wurde mit den klinischen bzw. histologischen Befunden gefüllt. Da die Myokardbiopsie als Goldstandard in der Diagnostik der Myokarditis gilt, sind diese Werte als essentielle Richtgröße in der Beurteilung der MRT-Bildgebung zu sehen. Die größte Anzahl an Endomyokardbiopsien wird derzeit am Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin realisiert. Zusätzlich dazu befindet sich in diesem Haus eine Forschungsgruppe um Herrn Dr. Kühl deren Schwerpunkt im Bereich der Myokarditis liegt. Nicht zuletzt deshalb konnte man hier auf eine sehr fundierte Dokumentation der Patienten und deren Untersuchungsergebnisse zurückgreifen. Neben Parametern wie Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz (nach NYHA-Klassifikation) und der in der Biopsie detektierten Virenart, waren sowohl der histologische als auch der immunhistologische Befund von größter Wichtigkeit, da diese beiden Größen durch die Aufarbeitung nach der Biopsie den Beweis für eine persistierende Myokarditis darstellen. Wobei streng genommen die Immunhistochemie laut der neuen ISFC-Klassifikation als das ausschlaggebende Kriterium angesehen wird.

Aufgrund der Tatsache, dass die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie im Vormarsch ist und ausreichende Fallzahlen für repräsentative Studien angestrebt werden, erhalten potentielle Myokarditispatienten zumindest an der Charité sehr häufig

zusätzlich zur Standarddiagnostik, mit den in der Einleitung erwähnten Verfahren, vor allem aber der Myokardbiopsie, eine solche MRT-Bildgebung.

In dieser Arbeit wurden dann beide Teile der Tabelle, mit radiologischen und klinischen Befunden zusammengefasst, um alle Ergebnisse für einen Patienten zu vereinen. Daraus ergibt sich auch eine etwas reduzierte Patientenzahl, da nur diese aufgenommen wurden, bei denen jeweils radiologische und immunhistochemische bzw. histologische Befunde vorlagen.

Diese neu zusammengestellte Tabelle stellt den Ausgangspunkt aller statistischen Verfahren und damit auch Ergebnisse dieser Untersuchung dar. Nur dadurch kann die konkrete Fragestellung nach eventuellen Korrelationen zwischen Myokardbiopsie und MRT-Befund beantwortet werden.

m/w	Geb.	MRT-Dat	rel.E	rel.E.d	rel.W	rel.W.d	la.E	Blmm	HisB	Vir	NYHA	Rhystrg
m	06.25.1967	06.02.2003	2,5	0	2	1	0	0		14	2	0
m	08.06.1953	27.11.2003	3,9	0	1,7	0	1	1		4		
m	06.29.1945	08.06.2004	2,5	0	2,2	1	0	1	2	0	4	0
w	09.02.1969	20.10.2004	1,1	0	2,1	1	0	0		46	1	1
w	08.16.1961	08.12.2003	4,6	1	2	1	0	1		4		
m	11.04.1974	26.04.2006	4,2	1	2	1	1	1		4	2	0
w	02.05.1950	21.05.2004	8,1	1	1,8	0	0	0		46	2	1
w	06.27.1979	10.12.2003	6,1	1	1,6	0	0	1		4		
m	07.21.1964	03.09.2004	5,3	1	2,2	1	0	1		0	2	1
w	06.06.1956	22.11.2004	9,8	1	3,9	1	0	0		45		
m	01.30.1962	10.12.2003	4,1	1	1,3	0	0			4	2	
m	12.15.1982	24.03.2004	3,8	0	2,2	1	0	1		4		0
m	12.19.1948	28.07.2003	1,2	0	1,8	0	0	0		146	2	1
m	05.21.1950	09.08.2004	2	0	2	1	1	1		0		
m	05.08.1944	27.08.2004	6	1	2,2	1	0	1		14		0
m	10.20.1949	11.08.2004	6,8	1	2,2	1	0	0		4		1
m	11.27.1968	16.03.2006	9,8	1	2,1	1	1	1		4		0
w	09.27.1950	17.03.2004	4,1	1	2,1	1	2	0		0		
w	03.20.1959	23.04.2004	12	1	2	1	0	0		0		
m	07.19.1971	02.06.2004	4,3	1	2,4	1	0	1		0	2	0
w	12.26.1956	01.04.2004	4,4	1	2,3	1	1	2		4	2	
m	04.02.1955	24.11.2004	3,8	0	1,5	0	0	1		4	3	0
m	01.28.1971	09.02.2005	3,1	0	2,2	1	0	1		6	1	0
m	10.12.1950	03.03.2004	2,8	0	2,5	1	0	0	0	0		1
w	04.28.1969	28.12.2005	2,8	0	1,8	0	0	1				
m	04.23.1951	19.09.2005	8,4	1	2,2	1	0	1		4	2	1
w	01.04.1937	19.02.2004	1,9	0	1,9	0	0	0		4	2	0

m	09.10.1956	07.07.2004	1,2	0	1,6	0	0	0		0		
m	06.02.1972	10.01.2006	3,9	0	1,7	0	0	0		4	2	0
w	09.12.1963	19.11.2004	2,7	0	1,9	0	0	0		4	3	0
m	08.26.1965	17.09.2003	4,1	1	2,05	1	0	0		4	2	
m	08.25.1962	13.02.2004	4,1	1	2,1	1	1	1		0	2	0
m	05.29.1976	07.12.2005	5,3	1	1,9	0	1	1		0		0
m	03.18.1955	21.01.2004	12,6	1	1,6	0	0	1		6	2	0
m	06.20.1968	07.04.2004	3,1	0	2,3	1	0	1		24	2	0
w	10.29.1951	23.02.2004	4,4	1	3,1	1	0	2		4	2	0
m	08.28.1984	19.04.2004	9,7	1	2	1	0	1		4	2	1
m	07.22.1947	19.01.2004	6,6	1	1,9	0	1	2		0		
m	05.19.1945	27.04.2007	2,9	0	1,9	0	1	1		46	1	0
m	01.06.1982	14.05.2004	11,3	1	2	1	0	0		4	2	0
m	08.27.1940	22.10.2004	6,8	1	2	1	1	0		4	2	0
w	04.21.1956	27.10.2003	5,2	1	2	1	0	2		4	2	0
m	07.11.1956	03.07.2006	2,9	0	1,9	0	0	0		4	2	0
m	07.03.1985	07.04.2003	4,6	1	2,2	1	1	2		0	2	0
w	04.19.1940	15.12.2004	2,5	0	1,6	0	1	1		4	1	0
w	03.02.1958	23.09.2003	4,1	1	1,8	0	0	1		4	2	0
m	02.04.1964	29.09.2003	2,7	0	1,5	0	0	0		4		
w	06.20.1964	16.02.2004	8,4	1	2,8	1	0	0	0	4	2	1
w	05.15.1953	20.03.2006	4,8	1	1,6	0	0	1		0		
m	02.04.1981	04.06.2004	10	1	2,2	1	0	1		0		0
w	02.12.1942	05.04.2004	2,5	0	1,8	0	1			4	2	0
m	08.27.1982	22.09.2004	2,2	0	2,4	1	0	0		0	2	1
w	04.23.1941	17.05.2004	2,1	0	1,9	0	0	1		46	2	1
w	05.12.1969	10.09.2004	3,9	0	1,8	0	0	2	0	0	2	0
w	07.12.1956	26.10.2005	3,1	0	1,9	0	0	0		4	2	0
w	07.30.1946	23.01.2006	3,1	0	1,8	0	0	1		4	2	1
m	06.17.1964	14.03.2005			1,3	0	0	1		4		
w	04.10.1965	07.10.2005	3,5	0	2	1	0	1		4	2	
w	02.23.1956	18.02.2003	5,1	1			1	2		46	2	0
m	07.14.1947	07.12.2005	2,2	0	2,1	1	1	1	1	0	3	1
m	05.14.1966	11.10.2004	3,1	0	1,9	0	0	2		6	2	1
m	12.27.1956	14.04.2004	3,3	0	1,8	0	0	1		46		
m	10.10.1946	10.03.2006			2,16	1	0	1		14	1	1
w	03.18.1982	19.11.2004	3,3	0	2	1	1	1		6	2	0
w	09.04.1927	01.06.2004	1,3	0	1,8	0	0	0		46		
m	09.03.1964	14.06.2004	8,7	1	2,3	1	0	1		4	2	1
m	08.30.1943	19.03.2004	4,9	1	2,4	1	1	1		4		
m	04.19.2969	11.07.2006	4,4	1	2	1	1	1		0	3	1
m	02.04.1960	19.10.2004	6,1	1	2,4	1	0	1	1	4	2	0
m	06.03.1937	16.11.2004	3	0	2,2	1	1	1		4		
m	12.30.1944	07.04.2006	5,4	1	1,9	0	1	1		4	2	

w	10.31.1945	12.07.2006	3,8	0	1,6	0	1	0		4	3	0
m	04.12.1964	31.10.2005	2,8	0	1,5	0	0	0		0		0
w	07.10.1949	27.02.2006	2,8	0	1,8	0	0	1		4		
m	11.13.1930	21.06.2004	3,7	0	1,9	0	0	1	2	45		0
w	01.23.1979	18.06.2004	2,6	0	1,6	0	0	2	0	4		0
m	02.05.1976	13.01.2006	3,5	0	2,5	1	0	1		0		
m	05.28.1964	09.02.2004	0,5	0	1,9	0	0	0		0		
w	03.13.1982	13.06.2005	3,2	0	1,2	0	0	0		4	2	0
m	05.07.1950	01.11.2005	6	1	2,2	1	0	1		46	1	1
m	03.06.1950	14.06.2004	7,1	1	2,3	1	1	1		4	1	
m	02.14.1963	14.01.2005	2,6	0	1,9	0	0	1		0	1	0
m	08.23.1964	06.02.2006	3,2	0	2,7	1	0	2				
m	07.11.1947	15.11.2004	1,2	0	1,7	0	0	1		4		
m	05.29.1953	22.03.2004	4,6	1	2,3	1	1	1		4	2	0
w	08.08.1965	12.05.2006	2,7	0	1,8	0	0	1		4	2	0
m	08.28.1962	11.03.2004	4,3	1	2	1	0	1		4	2	0
m	08.09.1955	04.11.2005			1,9	0	0	1		4	2	0
w	10.11.1939	18.03.2004	3,07	0	2,21	1	0	1		0	3	1
m	06.30.1959	15.05.2003	3,9	0	1,9	0	0	0		4		
m	01.15.1959	12.11.2003	2,9	0	2,2	1	0	0		4	2	0
m	09.28.1986	22.04.2004	1,6	0	2,8	1	0	1		0	1	1
w	08.09.1971	29.09.2004	4,1	1	2,1	1	0	1		4		0
m	08.21.1967	28.03.2006	8,6	1	2	1	1	1		0	2	0
w	07.14.1957	29.06.2005	1,8	0	2,4	1	1	0		0		1
m	08.05.1980	20.09.2004	2,8	0	2,3	1	0	1		4		
w	09.07.1974	31.10.2005	3	0	2,3	1	0	1		6	1	0
m	05.27.1952	09.06.2004	1,5	0	1,8	0	0	0		0	3	0
m	12.02.1965	12.06.2006	7,4	1	2,2	1	1	1	1	0	3	1
w	03.27.1951	08.09.2004	3,5	0	1,9	0	0	1		0		
w	04.20.1959	28.01.2005	3	0	2,2	1	0	0		0		
m	10.27.1966	15.11.2006	4,8	1	1,9	0	0	1		4	2	
m	11.27.1949	16.02.2005	3,2	0	2,2	1	0	1		4		
w	06.24.1972	19.12.2005	5,2	1	1,6	0	0	1		46	2	0
m	07.12.1944	22.09.2003	1,29	0	1,83	0	0	0		4		
m	04.11.1980	11.12.2003	3,9	0	2,8	1	0	0		4	2	0
m	09.24.1956	17.06.2005	2,1	0	1,5	0	0	0		0		
w	03.13.1939	19.07.2004	8,5	1	2	1	0	2		4	3	0
m	07.10.1946	26.05.2003	4,16	1	2,3	1	0	1		1		
w	07.31.1960	10.06.2003	2,86	0	0,68	0	0	0		0		
m	10.29.1949	08.04.2004	3,5	0	2,4	1	0	1		4	2	0
w	02.16.1959	08.03.2005	2,6	0	1,9	0	0	0		46	2	0
m	10.18.1961	02.06.2006	3,7	0	1,9	0	1	1	0	4	3	0
w	03.28.1964	01.04.2004	2,7	0	1,8	0	1	0		0	2	1
m	10.03.1953	20.08.2004	3,2	0	1,8	0	0	0		46	1	0

m	12.06.1934	13.12.2004	2,3	0	2,2	1	0	1		4	3	0
m	05.23.1981	30.12.2005	4	1	1,7	0	0	1		46	2	1
m	05.26.1964	15.03.2004	5,8	1	1,9	0	1			4		0
w	06.29.1944	18.06.2004	2,4	0	1,8	0	0	0		4		
m	06.29.1982	13.09.2004	6	1	2,5	1	0	1		0	2	1
m	06.17.1956	17.03.2003	4,1	1	2,1	1	0	0		0		
m	09.27.1954	26.11.2004	3,9	0	1,9	0	0	0		4		
m	05.07.1950	24.09.2004	2	0	1,9	0	0	1		6	2	0
m	11.16.1977	19.04.2004	8	1	2,3	1	0	1		46		0
m	01.23.1960	03.12.2004	2,9	0	2,4	1	0	1		4		
m	09.10.1933	13.09.2004	3,1	0	1,8	0	1	1		0		
w	12.30.1972	20.02.2004	3	0	1,9	0	1			46	2	0
m	09.27.1946	13.03.2006	4,3	1	2,5	1	0	0		0	3	0
w	04.04.1951	13.02.2004	4,7	1	1	0	0	1		4		
m	03.03.1943	25.08.2004	2,6	0	1,8	0	1	1		46	2	0
m	12.20.1974	31.03.2006	3	0	1,7	0	0	1		0		
<b>m/w</b>	<b>Geb.</b>	<b>MRT-Dat</b>	<b>rel.E</b>	<b>rel.E.d</b>	<b>rel.W</b>	<b>rel.W.d</b>	<b>la.E</b>	<b>Blmm</b>	<b>HisB</b>	<b>Vir</b>	<b>NYHA</b>	<b>Rhystrg</b>

**Tab. 1** Beispielhafte Darstellung der tabellarischen Zusammenstellung aller Untersuchungsergebnisse

Die in Tabelle 1 gezeigte Grafik soll einen Eindruck über den oben erwähnten Ausgangspunkt der statistischen Berechnungen geben. Zur Erläuterung dieser Tabelle:

- m/w steht stellvertretend für das Geschlecht des Patienten, dadurch ist erkennbar, dass es sich um ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Männern und Frauen handelt.
- Geb. ist die Abkürzung für das Geburtsdatum der untersuchten Person, dadurch ist die von Seiten des Alters gewünschte Variabilität gut sichtbar.
- MRT-Dat ist die Bezeichnung für das Datum der MRT-Untersuchung, diese ist deshalb wichtig, weil man so in Verrechnung des Geburtsdatums das exakte Alter zum Untersuchungszeitpunkt bestimmen kann. Außerdem kann man an den Jahreszahlen den Erfassungsbereich dieser retrospektiven Betrachtung erkennen.
- rel.E ist gleichbedeutend mit dem relativen Enhancement, also die zur Skelettmuskulatur verhältnismäßigen Kontrast- bzw. Signalanreicherung im Myokard. Dieses Verhältnis wird in Form einer Dezimalzahl angegeben und ist einheitenlos.
- rel.E.d entspricht im Grundsatz den Gesetzmäßigkeiten wie bei rel.E beschrieben, jedoch mit dem Zusatz, dass es sich hierbei um eine dichotome Verarbeitung der Dezimalzahlen handelt. 0 entspricht Werten zwischen 0 und 4. 1 steht für Werte  $\geq 4$ , und könnte einen aus radiologischer Sicht positiven Befund für eine Myokarditis bedeuten.

- rel.W steht für den relativen Wassergehalt des Myokards im Vergleich zur Skelettmuskulatur. Dieser Parameter wird in einer Dezimalzahl einheitenlos angegeben.
- rel.W.d ist prinzipiell mit re.W gleichzusetzen, mit der Einschränkung, dass es sich hier um eine dichotome Darstellung der absoluten Werte handelt. 0 entspricht den Dezimalen zwischen 0 und 2. 1 entspricht den Dezimalen  $\geq 2$ , was wiederum ein Anzeichen eines positiven radiologischen Befundes für eine potentielle Myokarditis sein könnte.
- la.E ist identisch mit dem late Enhancement, der späten Signalverstärkung bzw. der späten Kontrastmittelanreicherung im Myokard. Die Wiedergabe dieses Sachverhaltes erfolgte in der Tabelle als dichotome Darstellung. So ist 0 als negatives oder nicht nachweisbares late Enhancement und 1 für ein positives late Enhancement zu werten. Ein positiver Befund könnte ebenfalls als Indiz für eine mögliche Myokarditis gesehen werden.
- BImm ist mit dem Befund der Immunhistologie zu assoziieren. Aus der fachärztlichen Beurteilung der Biopsien entstanden die Werte 0 für eine negative oder unauffällige Immunhistologie, sowie 1 und 2 für eine positive und grenzwertig positive Immunhistologie. Diese Größen setzen den Richtwert für den Vergleich mit den MRT- Untersuchungen.
- HisB stellt eine Abkürzung für den Befund der Histologie dar. Ähnlich wie bei der Immunhistologie erfolgt die Bewertung der Biopsie mit ganzen Zahlen, die eine Graduierung auf die Qualität des Befundes ermöglichen. Für diese Arbeit ist lediglich die Unterscheidung zwischen 0, also einem negativen histologischen Befund, und 1 bzw. 2, einem positiven bzw. grenzwertig positiven Befund nötig. Gemeinsam mit der Immunhistologie sind das die Richtwerte für den Vergleich, da nur positive Befunde eine Myokarditis beweisen.

- Vir steht für die Virenart, die bei den Myokardbiopsien entdeckt wurden.  
Die Aufschlüsselung der Zahlenwerte ergibt:
  - 0 - kein Virus
  - 1 - Enteroviren
  - 2 - Adenoviren
  - 3 - Cytomegalieviren
  - 4 - Parvoviren
  - 5 - Ebstein-Barr-Viren
  - 6 - Herpesviren
- NYHA gibt mittels der entsprechenden Zahlen den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation der Patienten an. Dies soll nur eine kleine zusätzliche Information sein und stellt in dieser Arbeit keine vordergründige Aussage dar.
- Rhystrg ist die Abkürzung für Herzrhythmusstörungen und ist ebenfalls als Bemerkung am Rande zu sehen. 0 entspricht keinerlei Rhythmusstörungen und 1 entspricht einer Rhythmusstörung, welcher Genese auch immer.

## 2.2 Patienten

Die Auswahl der Patienten erfolgte ausschließlich durch die klinische Verdachtsdiagnose der Myokarditis. Im Rahmen der Diagnostik bekommen die Patienten in der Regel außer den üblichen kardiologischen Untersuchungen wie EKG oder Echokardiographie auch eine Myokardbiopsie. Seit neuerer Zeit, sprich etwa seit 2002/2003, gehört eben auch die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, zumindest in dafür spezialisierten Einrichtungen wie der Charité, dazu.

Der Untersuchungszeitraum für diese Arbeit erstreckte sich von Januar 2003 bis Dezember 2006, sodass theoretisch alle in diesem Zeitraum untersuchten Patienten eingeschlossen wären. Die Einschränkung bildet die Tatsache, dass nur diese Personen für die Beobachtung sinnvoll waren, für die auch Befunde der Myokardbiopsie vorlagen, sodass sich die Anzahl leider deutlich reduzierte. In dieser Beobachtung spielt der Follow-Up keine Rolle, sodass jeder Patient nur einmalig untersucht wurde bzw. nur die initiale Bildgebung gewertet wurde.

Durch den Beweis der Myokarditis mittels Histologie und Immunhistologie definiert sich die Gruppe der kranken Patienten, alle übrigen zählen somit zur Kontrollgruppe.

Insgesamt wurden in die Arbeit 131 Personen einbezogen, wobei die Geschlechterverteilung mit 85 zu 46 zugunsten der männlichen Patienten ausfällt.

Das Alter der Patienten bewegte sich in einem Spektrum von 21 bis 79 Jahren, wenn man vom Untersuchungsdatum im Jahr 2006 ausgeht. Damit liegt der Altersmittelwert bei 44,99 Jahren mit einer Standardabweichung von 13,2 Jahren.

Alle Patienten wurden selbstverständlich über die Untersuchungen mit deren Risiken bzw. Komplikationen und deren Nutzen aufgeklärt. Jegliche invasive und nicht invasive Verfahren wurden erst nach der bedingungslosen Einwilligung des Patienten durchgeführt.

## **2.3 Magnetresonanztomographie**

### **2.3.1 Ablauf und technische Details**

Vor jeder Untersuchung erfolgte eine entsprechende Aufklärung über das Verfahren der MRT, das Kontrastmittel mit eventuellen allergischen Reaktionen oder Nebenwirkungen und das Verhalten während der Untersuchung. Allen Patienten wurde ein automatisches, nicht invasives Blutdruckmessgerät sowie eine periphervenöse Verweilkanüle mit Verbindung zu einem MR-Power-Injektionssystem (Medrad) angelegt, das für die exakte Applikation von 0,2 ml bzw. 0,1 mmol Kontrastmittel pro kg Körpergewicht (Magnevist<sup>®</sup> Schering, Germany) mit einer Applikationsrate von 1,5 ml/s verantwortlich war. Außerdem kamen MR-taugliche EKG-Elektroden als Überwachungsfunktion und zur Triggerung des HF-Impulssignales zum Einsatz.

Alle Untersuchungen wurden in einem Ganzkörper-Magnetresonanztomographen am Campus Virchow-Klinikum der Charité durchgeführt, der eine Feldstärke von 1,5 Tesla erzeugt (1,5 Tesla MRT, Genesis Signa, General Electric Medical Systems, Wisconsin, USA). Es kamen zwei verschiedenen Spulen zum Einsatz, eine Volumenspule (Body Coil) und eine Oberflächenspule (Cardiac Coil). Die genauen Spezifikationen und Sequenzen der einzelnen Verfahren sind in Tab. 2 aufgeführt.

	<b>Relatives Enhancement</b>	<b>Relativer Wassergehalt</b>	<b>Late Enhancement</b>
<b>Verfahren</b>	FSE (Fast Spin Echo)	STIR (Short Tau Inversion Recovery)	IRGE (Inversion Recovery Gradient Echo)
<b>Sequenztyp</b>	T1-gewichtete Spin Echo	T2-gewichtete Triple Inversion Recovery	T1-gewichtete Inversion Recovery Gradient Echo
<b>Spule</b>	Body	Body	Cardiac
<b>Kontrastmittel</b>	kontrastmittelverstärkt	ohne Applikation von Kontrastmittel	kontrastmittelverstärkt
<b>Atemlage</b>	normaler Atemfluss	pausierte Atmung	pausierte Atmung
<b>Trigger</b>	Prospektive EKG-Triggerung	Prospektive EKG-Triggerung	Prospektive EKG-Triggerung
<b>TR (ms)</b>	abhängig von RR	abhängig von RR	5,5
<b>TE (ms)</b>	20	64	1,4
<b>IT (ms)</b>	150	140	180 - 240
<b>ET</b>	32	32	1
<b>Matrix (Pixel)</b>	256 x 256	256 x 256	256 x 192
<b>FOV (cm)</b>	38 x 38	38 x 38	35 x 35
<b>SD (mm)</b>	20	20	8
<b>Spacing (mm)</b>	2	2	0
<b>NEX</b>	1	1	2

**Tab. 2** TR-Time to Repetition, TE-Time to Echo, IT-Inversion Time, ET-Echotrain, FOV-Field of View, SD-Sichtdicke, NEX-Number of Exzitations

### 2.3.2 Relatives Enhancement

Im T1-gewichteten kontrastmittelverstärkten Spin-Echo-Verfahren wurden fünf axiale Schichten im Vierkammerblick zur Darstellung des Myokards verwendet. Nach Auswahl einer geeigneten Schicht erfolgte anschließend vor der Applikation des Kontrastmittels die Einzeichnung der sogenannten „Region of Interest“ (ROI) sowohl im gesamten, gut abgrenzbaren Bereich des linksventrikulären Myokards, als auch in einer großen Fläche eines querschnittenen Skelettmuskels, wobei sich der M. latissimus dorsi oder der M. erector spinae anbieten. Bei der Auswahl der ROI ist darauf zu achten, dass die Bildqualität allgemein ausreichend ist und eine gute Abgrenzung zu den übrigen Kompartimenten zulässt. In den ausgewählten Bezirken sollten wenn möglich keine Artefakte enthalten sein, sodass man von einer homogenen Struktur ausgehen kann, die die Messung nicht beeinflussen sollte. Das gleiche Vorgehen wurde ebenfalls wenige Sekunden nach Kontrastmittelgabe mit der Maßgabe durchgeführt, dass sich die eingezeichneten Areale in Fläche und Position absolut gleichen, weil sonst eine korrekte Berechnung aus den erhaltenen Werten nicht möglich wäre.

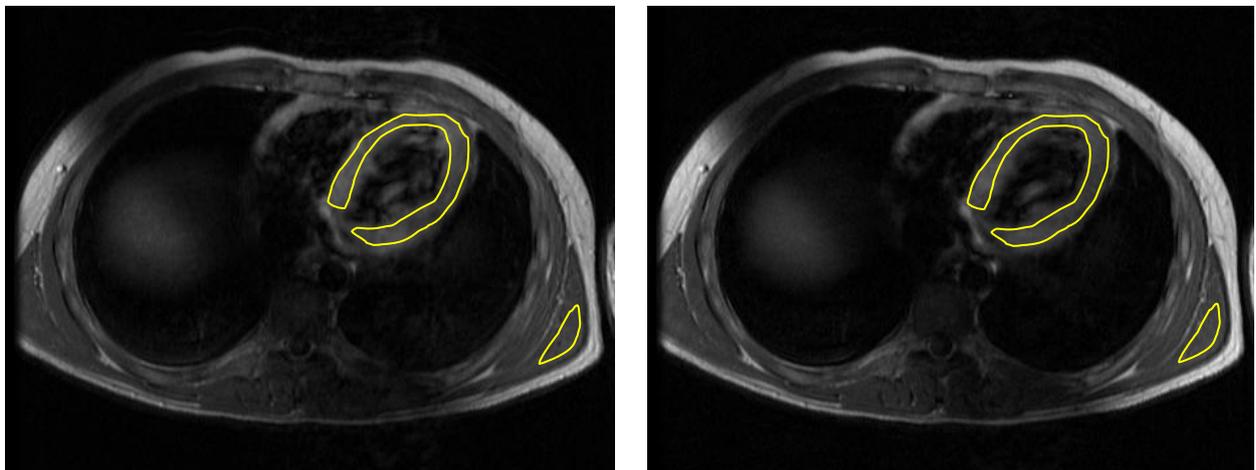
Deshalb kopiert man praktischerweise die ROI nach Applikation des Kontrastmittels in die gleiche Schicht. Die erhaltenen Messwerte entsprechen der Signalintensität der jeweiligen Gewebe, die durch die unterschiedliche Aufnahme des Kontrastmittels moduliert wird. Im Anschluss berechnete man jeweils das absolute Enhancement für das Myokard und den Skelettmuskel mit folgender Formel:

---

Das relative Enhancement ergibt sich dann aus dem Verhältnis der beiden absoluten Enhancement's wie folgt:

---

Diese Rechnung wurde für alle vier Schichten durchgeführt, um anschließend die Ergebnisse zu mitteln. Das relative Enhancement wird laut bisherigen Studien ab einem Wert von  $\geq 4$  als potentiell pathologisch bzw. krankheitsverdächtig angesehen.



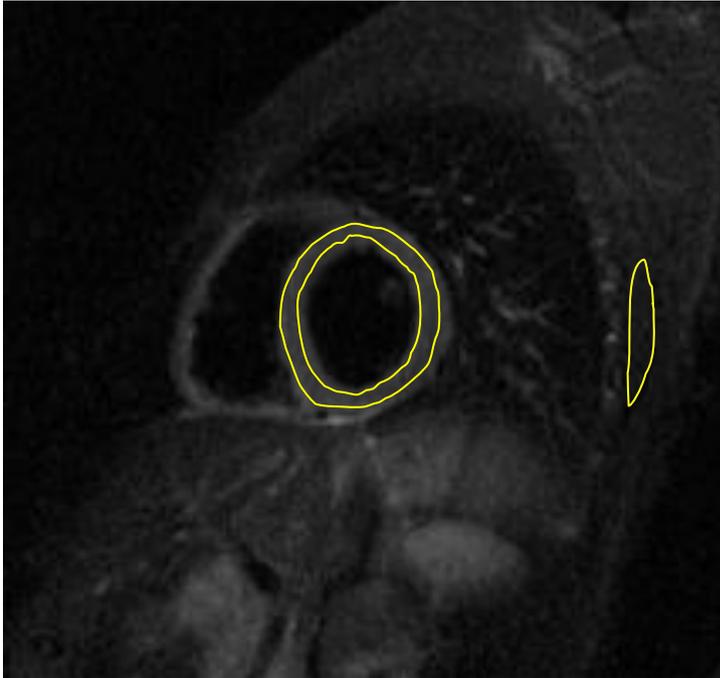
**Abb. 1** Zwei axiale Schichten im Vierkammerblick, wobei links eine Darstellung ohne Kontrastmittel, rechts eine Darstellung nach Kontrastmittelapplikation zeigt. Die gelben Markierungen stellen für diese Untersuchungen typische ROI dar. Als Vergleichsskelettmuskel ist hier der M. latissimus dorsi verwendet worden.

### 2.3.3 Relativer Wassergehalt

Im Gegensatz zur Bestimmung des relativen Enhancement's mittels der axialen Schichten des Vierkammerblicks, fanden bei der Analysierung des relativen Wassergehaltes mit der T2-gewichteten Triple-Inversion-Recovery-Methode drei Kurzachsenschichten senkrecht zum Septum interventriculare unterschiedlicher Höhe im Vierkammerblick ihren Einsatz. Der folgende Ablauf entspricht dem des T1-gewichteten Spin-Echo-Verfahrens. Die ROI wurde versucht in allen drei Schnittebenen zirkulär durch das linksventrikuläre Myokard zu legen. Als skelettmuskuläres Vergleichsobjekt kommt bei dieser Schnittführung am ehesten der M. pectoralis major in Frage. Die Einzeichnung einer ROI im Skelettmuskel bei T2-gewichteten MRT-Untersuchungen ist durch die schlechtere Abgrenzbarkeit zu Nachbargeweben etwas eingeschränkt. Eine zweite Messung entfällt bei diesem Verfahren, da kein Kontrastmittel zum Einsatz kommt. Die erhaltenen Werte für die Signalintensität fließen in die Berechnung mittels folgender Formel ein.

---

Für alle drei Schnittebenen wurde diese Berechnung durchgeführt, um die drei Ergebnisse anschließend zu mitteln. Aufgrund von bereits durchgeführten Studien, geht man von einem Referenzbereich bis zum Wert 2 aus, sodass man ab  $\geq 2$  von einem krankheitsverdächtigen Befund ausgeht.

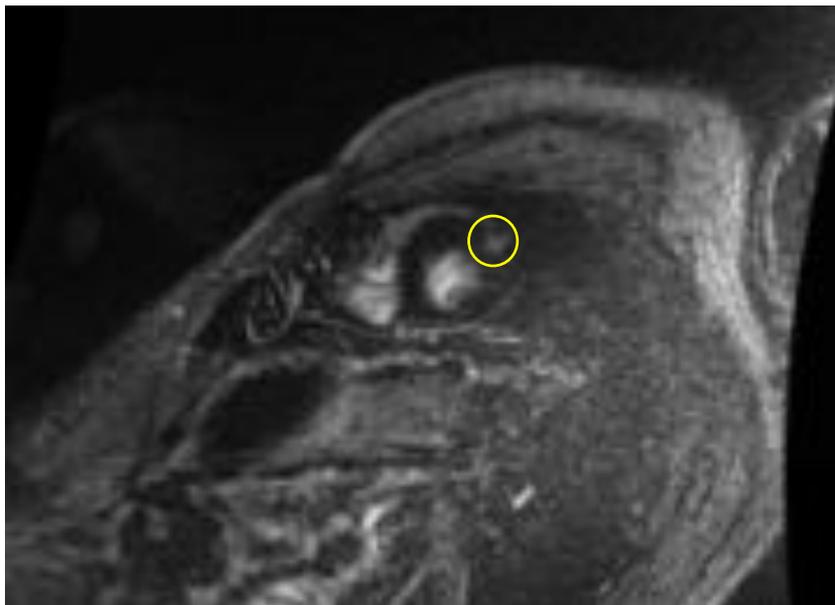


**Abb. 2** Das Bild zeigt eine Kurzachsen-schicht senkrecht zum Septum interventriculare. Erneut sind die ROI durch die gelben Markierungen dargestellt. Der Vergleichsskelettmuskel ist hier der M. pectoralis major. Ein zweites Bild nach Kontrastmittelgabe entfällt bei dieser Methode.

#### 2.3.4 Late Enhancement

Um das late Enhancement zu ermitteln wird die T1-gewichtete kontrastmittelverstärkte Inversion-Recovery-Gradient-Echo-Methode verwendet. Dabei erfolgte die Darstellung des Myokards mittels Vier-, Drei- und Zweikammerblicks sowie 8 bis 10 Kurzachsenschnitten des linken Ventrikels. Eine Darstellung ohne Kontrastmittel ist in diesem Fall überflüssig. Zehn Minuten nach Applikation des Kontrastmittels erfolgte die Darstellung, da bei dieser Methode die späte, noch vorhandene Signalintensität von Bedeutung ist. Wenn sich dann in der Bildgebung ein signalstarkes bzw. hyperintenses Gebiet zeigte, ist das als positives late Enhancement gewertet worden. Da es sich bei der Beurteilung des late Enhancement's nicht um metrische Messergebnisse, sondern um einen subjektiven Befund handelt, entfällt eine Berechnung. Man muss sich jedoch im Klaren sein, dass dieses Verfahren ausschließlich optisch ausgewertet werden kann und ein hohes Maß an Erfahrung bzw. fachärztlicher Kompetenz erfordert, worin eventuell auch eine Schwäche der Methode bestehen könnte.

Ein positives late Enhancement gilt laut der Studienlage als potentiell pathologisches bzw. krankheitsverdächtiges Zeichen.



**Abb. 3** Diese Kurzachsenschicht des linken Ventrikels wurde zehn Minuten nach Applikation des Kontrastmittels aufgenommen und weist einen hyperintensen subepikardialen Fokus auf, der mit der gelben Markierung veranschaulicht ist.

## 2.4 Statistik

Die statistische Verarbeitung der ermittelten Messwerte wurde mit Hilfe von SPSS Version 16.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago Illinois, USA) durchgeführt.

Bei der Betrachtung der dichotomen bzw. nicht metrischen Messergebnisse kamen Kreuztabellen zur Darstellung und der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zur Prüfung auf Korrelationen zum Einsatz. Diese Werte wurden mit dem exakten Test nach Fisher geprüft. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ) ist bei  $< 0,05$  festgelegt worden. Mithilfe der Kreuztabelle sind außerdem Berechnungen der Sensitivität, der Spezifität, des positiv prädiktiven Wertes und des negativ prädiktiven Wertes, sowie der Genauigkeit möglich. Als zusätzliches Verfahren bei der Untersuchung der dichotomen Resultate fand die logistische Regression ihre Anwendung. Dadurch konnten, bezogen auf einen nominalskalierten, dichotomen und abhängigen Ausgangswert, der in diesem Fall den Befund der Immunhistologie darstellt, alle unabhängigen Variablen, die eventuell eine Korrelation für diesen Ausgangswert zeigen, untersucht werden. Dieses Verfahren konnte nur mit der Immunhistologie als Ausgangswert durchgeführt werden, da die reine Histologie nur bei 10 Patienten positiv ausgefallen ist und dabei keine statistisch verwertbaren Aussagen hätten getroffen werden können. Mit dieser Methode ist es nicht nur möglich, vermutete Korrelationen zu beweisen, sondern auch über die berechnete Odds Ratio eine Aussage über die Chance zu tätigen, mit der die Variable

das Ergebnis beeinflusst. Dieses Verfahren ist als Bestätigung oder Ergänzung zur Kreuztabelle zu verstehen und wird mittels Nagelkerkes-R-Quadrat auf dessen Wertigkeit geprüft.

Für das relative Enhancement und den relativen Wassergehalt, die einzig auch als metrische Ergebnisse vorlagen, wurden zur Darstellung Boxplots verwendet. Dabei können nicht nur die Verteilungen der beobachteten Ergebnisse für die bewiesene Myokarditis und die widerlegte Myokarditis visualisiert werden, sondern auch Aussagen über den Mittelwert mit den entsprechenden Standardabweichungen und den Median (25. bis 75. Perzentil) getätigt werden.

## 3 Ergebnis

### 3.1 Allgemeine statistische Auswertung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
<b>Gültig</b>	<b>0</b>	42	32,1%	33,1%
	<b>1</b>	85	64,9%	66,9%
	<b>Gesamt</b>	127	96,9%	100,0%
<b>Fehlend</b>		4	3,1%	
<b>Gesamt</b>		131	100,0%	

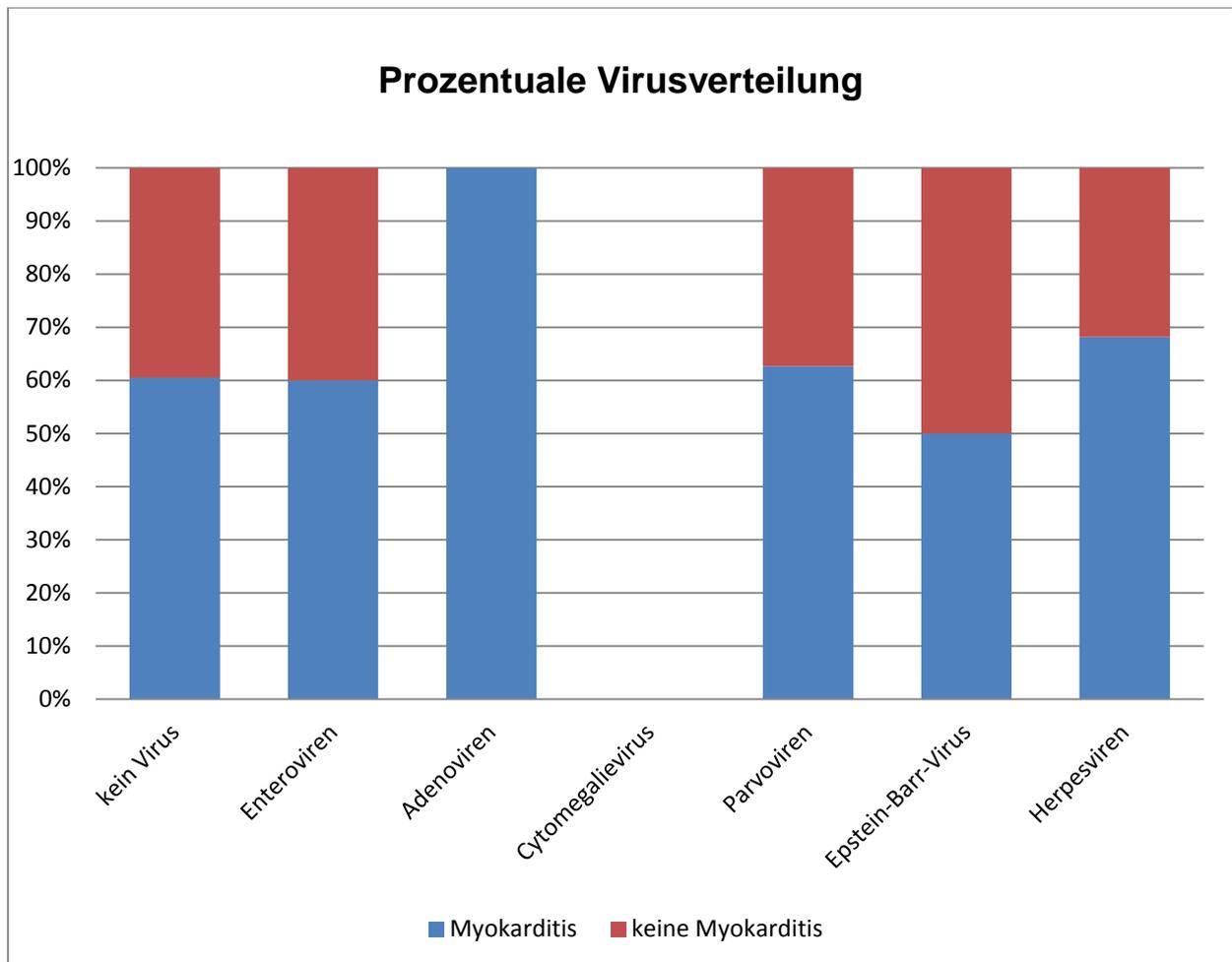
Tab. 3 Myokarditisbefunde

Die Tabelle 3 stellt die Ergebnisse dieser Arbeit in Bezug auf das Vorliegen oder der Abwesenheit einer Myokarditis zusammen. Die 0 steht für einen negativen, die 1 für einen positiven Myokarditisbefund. Der Beweis für das Vorliegen der Erkrankung wird durch einen positiven histologischen und/oder immunhistologischen Befund definiert, wobei der Immunhistologie laut der aktuellen ISFC-Klassifikation der Vorrang zu gewähren ist. Da in dieser Arbeit die histologischen mit den immunhistologischen Befunden übereinstimmten, hat die Histologie deshalb für diese Beobachtung eigentlich keine Relevanz. Im Fall der vier nicht gewerteten Patienten, konnten keine histologischen bzw. immunhistologischen Ergebnisse ermittelt werden. Es zeigt sich eine 32% zu 65% Verteilung zugunsten der Patienten mit Myokarditis.

<b>Virustyp</b>	<b>Häufigkeit des Virus insgesamt</b>	<b>Prozentsatz aller Untersuchter</b>	<b>Häufigkeit des Virus bei Myokarditis</b>	<b>Häufigkeit des Virus ohne Myokarditis</b>
<b>nicht erhoben</b>	2	1,5%		
<b>kein Virus</b>	38	29%	23	15
<b>Enteroviren</b>	5	3,8%	3	2
<b>Adenoviren</b>	1	0,8%	1	0
<b>Cytomegalievirus</b>	0	0%	0	0
<b>Parvoviren</b>	83	63,4%	52	31
<b>Epstein-Barr-Virus</b>	2	1,5%	1	1
<b>Herpesviren</b>	22	16,8%	15	7
Gültig bei 129 Patienten, 2 Patienten fehlen				

**Tab. 4** Virenidentifizierung in der Myokardbiopsie

In Tabelle 4 sind die wesentlichen Virentypen aufgeführt, die bei einer Endomyokardbiopsie potentiell zu erwarten sind. Diese Darstellung zeigt nun, wie häufig ein bestimmter Virus in der Biopsie insgesamt, bei vorliegender Myokarditis oder ohne die Erkrankung identifiziert wurde. Neben den absoluten Zahlen der Häufigkeiten, ist auch der Prozentsatz angezeigt, mit der ein Patient einen dieser Virustypen in der Myokardbiopsie vorgewiesen hat. In der Summe ergeben die Ergebnisse jedoch nicht 100%, da bei einem Patienten auch mehr als ein Virus in der Biopsie nachgewiesen werden kann. Es ist klar ersichtlich, dass die führenden Positionen von den Parvoviren und den Herpesviren besetzt werden, wohin gegen das Cytomegalievirus, die Adenoviren und das Epstein-Barr-Virus sehr selten bis gar nicht aufgetreten sind. Aber man sollte auch nicht außer Acht lassen, dass sehr häufig gar kein Virus identifiziert werden konnte. Die prozentuale Verteilung zwischen Myokarditispatienten und solchen ohne die Erkrankung, folgt in der nächsten Abbildung. Zwei Patienten fehlen bei diesen Beobachtungen, weil in ihrem Fall eine Virusbestimmung nicht vorgenommen wurde.



**Abb. 4**

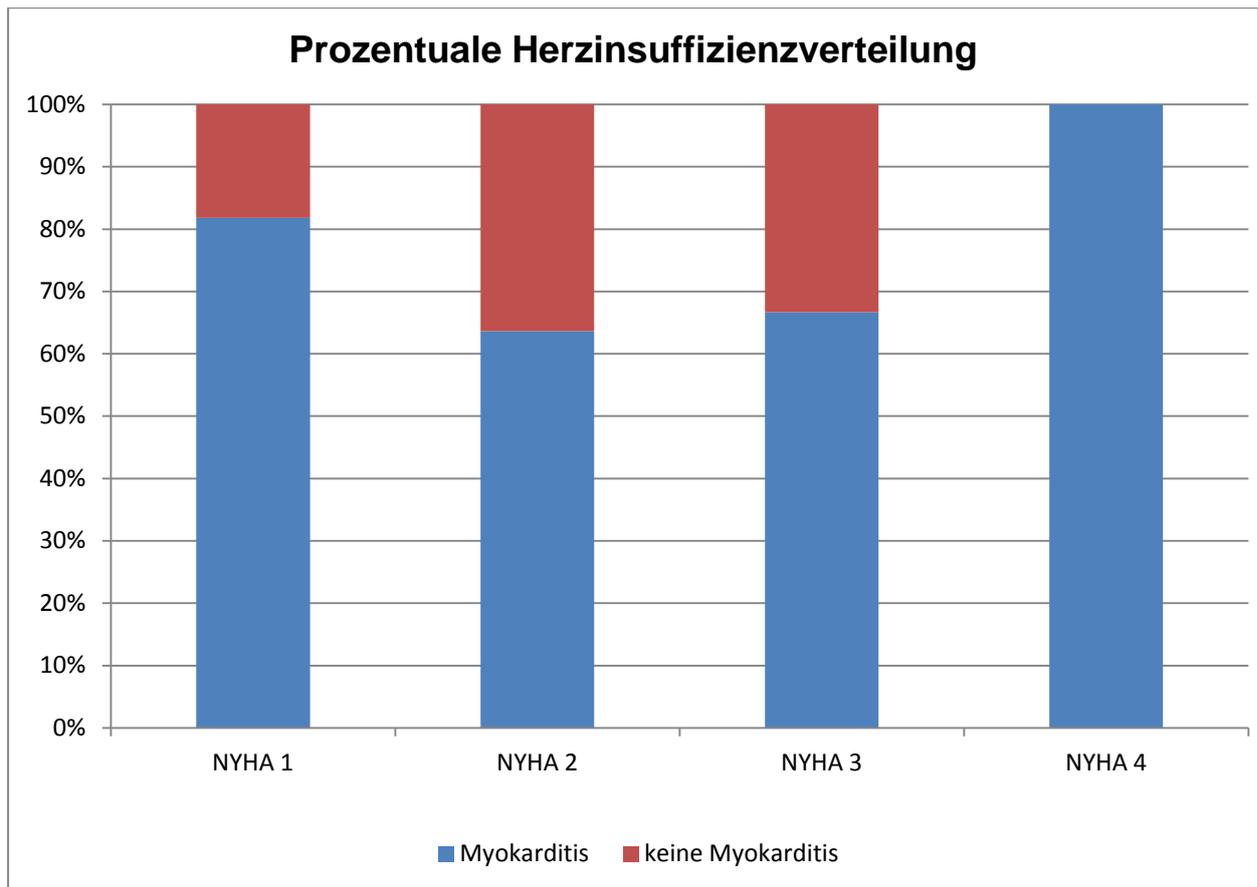
Die Abbildung 4 ist als anschauliche Darstellung der prozentualen Verteilung der Virenspezies zwischen Myokarditispatienten und Nicht-Myokarditispatienten gedacht, um eventuell eine Aussage darüber treffen zu können, ob ein oder mehr als ein Virus typisch für die Erkrankung ist, oder ob es sich eher um einen Zufallsbefund handelt, der ebenso bei Nicht-Myokarditispatienten häufiger in Erscheinung tritt. Die 100% sind durch die insgesamt Häufigkeit der jeweiligen Virenart definiert. So ergibt sich, dass die Adenoviren ausschließlich bei Myokarditis vorkommen, man sollte aber berücksichtigen, dass dies nur in einem Fall gezeigt wurde, sodass man nicht von einem repräsentativen Wert sprechen kann. Wenn man nun die zwei häufigsten Virentypen betrachtet, dann sieht man, dass sie beide mit über 60% bei Myokarditispatienten auftreten. Ein weiterer interessanter Punkt ist der Anteil an Patienten, der keinerlei Viren in der Biopsie aufweist, dieser ist bei Myokarditispatienten etwa 60%. Insgesamt muss man das Ergebnis aber kritisch betrachten, da das Verhältnis zwischen positivem und negativem Myokarditisbefund zugunsten der

positiven Beobachtungen ausgefallen ist und dadurch keine gleich großen Untersuchungsgruppen zustande kamen.

<b>NYHA Klassifikation</b>	<b>Häufigkeit insgesamt</b>	<b>Prozentsatz aller Untersuchter</b>	<b>Häufigkeit bei Myokarditis</b>	<b>Häufigkeit ohne Myokarditis</b>
<b>nicht erhoben</b>	52	39,7%		
<b>1</b>	11	8,4%	9	2
<b>2</b>	55	42%	35	20
<b>3</b>	12	9,2%	8	4
<b>4</b>	1	0,8%	1	0
Gültig bei 79 Patienten, 52 Patienten fehlen				

**Tab. 5** Grad der Herzinsuffizienz

Anhand der Tabelle 5 sollen die Häufigkeiten für die einzelnen Schweregrade der Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation dargestellt werden. Auch in diesem Fall wird neben den absoluten Häufigkeiten der Prozentsatz dargestellt, mit dem der Patient eine der NYHA-Klassifikationswerte aufwies. Man kann erkennen, dass die mittelschwere Herzinsuffizienz NYHA 2 mit Abstand am häufigsten und die NYHA 4 in nur einem Fall diagnostiziert wurde. Leider lagen nur bei 79 Patienten tatsächlich diese Nebendiagnosen vor, sodass man auch hier bei Interpretationen auf die eher geringe Aussagekraft achten muss. Zur erleichterten Verdeutlichung über die prozentuale Verteilung zwischen den erkrankten und gesunden Patienten folgt die Abbildung 5.



**Abb. 5**

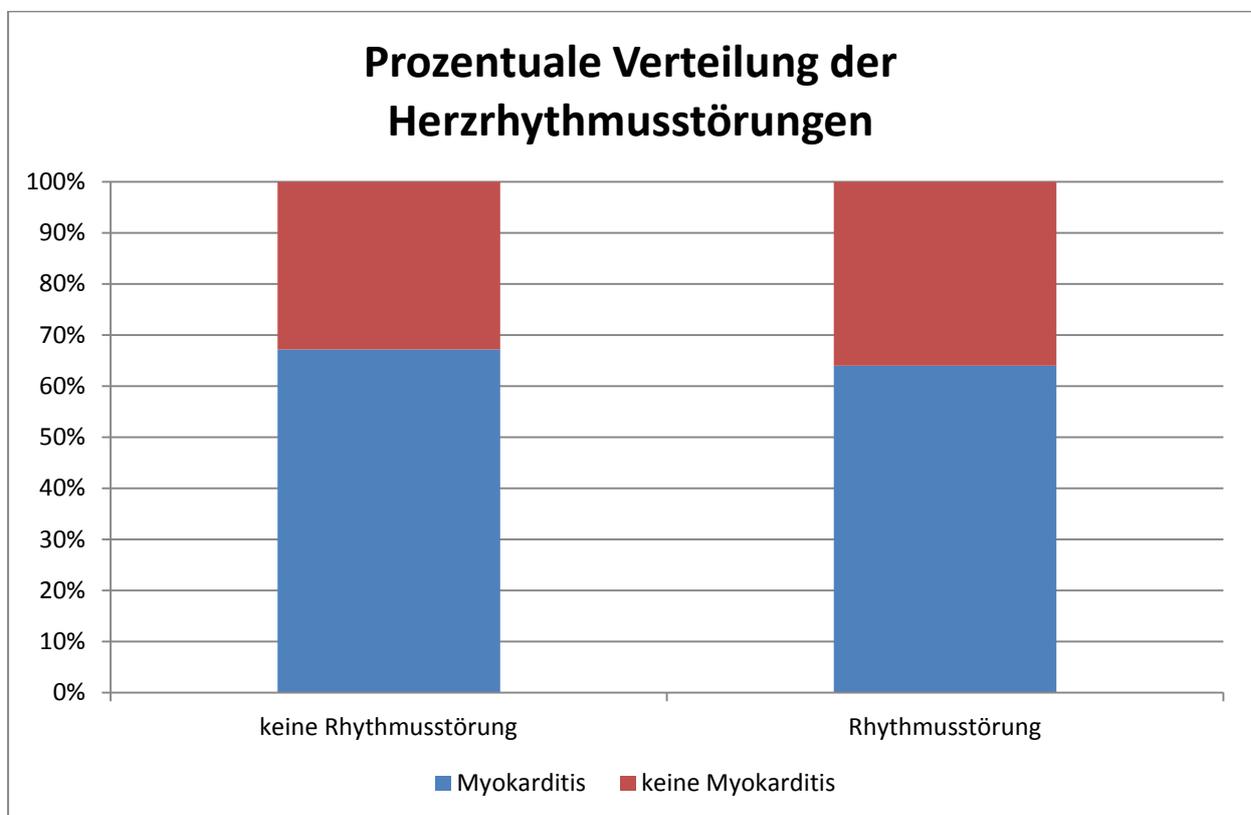
Dieses Diagramm soll die prozentuale Verteilung der einzelnen Grade der NYHA-Klassifikation unter den erkrankten und nicht erkrankten Patienten zeigen, um eventuell eine Aussage darüber treffen zu können, ob es sich hierbei um ein klassisches Symptom der Myokarditis handelt oder ob es eher ein Zufallsbefund ist, der ebenso bei Nicht-Myokarditispatienten häufiger auftritt. Die insgesamten Häufigkeiten sind dabei als 100% definiert. In der Gesamtheit betrachtet fällt auf, dass der deutlich größere Anteil an kardial geschwächten Patienten eine Myokarditis aufweist. Das wird vor allem durch die NYHA 1 Gruppe mit über 80% und die NYHA 4 Gruppe mit 100% erkrankten Patienten bestätigt, wobei in der letzteren Gruppe nur ein Fall aufgetreten ist.

Rhythmusstörung	Häufigkeit insgesamt	Prozentsatz aller Untersuchter	Häufigkeit bei Myokarditis	Häufigkeit ohne Myokarditis
nicht erhoben	45	34,3%		
0	61	46,6%	41	20
1	25	19,1%	16	9

Gültig bei 86 Patienten, 45 Patienten fehlen

**Tab. 6** Auftreten von Herzrhythmusstörungen

Die Tabelle 6 stellt die Häufigkeiten der Herzrhythmusstörungen jeglicher Genese als ein weiteres Symptom der Myokarditis dar. Die 0 steht stellvertretend für keine nachweisbare Herzrhythmusstörung und die 1 ist gleichbedeutend mit einer nicht näher bezeichneten Herzrhythmusstörung. Zusätzlich ist der Prozentsatz aller Untersuchten aufgezeigt, mit dem eines der dargestellten Ergebnisse eintritt. Auf den ersten Blick fallen die hohen Ergebnisse zugunsten keiner Herzrhythmusstörungen auf. Auch in diesem Fall sind die Untersuchungswerte mit Vorsicht zu genießen, da auch hier die Erhebung der Daten bei 45 Patienten nicht erfolgte.



**Abb. 6**

Die Abbildung 6 soll die prozentuale Verteilung der Herzrhythmusstörung zwischen den erkrankten und den nicht erkrankten Patienten veranschaulichen, um auch hier beurteilen zu können, ob es sich um ein klassisches Symptom der Myokarditis handelt oder auch Nicht-Myokarditispatienten häufiger damit zu kämpfen haben. Die 100% Marke ist durch die insgesamt Häufigkeit des aufgetretenen Symptoms der Herzrhythmusstörung oder auch der nicht aufgetretenen Herzrhythmusstörungen definiert. Bei der ersten Betrachtung erscheint die Verteilung zwischen positivem und negativem Befund recht gleich, wobei das Symptom im Fall der Myokarditis etwas häufiger aufzutreten scheint.

### 3.2 Relatives Enhancement

In dieser Arbeit wurde das relative Enhancement sowohl als dichotomer Wert, als auch als absoluter Zahlenwert erhoben. Deshalb konnte nicht nur eine Vierfeldertabelle mit anschließender Berechnung der Sensitivität und Spezifität, sowie Überprüfung der Korrelation mit der Myokarditis mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson und logistischer Regression erfolgen. Es wurde zusätzlich die Darstellung der absoluten Werte in einem Boxplot durchgeführt, was bessere Aussagen über die Verteilung der Werte zulässt.

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
<b>rel.Enhancement - Myokarditis</b>	124	94,7%	7	5,3%	131	100,0%

Tab. 7 Verarbeitete Fälle

Diese Tabelle zeigt alle in die Auswertung eingeschlossenen Patienten. Es können natürlich nur diese einbezogen werden, die sowohl ein immunhistologischen bzw. histologischen Befund sowie ein Untersuchungsergebnis des MRT für das relative Enhancement vorzuweisen haben. Dadurch ist der Mangel an 7 Patienten in dieser Betrachtung zu erklären.

			Myokarditis		
			0	1	Gesamt
Relatives Enhancement	0	Anzahl	31	42	73
		% von rel.Enhancement	42,5%	57,5%	100,0%
		% von Myokarditis	73,8%	51,2%	58,9%
		% der Gesamtzahl	25,0%	33,9%	58,9%
	1	Anzahl	11	40	51
		% von rel.Enhancement	21,6%	78,4%	100,0%
		% von Myokarditis	26,2%	48,8%	41,1%
		% der Gesamtzahl	8,9%	32,3%	41,1%
Gesamt		Anzahl	42	82	124
		% von rel.Enhancement	33,9%	66,1%	100,0%
		% von Myokarditis	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	33,9%	66,1%	100,0%

**Tab. 8** Vierfeldertabelle des relativen Enhancement's

Diese Vierfeldertabelle bildet die Grundlage für die folgenden statistischen Berechnungen. Als erläuternder Hinweis ist die 0 gleichbedeutend mit einem negativen Befund, die 1 ist mit einem positiven Befund gleichzusetzen. Die Myokarditis ist durch einen positiven immunhistologischen und oder histologischen Befund definiert. Daraus ergeben sich folgende Sachverhalte:

- Der absolute Wert in der Spalte 0 und 0 entspricht der Anzahl an Patienten, die keine Myokarditis haben und auch einen dazu passenden negativen Befund des relativen Enhancement's aufweisen (richtig-negativ).
- Der absolute Wert in der Spalte 1 und 1 entspricht der Anzahl an Patienten, die an einer Myokarditis leiden, wobei auch ein positiver Befund des relativen Enhancement's vorliegt (richtig-positiv).
- Der absolute Wert in der Spalte Myokarditis 1 und Relatives Enhancement 0 entspricht der Anzahl an Patienten, die an einer Myokarditis leiden, sich jedoch ein negativer Befund des relativen Enhancement's zeigt (falsch-negativ).
- Der absolute Wert in der Spalte Myokarditis 0 und Relatives Enhancement 1 entspricht der Anzahl an Patienten, die keine Myokarditis vorweisen, aber ein positiver Befund des relativen Enhancement's besteht (falsch-positiv).

Neben den absoluten Zahlenwerten sind tabellarisch auch die jeweiligen Anteile der einzelnen, eben besprochenen Gruppen, an der gesamten Patientenpopulation prozentual aufgezeigt. Zusätzlich ermöglichen die prozentualen Berechnungen Aussagen über die Sensitivität, die Spezifität, den positiven und den negativen prädiktiven Wert, sowie die Genauigkeit.

- Die Sensitivität ist in der Spalte Myokarditis 1 und Relatives Enhancement 1, als prozentualer Anteil der gesamten Myokarditispopulation mit 48,8% abzulesen.
- Die Spezifität ist in der Spalte Myokarditis 0 und Relatives Enhancement 0, als prozentualer Anteil der gesamten Myokarditispopulation mit 73,8% abzulesen.
- Der positive prädiktive Wert (pos. Vorhersagewert) ist in der Spalte Myokarditis 1 und Relatives Enhancement 1, als prozentualer Anteil der gesamten positiv befundenen Relativen Enhancement-Population, mit 78,4% abzulesen.
- Der negative prädiktive Wert (neg. Vorhersagewert) ist in der Spalte Myokarditis 0 und Relatives Enhancement 0, als prozentualer Anteil der gesamten negativ befundenen Relativen Enhancement-Population, mit 42,5% abzulesen.
- Die Genauigkeit ergibt sich aus der Berechnung aller in Tabelle 8 dargestellten Häufigkeiten und zeigt an, zu welchem Anteil die Ergebnisse der Realität entsprechen. Sie beträgt in diesem Fall 57,3%.

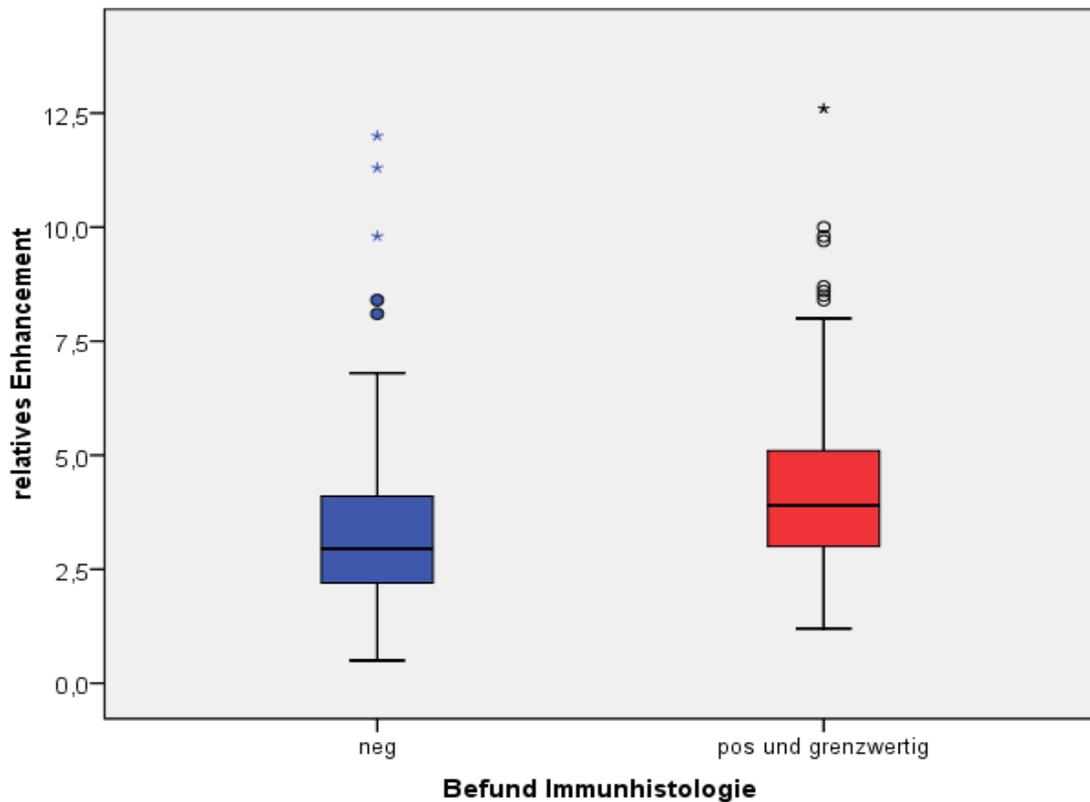
Ein Verfahren um eine eventuelle Korrelation zwischen der Erkrankung und der MRT-Methode des relativen Enhancement's zu überprüfen, ist der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, welcher sich bei dichotomen Ergebnissen anbietet. Die folgende Tabelle präsentiert die statistische Auswertung der Vierfeldertabelle.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	5,854	1	0,016		
<b>Kontinuitätskorrektur</b>	4,958	1	0,026		
<b>Likelihood-Quotient</b>	6,046	1	0,014		
<b>Exakter Test nach Fisher</b>				0,020	0,012
<b>Zusammenhang linear-mit-linear</b>	5,806	1	0,016		
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	124				

Tab. 9 Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Um neben den Kontrollparametern dieser Tabelle die wesentlichen Ergebnisse zu nennen, die asymptotische Signifikanz (2-seitig) des Chi-Quadrat-Testes nach Pearson beträgt  $p = 0,016$  und die exakte Signifikanz (2-seitig) des exakten Testes nach Fisher beträgt  $p = 0,02$ , der eine Kontrolle des Chi-Quadrat-Testes darstellt. Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass eine signifikante Korrelation zur Myokarditis besteht.

Neben der Aufnahme dichotomer Werte für das relative Enhancement wurden auch absolute Zahlen ermittelt und verwendet. Dafür eignet sich zur Darstellung ein Boxplot.



**Abb. 7** Boxplot zur Verteilung des relativen Enhancement's

Der Boxplot präsentiert die Verteilung der erhobenen Zahlenwerte des relativen Enhancement's für einen negativen immunhistologischen Befund und einen positiven bzw. positiv grenzwertigen immunhistologischen Befund mit folgenden Ergebnissen.

	<b>Negativer Befund</b>	<b>Positiver/Positiv grenzwertiger Befund</b>
<b>Mittelwert</b>	3,78	4,44
<b>Standardabweichung</b>	2,68	2,17
<b>25. Perzentil</b>	2,2	3,0
<b>50. Perzentil</b>	3,0	3,9
<b>75. Perzentil</b>	4,5	5,2

**Tab. 13** Boxplotergebnisse des relativen Enhancement's

### 3.3 Relativer Wassergehalt

Für den relativen Wassergehalt stehen für diese Arbeit sowohl dichotome als auch absolute Zahlen als Beobachtungsergebnisse zur Verfügung. Daraus ergibt sich, dass nicht nur eine Vierfeldertabelle mit Berechnung der Sensitivität, Spezifität und des Chi-Quadrat-Testes nach Pearson, sowie die logistische Regression angewendet wurden, sondern auch ein Boxplot zur Darstellung der Verteilung der absoluten Zahlen zur Anwendung kam.

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
<b>relativer Wassergehalt - Myokarditis</b>	126	96,2%	5	3,8%	131	100,0%

Tab. 14 Verarbeitete Fälle

Anhand der Tabelle 14 sind die, in die statistische Auswertung eingeschlossenen Patienten aufgeführt. Für die fünf fehlenden Teilnehmer waren die immunhistologischen bzw. histologischen Ergebnisse aus der Myokardbiopsie leider nicht verfügbar und in einem Fall standen die Ergebnisse für den relativen Wassergehalt ebenfalls leider aus.

			Myokarditis		
			0	1	Gesamt
Relativer Wassergehalt	0	Anzahl	24	35	59
		% von rel.Wassergehalt	40,7%	59,3%	100,0%
		% von Myokarditis	57,1%	41,7%	46,8%
		% der Gesamtzahl	19,0%	27,8%	46,8%
	1	Anzahl	18	49	67
		% von rel.Wassergehalt	26,9%	73,1%	100,0%
		% von Myokarditis	42,9%	58,3%	53,2%
		% der Gesamtzahl	14,3%	38,9%	53,2%
	Gesamt	Anzahl	42	84	126
		% von rel.Wassergehalt	33,3%	66,7%	100,0%
		% von Myokarditis	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	33,3%	66,7%	100,0%

**Tab. 15** Vierfeldertabelle des relativen Wassergehaltes

In dieser Vierfeldertabelle sind alle Beobachtungsergebnisse zusammengetragen und dies bildet eine Basis für die diversen statistischen Berechnungen. Die 0 in der Tabelle stellt ein Symbol für einen negativen Befund dar, wohingegen die 1 stellvertretend für einen positiven Befund zu sehen ist. Die Myokarditis ist in diesem Fall durch einen positiven immunhistologischen und oder histologischen Befund definiert. Daraus ergeben sich folgende Sachverhalte:

- Die absolute Zahl in der Spalte 0 und 0 ist die Anzahl an Patienten, die keine Myokarditis aufweisen und auch ein negativer Befund des relativen Wassergehaltes vorliegt (richtig-negativ).
- Die absolute Zahl in der Spalte 1 und 1 ist die Anzahl an Patienten, die an einer Myokarditis leiden und auch ein positiven Befund des relativen Wassergehaltes zeigen (richtig-positiv).
- Die absolute Zahl in der Spalte Myokarditis 1 und Relativer Wassergehalt 0 ist die Anzahl an Patienten, die an einer Myokarditis leiden, jedoch einen negativen Befund des relativen Wassergehaltes aufweisen (falsch-negativ).
- Die absolute Zahl in der Spalte Myokarditis 0 und Relativer Wassergehalt 1 ist die Anzahl an Patienten, die keine Myokarditis zeigen, sich aber ein positiver Befund des relativen Wassergehaltes darstellt (falsch-positiv).

Weiterhin sind nicht nur absolute Zahlen, sondern auch prozentuale Anteile der verschiedenen Untergruppen an der gesamten Patientenpopulation abzulesen. Deshalb sind auch Aussagen über die Sensitivität, die Spezifität, den positiven und den negativen Vorhersagewert, sowie die Genauigkeit möglich.

- Die Sensitivität ist in der Spalte Myokarditis 1 und Relativer Wassergehalt 1, als prozentualer Anteil der gesamten Myokarditispopulation mit 58,3% abzulesen.
- Die Spezifität ist in der Spalte Myokarditis 0 und Relativer Wassergehalt 0, als prozentualer Anteil der gesamten Myokarditispopulation mit 57,1% abzulesen.
- Der positive Vorhersagewert ist in der Spalte Myokarditis 1 und Relativer Wassergehalt 1, als prozentualer Anteil der gesamten positiv befundenen Relativen Wassergehalt-Population, mit 73,1% abzulesen.
- Der negative Vorhersagewert ist in der Spalte Myokarditis 0 und Relativer Wassergehalt 0, als prozentualer Anteil der gesamten negativ befundenen Relativen Wassergehalt-Population, mit 40,7% abzulesen.
- Die Genauigkeit ergibt sich aus der Berechnung aller in Tabelle 15 dargestellten Häufigkeiten und zeigt an, zu welchem Anteil die Ergebnisse der Realität entsprechen. Sie beträgt in diesem Fall 57,9%.

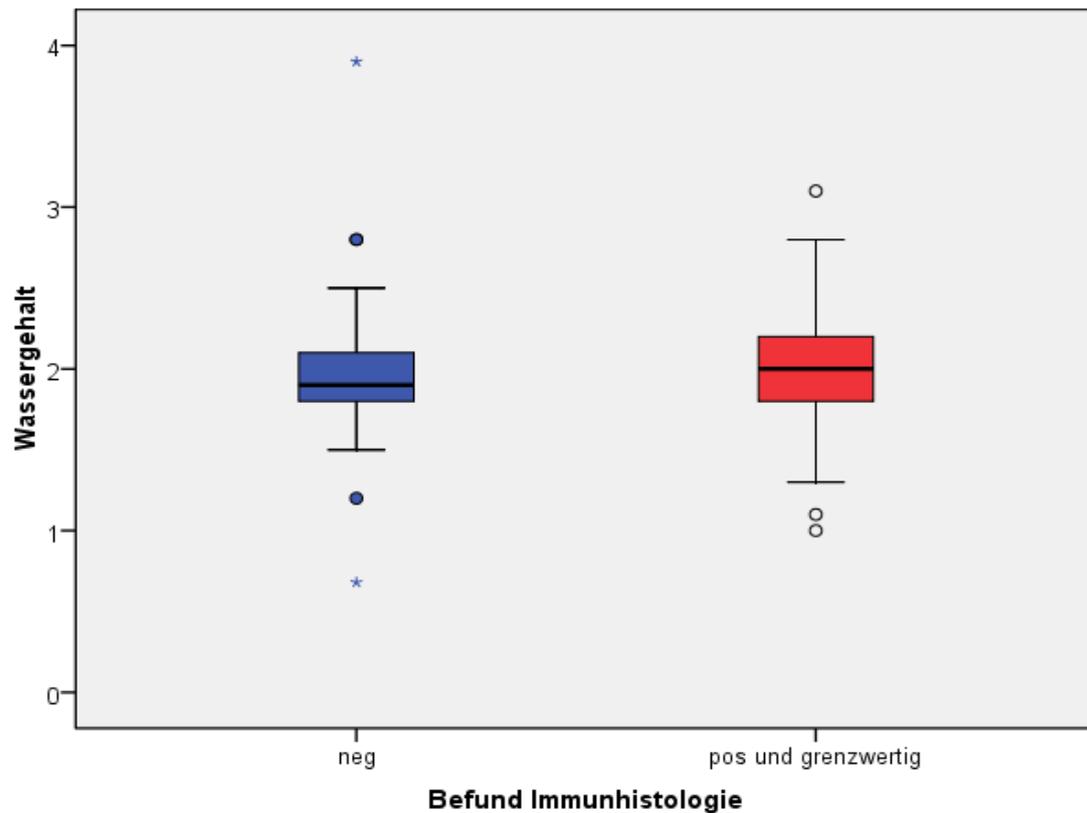
Für die statistische Auswertung der Vierfeldertabelle, die auf dichotomen Werten des relativen Wassergehaltes aufbaut, kommt in der folgenden Tabelle der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zum Einsatz, um über die eventuelle Korrelation zwischen dem Untersuchungsverfahren und der Erkrankung berichten zu können.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	2,693	1	0,101		
<b>Kontinuitätskorrektur</b>	2,108	1	0,147		
<b>Likelihood-Quotient</b>	2,696	1	0,101		
<b>Exakter Test nach Fisher</b>				0,130	0,073
<b>Zusammenhang linear-mit-linear</b>	2,672	1	0,102		
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	126				

Tab. 16 Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Die neben diversen Kontrollparametern wesentlichen Ergebnisse aus dieser Tabelle sind die asymptotische Signifikanz (2-seitig) des Chi-Quadrat-Testes nach Pearson mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p = 0,101$  und die exakte Signifikanz (2-seitig) des exakten Testes nach Fisher mit  $p = 0,13$ . Beide Werte sprechen für keine signifikante Korrelation.

Für die Darstellung und Auswertung der erhobenen absoluten Werte des relativen Wassergehaltes eignet sich besonders ein Boxplot.



**Abb. 8** Boxplot zur Verteilung des relativen Wassergehaltes

Der Boxplot bringt die Verteilung der einzelnen Zahlenwerte für den relativen Wassergehalt der Fälle mit negativem immunhistologischem Befund und positivem bzw. positiv grenzwertigem Befund mit folgenden Ergebnissen zur Darstellung.

	<b>Negativer Befund</b>	<b>Positiver/Positiv grenzwertiger Befund</b>
<b>Mittelwert</b>	1,99	2,02
<b>Standardabweichung</b>	0,48	0,34
<b>25. Perzentil</b>	1,8	1,8
<b>50. Perzentil</b>	1,9	2
<b>75. Perzentil</b>	2,1	2,2

**Tab. 17** Boxplotergebnisse des relativen Wassergehaltes

### 3.4 Late Enhancement

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei den Ergebnissen des late Enhancement's um dichotome Werte handelt, kommt als auswertendes Verfahren eine Vierfeldertabelle zum Einsatz, um die Häufigkeiten und Prozentsätze der Ergebnisse darzustellen und Aussagen über die Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung treffen zu können. Im Anschluss wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt um eventuelle Korrelationen aufzudecken. Schließlich wendete man das Verfahren der logistischen Regression an, um einen weiteren Test zur Beurteilung der Korrelation zu Rate zu ziehen, und zwar einerseits als einen zweiten Blickwinkel, andererseits als Kontrolle des vorhergegangenen Testes.

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
<b>Late Enhancement - Myokarditis</b>	127	96,9%	4	3,1%	131	100,0%

**Tab. 18** Verarbeitete Fälle

Anhand dieser Darstellung ist ersichtlich, dass vier Patienten in die Auswertung nicht einbezogen werden konnten, da hier die Myokarditisbestätigung aufgrund fehlender immunhistologischer bzw. histologischer Daten nicht erfolgte.

			Myokarditis		
			0	1	Gesamt
Late Enhancement	0	Anzahl	37	59	96
		% von Late Enhancement	38,5%	61,5%	100,0%
		% von Myokarditis	88,1%	69,4%	75,6%
		% der Gesamtzahl	29,1%	46,5%	75,6%
	1	Anzahl	5	26	31
		% von Late Enhancement	16,1%	83,9%	100,0%
		% von Myokarditis	11,9%	30,6%	24,4%
		% der Gesamtzahl	3,9%	20,5%	24,4%
	Gesamt	Anzahl	42	85	127
		% von Late Enhancement	33,1%	66,9%	100,0%
		% von Myokarditis	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	33,1%	66,9%	100,0%

**Tab. 19** Vierfeldertabelle des late Enhancement's

In dieser Vierfeldertabelle sind die wesentlichen Ergebnisse für den Zusammenhang zwischen einer Myokarditis und dem late Enhancement zusammengefasst. Zur Erläuterung, die 0 steht stellvertretend für einen negativen Befund und die 1 ist gleichbedeutend mit einem positiven Befund. In diesem Fall gilt eine Myokarditis bei einem positiven immunhistologischen und oder histologischen Ergebnis. Daraus ergeben sich folgende Sachverhalte:

- Die absolute Zahl in der Spalte von 0 und 0 ist die Anzahl an Patienten ohne Myokarditis und einem negativen late Enhancement (richtig-negativ).
- Die absolute Zahl in der Spalte von 1 und 1 ist die Anzahl an Patienten mit einer Myokarditis und einem positiven late Enhancement (richtig-positiv).
- Die absolute Zahl in der Spalte Myokarditis 1 und Late Enhancement 0 ist die Anzahl an Patienten mit einer Myokarditis, wobei das late Enhancement negativ bleibt (falsch-negativ).
- Die absolute Zahl in der Spalte Myokarditis 0 und Late Enhancement 1 ist die Anzahl an Patienten, die trotz keiner Myokarditis ein positives late Enhancement aufweisen (falsch-positiv)

Zusätzlich sind alle absoluten Zahlen mit ihren Anteilen an der gesamten Patientenzahl und den jeweiligen Untergruppen prozentual dargestellt. Dies ermöglicht eine gute Beurteilung der Sensitivität, der Spezifität, des positiven und des negativen Vorhersagewertes, sowie der Genauigkeit.

- Die Sensitivität ist in der Spalte Myokarditis 1 und Late Enhancement 1, als prozentualer Anteil der gesamten Myokarditispopulation mit 30,6% abzulesen.
- Die Spezifität ist in der Spalte Myokarditis 0 und Late Enhancement 0, als prozentualer Anteil der gesamten Myokarditispopulation mit 88,1% abzulesen.
- Der positive Vorhersagewert ist in der Spalte Myokarditis 1 und Late Enhancement 1, als prozentualer Anteil der gesamten positiv befundeten Late Enhancement-Population, mit 83,9% abzulesen.
- Der negative Vorhersagewert ist in der Spalte Myokarditis 0 und Late Enhancement 0, als prozentualer Anteil der gesamten negativ befundeten Late Enhancement-Population, mit 38,5% abzulesen.
- Die Genauigkeit ergibt sich aus der Berechnung aller in Tabelle 19 dargestellten Häufigkeiten und zeigt an, zu welchem Anteil die Ergebnisse der Realität entsprechen. Sie beträgt in diesem Fall 49,6%.

Mit Hilfe des computergestützten Statistikprogrammes kann man über den Chi-Quadrat-Test nach Pearson eine eventuelle Korrelation zwischen der Erkrankung und dem Untersuchungsverfahren des late Enhancement's errechnen. Die folgende Tabelle fasst die statistische Auswertung zusammen.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	5,318	1	0,021		
<b>Kontinuitätskorrektur</b>	4,354	1	0,037		
<b>Likelihood-Quotient</b>	5,819	1	0,016		
<b>Exakter Test nach Fisher</b>				0,027	0,016
<b>Zusammenhang linear-mit-linear</b>	5,276	1	0,022		
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	127				

Tab. 20 Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Das Ergebnis der statistischen Auswertung ergibt die obenstehende Tabelle mit diversen Kontrollparametern. Für diese Beobachtung sind jedoch die Signifikanzen von größter Bedeutung. Das Augenmerk liegt dabei auf der asymptotischen Signifikanz des Chi-Quadrat-Testes nach Pearson, der mit  $p = 0,021$  signifikant ausfällt. Als Kontrollwert kann hier die exakte Signifikanz (2-seitig) des exakten Testes nach Fisher mit  $p = 0,027$  angesehen werden.

### 3.5 Ergebnisse aller drei Untersuchungsparameter

Neben den Einzelbeurteilungen der drei Parameter ist eine Gesamtbeobachtung mit einer entsprechenden Vierfeldertabelle entstanden, die auch die Gesetzmäßigkeiten untersucht, wenn alle drei Größen des Interesses positiv oder negativ ausgefallen sind. Wie unter den Punkten 3.2, 3.3 und 3.4 schon erwähnt, ist zusätzlich ein weiteres statistisches Verfahren, die logistische Regression, zur Anwendung gekommen. Dieses überprüft, ausgehend von dem immunhistologischen Befund, der eine nominalskalierte dichotome und abhängige Variable darstellt, verschiedene unabhängige Variablen auf Korrelationen zu der abhängigen Variable.

Im Rahmen der logistischen Regression wurde die Myokarditis durch einen positiven und positiv grenzwertigen immunhistologischen Befund definiert. Da nur 10 positive histologische Befunde vorlagen, eignete sich die Immunhistologie besser für die Durchführung dieses Verfahrens.

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
<b>Logistische Regression</b>	123	93,9%	8	6,1%	131	100,0%

Tab. 21 Verarbeitete Fälle

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass nicht alle Patienten bei diesem statistischen Verfahren berücksichtigt werden konnten, was entweder dem fehlendem immunhistologischen Befund oder den nicht verfügbaren Untersuchungsergebnissen des relativen Enhancement's oder relativen Wassergehaltes geschuldet sein kann.

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<b>Geschlecht (m)</b>	0,458	0,425	1,159	1	0,282	1,581
<b>Alter</b>	-0,007	0,016	0,222	1	0,637	0,993
<b>Rel. Wassergehalt (dichotom)</b>	0,240	0,454	0,280	1	0,596	1,272
<b>Rel. Enhancement (dichotom)</b>	0,885	0,672	1,737	1	0,188	2,423
<b>Late Enhancement</b>	1,032	0,558	3,424	1	0,064	2,806
<b>Konstante</b>	-0,104	0,520	0,040	1	0,841	0,901

Tab. 22 Ergebnisse der logistischen Regression

Diese statistische Methode zeichnet sich im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Test nach Pearson, der simple Häufigkeiten abschätzt, besonders durch seine Genauigkeit aus, da auch potentielle Störgrößen einer gesuchten Korrelation, wie das Alter oder das Geschlecht der Patienten, auch als Variablen in die Gleichung einfließen bzw. für die Betrachtung der wesentlichen Werte konstant gehalten werden können. Der

Regressionskoeffizient zeigt bei keiner untersuchten Größe einen signifikanten Regressor. Der Standardfehler, gibt die Abweichung der erhobenen Ergebnisse vom Mittelwert an. Laut dem Wald-Test (in der Tabelle als Wald abgekürzt) ergeben sich auch keinerlei signifikante Korrelationen für dieses Modell. Die Abkürzung „df“ entspricht der englischen Bezeichnung „degrees of freedom“, was dem deutschen Begriff der Freiheitsgrade nahekommt und hat rein statistische Bedeutung. Als wesentlichste Ergebnisse der logistischen Regression sind die berechnete Signifikanz (Sig.) und die Odds Ratio (ExpB) zu sehen. Im Rahmen der Signifikanz liegen alle untersuchten Parameter oberhalb der Irrtumswahrscheinlichkeit  $p = 0,05$ , wobei das late Enhancement keine große Abweichung zu diesem Grenzwert zeigt. Im Rahmen der Berechnung der Odds Ratio sind die Werte des relativen Enhancement's mit 2,4 und des late Enhancement's mit 2,8 im Fall der Myokarditis gegenüber dem Fall der Abwesenheit dieser Erkrankung hervorzuheben.

<b>-2 Log-Likelihood</b>	<b>Cox &amp; Snell R-Quadrat</b>	<b>Nagelkerkes R-Quadrat</b>
145,351	0,092	0,127

Tab. 23 Modellbewertung

Die linke Spalte dieser Tabelle entspricht dem Ergebnis der Maximum-Likelihood-Methode und ist ein wichtiges Prinzip zur Gewinnung von Schätzfunktionen für die Parameter einer Verteilung. Im Rahmen dieser Arbeit werden jedoch eher die folgenden Größen als bedeutsam erachtet. Das Pseudo-Bestimmtheitsmaß von Cox & Snell (Cox & Snell-R-Quadrat) vergleicht den maximalen Wert der Likelihood-Funktion des Modells dieser Arbeit mit dem maximalen Wert der Likelihood-Funktion eines Modells, das keine erklärenden Variablen, sondern nur die Konstanten enthält. Durch eine kleine Modifikation dieses Pseudo-Bestimmtheitsmaßes führt Nagelkerkes-R-Quadrat zu einer verbesserten Anpassung an die Beobachtungsdaten einer Untersuchung. Deshalb fungiert auch in dieser Arbeit diese Größe als Gütemaß des statistischen Modells. Jedoch bleibt dieser Wert mit 0,127 deutlich unterhalb des maximalen Wertes von annähernd 1.

Nach Betrachtung der Vierfeldertabellen der einzelnen Parameter in Hinblick auf Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert und Genauigkeit sowie mit zum Teil signifikanten Korrelation durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson, folgen nun die Ergebnisse für die Kombination der Parameter untereinander und die verbundenen Auswirkungen auf die eben erwähnten Auswertungsverfahren.

			Myokarditis		Gesamt
			0	1	
Rel. Enhancement + Rel. Wassergehalt + Late Enhancement	0	Anzahl	21	17	38
		% von alle 3 Parameter	55,3%	44,7%	100,0%
		% von Befund Immunhisto	91,3%	60,7%	74,5%
		% der Gesamtzahl	41,2%	33,3%	74,5%
	1	Anzahl	2	11	13
		% von alle 3 Parameter	15,4%	84,6%	100,0%
		% von Befund Immunhisto	8,7%	39,3%	25,5%
		% der Gesamtzahl	3,9%	21,6%	25,5%
Gesamt	Anzahl	23	28	51	
	% von alle 3 Parameter	45,1%	54,9%	100,0%	
	% von Befund Immunhisto	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	45,1%	54,9%	100,0%	

**Tab. 24** Vierfeldertabelle mit Kombination der 3 Parameter

Die dargestellten Ergebnisse spiegeln den Zusammenhang zwischen der Myokarditis und dem Fall wieder, bei dem alle 3 Parameter positiv oder negativ ausgefallen sind. Eine bestätigte Myokarditis wird in diesem Fall durch einen positiven oder positiv grenzwertigen immunhistologischen Befund definiert. Daraus ergeben sich folgende Sachverhalte:

- Die absolute Zahl in der Spalte von 0 und 0 ist die Anzahl an Patienten ohne Myokarditis und ohne einen positiven Befund der 3 Parameter (richtig-negativ).
- Die absolute Zahl in der Spalte von 1 und 1 ist die Anzahl an Patienten mit einer Myokarditis und einem positiven Befund aller 3 Parameter (richtig-positiv).
- Die absolute Zahl in der Spalte Myokarditis 1 und alle 3 Parameter 0 ist die Anzahl an Patienten mit einer Myokarditis, wobei alle 3 Parameter negativ bleiben (falsch-negativ).
- Die absolute Zahl in der Spalte Myokarditis 0 und alle 3 Parameter 1 ist die Anzahl an Patienten, die trotz keiner Myokarditis einen positiven Befund aller 3 Parameter aufweisen (falsch-positiv).

Aufgrund der zusätzlichen Angabe der absoluten Häufigkeiten dieser Tabelle als prozentuale Anteile der einzelnen Untergruppen an der gesamten Patientenpopulation, sind Aussagen über die Sensitivität, die Spezifität, den positiven und den negativen Vorhersagewert, sowie der Genauigkeit möglich.

- Die Sensitivität ist in der Spalte Myokarditis 1 und alle 3 Parameter 1, als prozentualer Anteil der gesamten Myokarditispopulation mit 39,3% abzulesen.
- Die Spezifität ist in der Spalte Myokarditis 0 und alle 3 Parameter 0, als prozentualer Anteil der gesamten Myokarditispopulation mit 91,3% abzulesen.
- Der positive Vorhersagewert ist in der Spalte Myokarditis 1 und alle 3 Parameter 1, als prozentualer Anteil aller Patienten mit allen 3 positiv befundenen Parametern, mit 84,6% abzulesen.
- Der negative Vorhersagewert ist in der Spalte Myokarditis 0 und alle 3 Parameter 0, als prozentualer Anteil aller Patienten mit allen 3 negativ befundenen Parametern, mit 55,3% abzulesen.
- Die Genauigkeit ergibt sich aus der Berechnung aller in Tabelle 24 dargestellten Häufigkeiten und zeigt an, zu welchem Anteil die Ergebnisse der Realität entsprechen. Sie beträgt in diesem Fall 62,7%.

Wenn man die Sensitivität und Spezifität isoliert betrachtet, also einen vermeintlichen Screening-Test oder einen Test zur sicheren Bestätigung einer Verdachtsdiagnose sucht, benötigt man jeweils eine eigene Vierfeldertabelle. Im Fall der Sensitivität funktioniert das, indem man die 0 als Vorliegen aller 3 Parameter und die 1 als Rest

bzw. Vorliegen mindestens eines Parameters definiert. Somit ergibt sich eine Sensitivität von 80%. Bei der Spezifität kehrt sich die Definition genau um, sodass die 1 mit dem Vorliegen aller 3 Parameter und die 0 mit dem Rest bzw. dem Vorliegen mindestens eines Parameters erklärt wird. Daraus ergibt sich eine Spezifität von 95,2%. Aus der Tabelle 24 lassen sich folgende Korrelationen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes nach Pearson berechnen.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	6,221	1	0,013		
<b>Kontinuitätskorrektur</b>	4,715	1	0,030		
<b>Likelihood-Quotient</b>	6,790	1	0,009		
<b>Exakter Test nach Fisher</b>				0,022	0,013
<b>Zusammenhang linear-mit-linear</b>	6,099	1	0,014		
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>	51				

**Tab. 25** Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Basis der Tabelle 24

Neben Korrekturgrößen und Werten für das Gütemaß des statistischen Verfahrens ist bei dieser Darstellung vor allem auf die asymptotische Signifikanz (2-seitig) des Chi-Quadrat-Test nach Pearson sowie dessen Kontrollwert, die exakte Signifikanz (2-seitig) des exakten Test nach Fisher. Beide Ergebnisse liegen mit  $p = 0,013$  und  $p = 0,022$  unterhalb der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,05$ .

## 4 Diskussion

Die Verteilung von 32% nicht erkrankten gegen 65% erkrankten Patienten aller untersuchten Menschen ist ein Anhaltspunkt dafür, dass die Auswahl myokarditisverdächtiger Patienten gut und relativ streng getroffen wurde und somit unnötige MRTs, die Zeit und Geld kosten, ausblieben. Das spricht für gute Untersuchungsbefunde der klinischen Kollegen, die in Zusammenschau aller Symptome und der apparativen Medizin einen offensichtlich fundierten Verdacht äußern konnten.

Unter Betrachtung der aufgetretenen Virentypen und deren Häufigkeiten ist zu erwähnen, dass im Fall der Erkrankung etwa 76% einen Virus in der Biopsie aufwiesen, was grundsätzlich höher anzusiedeln ist als die aktuelle Lehrmeinung mit 50% vorgibt (3). Jedoch muss der Virus als Ursache für eine Myokarditis deutlich zurückhaltender diskutiert werden, da auch bei nicht erkrankten Patienten in etwa 73% ein Virus nachgewiesen werden konnte. Daraus ist ersichtlich, dass der Virusnachweis kein verlässlicher Indikator für die Erkrankung ist, da anteilig nahezu ebenso häufig bei gesunden Menschen ein Virus festgestellt wurde, ohne Registrierung pathologischer Veränderungen. Ein zusätzlicher Fakt, der diese Behauptung unterstützt, ist das häufige Fehlen eines Virusnachweises im Fall der Myokarditis. So bestand bei 60% aller Patienten ohne bewiesenen Virus die Erkrankung. Außerdem ist durch Abbildung 4 klar ersichtlich, dass jeder der unterschiedlichen Virentypen prozentual nur wenig häufiger im Krankheitsfall zu beobachten ist, als bei Patienten ohne Myokarditis. Dabei ausgenommen die Gruppe der Adenoviren, welche nur durch einmaligen Nachweis keine repräsentative Beurteilung zulässt. In dieser Arbeit konnte die aktuelle Studienlage im Rahmen der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Virentypen bestätigt werden, da mit Abstand die Parvoviren vor den humanen Herpesviren die dominanten Spezies in der Myokardbiopsie waren (14, 16, 22, 23). Dies bestätigt auch den einleitend beschriebenen vermuteten epidemiologischen Shift, weg von den Entero- und Adenoviren, die in dieser Arbeit weit hinter den Parvoviren und den humanen Herpesviren abfallen (1, 19, 20, 21). Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass sich die Bestimmung der Virenspezies oder generell der Nachweis eines Virus nur schlecht mit dem Vorliegen der Erkrankung vereinbaren lassen, da scheinbar die Tatsache des Vorhandenseins eines Virus in der Myokardbiopsie keinen zwingend pathologischen

Befund darstellt, der primär zu Erkrankung führt. Die Untersuchung bleibt jedoch immer Bestandteil der Beurteilung einer Myokardbiopsie, dass man im bestätigten Krankheitsfall eine Auskunft darüber erhält, ob die Myokarditis viraler Genese ist oder eine andere Ursache dahintersteckt. Schließlich bestimmt diese Aussage über die Therapie, die zwischen den ursächlichen Befunden stark variiert.

Trotz der geringen Zahl, der nach NYHA-Klassifikation eingeteilten 79 Patienten, wurden alle Stadien von I - IV beobachtet. Der Häufigkeitsgipfel befand sich beim NYHA-Stadium II. Im Vergleich zu den nicht an Myokarditis erkrankten Patienten wurden die Herzinsuffizienzen häufiger diagnostiziert (Tab. 5). Knapp 70% aller NYHA-III klassifizierten Patienten wiesen einen positiven Myokarditisbefund vor (Abb. 5). Wie schon einleitend festgestellt ist die Herzinsuffizienz damit definitiv ein Symptom der Myokarditis, da jedoch auch in einem nicht zu unterschätzenden Anteil die Leistungsminderung des Herzmuskels in der Population der Nicht-Myokarditispatienten auftrat, kann nicht wirklich die Rede von einem spezifischem oder gar pathognomonischem Symptom sein. Man sollte sich aber klar vor Augen halten, dass die Leistungsminderung oder die Dyspnoe Beschwerden sind, die von Seiten des Patienten zur Vorstellung bei einem Arzt führen. In diesem Fall sollte die Myokarditis als mögliche Differenzialdiagnose immer präsent sein, um mögliche fulminante Verläufe frühzeitig zu erkennen und intervenieren zu können.

Die Herzrhythmusstörungen sind ein sensibles Thema, da bei initialem Auftreten mit dem schlimmsten Verlauf, dem plötzlichen Herztod, gerechnet werden muss (18). Bei der Betrachtung dieses Symptoms konnten leider nur die Daten von 86 Patienten erhoben werden, aufgrund der fehlenden Dokumentation bei den restlichen Fällen. Laut Tabelle 6 sind offensichtlich die Patienten ohne Herzrhythmusstörungen häufiger zu beobachten als mit diesem Symptom, was die prozentuale Verteilung dieses Leidens zwischen den erkrankten und nicht erkrankten in Abbildung 6 bestätigt. Das kann vermutlich durch das initiale Ausbleiben des Symptoms bedingt sein. Vielleicht benötigt die Entzündung etwas Zeit um sich auszubreiten bzw. die wesentlichen Strukturen des Reiz-Leitungssystems zu involvieren, um auch dort eine Entzündungsreaktion auszulösen. Das Ergebnis könnte jedoch auch zustande kommen, da die Myokarditis atypisch verlaufen kann oder dieses Symptom nicht hervorruft. Trotzdem gilt es auch im Verlauf das EKG zu kontrollieren, um auch eine spätere Manifestation einer

Herzrhythmusstörung zu erkennen und frühzeitig zu intervenieren, dass massivere Ausprägungen bis hin zum rhythmogenen Herztod verhindert werden können. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Herzrhythmusstörungen zwar Symptome der Myokarditis sein können, dies aber deutlich seltener auftritt, als das es etwa der Fall bei der Herzinsuffizienz ist. Damit ist beim Auftreten der Rhythmusstörungen nicht primär an eine entzündliche Veränderung des Herzmuskels zu denken. Dennoch darf man in Zusammenschau aller Symptome, dem Verlauf der Erkrankung und eventuell dem Alter des Patienten eine potentielle Myokarditis nicht übersehen und rechtzeitig diagnostische Maßnahmen einleiten.

Für die Virusidentifizierung, das Symptom der Herzinsuffizienz und der Herzrhythmusstörungen müssen die Ergebnisse dahingehend eingeschränkt werden, dass keine gleich großen Populationen zwischen Myokarditispatienten und Nicht-Myokarditispatienten bestanden, was wiederum dadurch etwas relativiert werden kann, dass alle untersuchten Menschen zumindest als hochgradig verdächtig für die Erkrankung eingestuft wurden.

Der Hauptteil dieser Arbeit ist durch die Beurteilung der drei, mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie erhobenen Parameter, charakterisiert.

	<b>Ergebnisse dieser Arbeit</b>	<b>Gutberlet et al. Radiology 2008 (62)</b>	<b>Abdel- Aty et al. J Am Coll Cardiol 2005 (34)</b>
<b>Relatives Enhancement</b>			
Sensitivität (%)	48,8	63	80
Spezifität (%)	73,8	86	68
Positiver Vorhersagewert (%)	78,4	86	74
Negativer Vorhersagewert (%)	42,5	63	75
Genauigkeit (%)	57,3	72	74
<b>Relativer Wassergehalt</b>			
Sensitivität (%)	58,3	67	84
Spezifität (%)	57,1	69	74
Positiver Vorhersagewert (%)	73,1	74	78
Negativer Vorhersagewert (%)	40,7	60	81
Genauigkeit (%)	57,9	67	79
<b>Late Enhancement</b>			
Sensitivität (%)	30,6	27	44
Spezifität (%)	88,1	80	100
Positiver Vorhersagewert (%)	83,9	65	78
Negativer Vorhersagewert (%)	38,5	44	62
Genauigkeit (%)	49,6	49	71

**Tab. 26** Vergleich der Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit mit der aktuellen Literatur

Diese Tabelle dient lediglich der anschaulichen Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit mit denen der aktuellen Studienlage. Die beiden Arbeiten von Gutberlet et al. (62) und von Abdel-Aty et al. (34) wurden als Referenzstudien zu Rate gezogen, da sich die technischen Voraussetzungen bzw. Untersuchungsprotokolle und die Auswahl der Patienten in Hinblick auf diese Arbeit sehr ähneln und auch eine gewisse zeitliche Nähe vorhanden ist. Hinzukommt eine mit dieser Arbeit vergleichbare Ergebnisstruktur mit Erhebung der Sensitivität, der Spezifität, des positiver und negativer Vorhersagewertes, sowie der Genauigkeit. Die

zum Teil erheblichen Differenzen zwischen beiden Studien sind einerseits über die unterschiedlichen Patientenzahlen, andererseits über die Tatsache zu erklären, dass Gutberlet et al. chronische Myokarditiden, Abdel-Aty et al. jedoch akute Myokarditiden untersuchten. Außerdem unterscheiden sich diese zwei Arbeiten im Rahmen der Definition einer Myokarditis. Gutberlet ließ alle Patienten biopsieren, wohingegen Abdel-Aty von klinischen und nicht-invasiven Untersuchungsergebnissen ausging.

Beginnend mit dem relativen Enhancement, dessen Ergebnisse nochmals in Tabelle 26 gezeigt werden, sind folgende Ausführungen anzubringen. Die Sensitivität, die den Anteil an erkrankten Menschen ermittelt, die mit diesem Untersuchungsverfahren auch als krank diagnostiziert wurden, ist nicht nur an sich, sondern auch im Vergleich mit den Referenzstudien reduziert (34, 62). Dies lässt vermuten, dass diese Untersuchungsmethode allein nicht als sicheres Diagnostikum oder gar Screening-Test verwendet werden kann. Gleiches gilt für die Werte des negativen Vorhersagewertes, welcher für den Anteil an negativ befundenen Patienten steht, die auch gesund sind, und der Genauigkeit, die als Verrechnung aller Häufigkeiten interpretiert werden kann bzw. als Maß für die Genauigkeit des Verfahrens in der Praxis gilt. Die Spezifität, die den Anteil an gesunden Menschen mit negativem Untersuchungsbefund angibt und der positive Vorhersagewert, der die Anzahl an positiv befundenen Patienten bestimmt, die auch tatsächlich die Erkrankung vorweisen, sind zwischen beiden Vergleichsarbeiten anzusiedeln, wobei in der Studie von Gutberlet et al. die höheren Werte erzielt wurden. Warum die Ergebnisse in unserer Arbeit hinter den Vergleichen abfallen, lässt sich nur vermuten. Eine Möglichkeit ist die unterschiedliche Patientenzahl, die in unserer Studie mit  $n = 124$  höher als diejenige mit  $n = 83$ , in der Arbeit von Gutberlet et al. und von  $n = 47$  in derjenigen von Abdel-Aty et al. ist. Daraus könnten sich größere Varianzen in den erhobenen Daten ergeben, was wiederum die Ergebnisse beeinflusst. Eine weitere Möglichkeit, die die abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Arbeit von Gutberlet et al. erklären könnte ist, dass letzterer alleinig chronische Myokarditiden in seine Betrachtung einbezogen hatte. Es könnte unter Umständen möglich sein, dass sich anfängliche fokale Läsionen eventuell im chronischen Verlauf über das gesamte Myokard ausbreiten. Diese Vermutung lässt sich durch die Arbeit von Laissy et al. (63) bestätigen, der innerhalb der ersten 7 Tage nach Beginn der Symptomatik einen fokalen Entzündungsherd und im späteren Verlauf eine diffuse Verteilung des relativen Enhancement's nachwies. Da die Patienten in unserer Studie im akuten Geschehen,

also innerhalb der ersten Tage nach Beginn der klinischen Symptomatik untersucht wurden, wäre es also durchaus möglich, dass eventuell ein beginnender fokaler myokardialer Entzündungsherd durch das übrige gesunde Herzmuskelgewebe im Verhältnis ausgeglichen wird, da für die Messung des relativen Enhancement's über dem kompletten Myokardanschnitt gemessen und somit der durchschnittliche Wert ermittelt wird, sodass angenommen werden kann, dass ein positiver immunhistologischer Befund im MRT dennoch einen normalen Befund ergeben kann. Eine dritte Möglichkeit, die vor allem die große Differenz zu den statistischen Ergebnissen in der Arbeit von Abdel-Aty et al. erklären könnte, ist die Patientenauswahl, die bei letzterem aus potentiellen Myokarditispatienten und völlig gesunden bzw. symptomfreien, freiwilligen Menschen bestand. In unserer Arbeit wurde das gesamte Patientenkollektiv als hochgradig verdächtig auf das Vorliegen einer Myokarditis eingestuft, sodass sich die Kontrollgruppe aus den immunhistologisch negativ befundenen Patienten zusammensetzte, was jedoch nicht eindeutig beweisend für das Nichtvorliegen einer Myokarditis sein muss, da die Endomyokardbiopsie keine hohe Sensitivität bzw. einen relativ hohen Sampling Error aufweist, sodass damit die relativ moderate Sensitivität bezüglich des relativen Enhancement's erklärt werden könnte. Im Rahmen der Studie von Abdel-Aty et al. wurde hingegen nur in zwei Fällen eine Myokardiopsie durchgeführt, was ebenso für eine Verzerrung der Ergebnisse sprechen könnte, da auf den Goldstandard in der Myokarditisdiagnostik verzichtet wurde und somit keineswegs bewiesen worden war, dass es sich in den jeweiligen Fällen tatsächlich um eine Myokarditis gehandelt hat.

Trotz der im Vergleich reduzierten Aussagekraft der Ergebnisse unserer Studie ergab sich aus der Berechnung der Häufigkeiten mittels des Chi-Quadrat-Test nach Pearson eine signifikante Korrelation zum Vorliegen einer Myokarditis, die mit  $p = 0,016$  aber nicht sehr deutlich ausfiel, was anhand der eben erwähnten Ausführungen auch nicht zu erwarten war.

Anhand unserer Ergebnisse kann man festhalten, dass in der Patientengruppe mit bewiesener Myokarditis das relative Enhancement einen Mittelwert von 4,4 und eine Standardabweichung von  $\pm 2,17$  erreichte und die Gruppe der nicht erkrankten Patienten einen Mittelwert von 3,78 mit einer Standardabweichung von  $\pm 2,68$  zeigte. Damit liegen unserer Ergebnisse etwa auf dem Niveau derjenigen von Gutberlet et al. und zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. In der Arbeit von Abdel-Aty et al. liegt der Mittelwert für das relative Enhancement bei den

erkrankten Patienten hingegen bei 6,8 bei einer Standardabweichung von  $\pm 4,0$ . Als Begründung für den abweichenden Wert kommen die bereits oben formulierten Vermutungen, einerseits der geringen Fallzahlen und andererseits der gesunden und symptomfreien Kontrollgruppe zum tragen, die möglicherweise die eindeutigeren Ergebnisse erbracht haben könnten, als es in unserer Arbeit mit symptomatischen und myokarditisverdächtigen Patienten in der Kontrollgruppe der Fall ist.

Als zweites statistisches Verfahren kam die logistische Regression zum Einsatz, die aufgrund der Einbeziehung von Alter und Geschlecht, die höher zu bewertende Methode für eventuelle Korrelationen ist. Im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte sich mit  $p = 0,188$  keine signifikante Korrelation des relativen Enhancement's mit der Myokarditis. Trotz dieses Gegensatzes scheint dies aber bezüglich der oben besprochenen Ergebnisse keine Überraschung zu sein. Zusätzlich offenbarte die logistische Regression für diesen Untersuchungsparameter eine Odds Ratio von 2,4. Mit anderen Worten ist die Chance einen positiven Befund für das relative Enhancement zu erhalten etwa 2,4-fach höher beim Vorliegen der Erkrankung als ohne die Erkrankung. Das ist nicht als massiver Indikator, sondern eher als ein kleines Indiz im Rahmen der Diagnostik zu werten. Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass das relative Enhancement als alleiniger Untersuchungsparameter für die Myokarditisdiagnostik eher unzureichend ist und in dieser Arbeit sogar schlechter abschneidet als bei einer der vergleichbaren Untersuchungen im Rahmen chronischer Myokarditiden (62). Aber dennoch kann es als ein Faktor für den Komplex der Myokarditisdiagnostik angesehen werden, da eine erhöhte Odds Ratio und eine akzeptable Spezifität vorlagen.

Wie in der Tabelle 26 gut ersichtlich setzt sich der Ergebnistrend des relativen Enhancement's auch bei der Betrachtung des relativen Wassergehaltes fort. Alle, aus den Häufigkeiten berechneten statistischen Ergebnisse, liegen sowohl unter den Werten aus der Arbeit von Abdel-Aty et al., als auch derjenigen in der Studie von Gutberlet et al. Wie auch im Rahmen des relativen Enhancement's schon diskutiert, lassen sich mögliche Ursachen dafür nur vermuten. Neben den bereits erwähnten Problemen, der differenten Patientenzahlen und Auswahl der Patienten sowie der mangelnden Sicherung der Erkrankung durch eine Endomyokardbiopsie, kann noch eine generelle Unsicherheit der Untersuchung vermutet werden. Man spricht in der Regel von einem Ödem, wenn man von Flüssigkeitsansammlungen in Geweben

ausgeht. Diese Flüssigkeit stammt in den meisten Fällen aus den Gefäßen. Die eben angesprochene Extravasation kann natürlich durch die akute Entzündung der Myokarditis bedingt sein. Sie könnte jedoch auch durch eine entzündliche oder destruierende Gefäßerkrankung hervorgerufen sein, wobei eine Vaskulitis oder eine Mikroangiopathie auf dem Boden eines Diabetes mellitus nur zwei Beispiele für diese Vermutung wären. Eine zweite Theorie zur Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse ist die Tatsache, dass der relative Wassergehalt des Myokards als Verhältnis zur Skelettmuskulatur berechnet wird. Zeigt sich nun in der Skelettmuskulatur ebenfalls eine ödematöse Veränderung, welcher Genese auch immer, dann kommt es im Verhältnis zum Myokard sozusagen zu einer Pseudonormalisierung des relativen Wassergehaltes. Diese Theorien können durch die Ergebnisse der Arbeit von Laissy et al. gesichert werden, da diese Studie, wenn auch über Darstellung des relativen Enhancement's, die Reaktion der Skelettmuskulatur mit untersuchte. So zeigte sich innerhalb der ersten 7 Tage nach Beginn der Symptomatik eben nicht nur eine Steigerung des myokardialen Enhancement's, sondern auch des peripher-skelettalen Muskel-Enhancement's, was in dieser Arbeit mit einer begleitenden Myositis assoziiert wurde, woraus anschließend die Vermutung entstand, dass die Myokarditis eventuell doch als eine systemische Erkrankung zu sehen sein sollte (63). Ob diese Vermutungen tatsächlich alleinige Ursachen für die geringeren statistischen Korrelationen in dieser Arbeit im Vergleich mit den zwei Referenzstudien waren, ist unklar und es wäre weiteren Studien vorbehalten dies zu erörtern.

Die eher schwachen Werte des relativen Wassergehaltes wurden durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson durch keinerlei signifikante Korrelationen zur Erkrankung der Myokarditis noch bestätigt. Gleiches gilt für das zweite statistische Verfahren der logistischen Regression, die einerseits ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge detektieren konnte und andererseits auch die Odds Ratio mit etwa 1,2 eigentlich keinen Spielraum für Aussagen oder Vermutungen zulässt, da sogar das männliche Geschlecht eine höhere Chance aufweist als es beim relativen Wassergehalt der Fall ist. Bei diesen Ergebnissen sind keine Vergleiche zu anderen Studien möglich, da diese statistischen Methoden bei sonst vergleichbaren Arbeiten nicht durchgeführt wurden.

Insgesamt zeigten sich die Mittelwerte und Standardabweichungen von  $2,02 \pm 0,34$  für die Myokarditispatienten und  $1,99 \pm 0,48$  für die nicht erkrankten Patienten. Dieser nicht signifikante Unterschied ist in etwa mit dem Ergebnis von Gutberlet et al. vereinbar, fällt aber gegen die Werte von Abdel-Aty et al. deutlich ab, der eine signifikante Differenz

zugunsten der erkrankten Patienten zeigen konnte. Wobei als vermutete Erklärung dafür wieder die Auswahl der Patienten zu diskutieren ist. Eine völlig gesunde Kontrollgruppe wird vermutlich deutlich geringere Werte für den relativen Wassergehalt zeigen, als dies bei Patienten ohne Myokarditis jedoch mit z. B. einer Herzinsuffizienz der Fall sein könnte. Es ist schließlich gut vorstellbar, dass bei einer Myokardhypertrophie und starker Volumen- oder Druckbelastung des Herzens eher ein interstitielles Ödem entstehen könnte, auch wenn keine entzündliche Komponente vorliegt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich die Bestimmung des relativen Wassergehaltes als alleiniger Untersuchungsparameter noch schlechter für die Diagnostik der Myokarditis eignet als das relative Enhancement. Einen gewissen hinweisenden Faktor für die Erkrankung kann man diesem Kriterium sicherlich nicht absprechen, aber dezidiertere Aussagen sind zumindest anhand der Ergebnisse dieser Arbeit nicht möglich.

Als einziger der drei, für die Myokarditisdiagnostik relevanten kernspintomographischen Untersuchungsparameter, zeigte das late Enhancement in unserer Arbeit vergleichbare, bzw. noch signifikantere statistische Ergebnisse, wie sie in der Studie von Gutberlet et al. bei der Untersuchung der chronischen Myokarditiden gefunden wurden (Tab. 26). Die statistischen Ergebnisse der Arbeit von Abdel-Aty et al. wurden jedoch wiederum nicht erreicht. Im Unterscheid zu den Kriterien des relativen Enhancement's und des relativen Wassergehaltes fällt bezüglich des diagnostischen Parameters des late Enhancement's ins besonders die hohe Spezifität, bei jedoch niedriger Sensitivität auf. Deshalb scheint dieses Diagnosekriterium für eine rein bestätigende Aussage deutlich geeigneter zu sein, als die beiden anderen Kriterien, jedoch eignet sich dieser Untersuchungsparameter aufgrund der niedrigen Sensitivität nicht zur Erkennung der Erkrankung z. B. als Screening-Kriterium. Ähnliche Werte bezüglich der Sensitivität und Spezifität des late Enhancement's ergaben auch die beiden Referenzstudien.

Für die niedrigen Werte der Sensitivität des late Enhancement's können folgende Erklärungen herangezogen werden. Denkbar wäre, dass trotz des symptomatischen Zustandes der Myokarditis zwar schon ein positiver immunhistologischer Befund vorhanden ist, aber sich morphologisch kein fokaler und organisierter Entzündungsherd ausgebildet hat, demzufolge keine Myozytenuntergänge entstanden sind, die einen Austritt von Kontrastmittel ins Interstitium nach sich ziehen, was als late Enhancement

erkennbar ist. Diese Vermutung kann, wie im Rahmen des relativen Enhancement's diskutiert, durch die Arbeit von Laissy et al. bestätigt werden, welcher die Unterschiede der pathophysiologischen Erscheinungsformen der Myokarditis zeitlich einordnete. Nach seiner Studie ist innerhalb der ersten 7 Tage nach Beginn der Symptomatik ein fokaler Entzündungsherd nachweisbar, wohingegen sich dann im zeitlichen Verlauf die punktuelle Entzündung hin zu einem diffusen Verteilungsmuster verändert (63). Nicht prinzipiell die Sensitivität allein betreffend, birgt das late Enhancement eine weitere Schwierigkeit bei der Diskussion der Ergebnisse in sich. Diese späte Anreicherung von Kontrastmittel kann nicht nur in der Akutphase sichtbar sein, sondern auch im Rahmen von Remodellingphänomenen in der Heilungsphase oder später als Narbenstrukturen, bzw. Fibrosen von älteren Myokarditiden auftreten (64). Diese Zeichen der stattgefundenen Entzündungen und der resultierenden Narbenbildung könnte natürlich die Ergebnisse verzerren, sodass es durchaus anamnestisch Sinn ergibt, nach älteren Ereignissen bezüglich des Herz-Kreislaufsystems zu fragen.

Neben den eben diskutierten prozentualen Wertigkeiten dieser Untersuchungsmethode zeigte sich mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson eine signifikante Korrelation zu der Erkrankung mit  $p = 0,021$  bzw.  $p = 0,027$ . Das stellt keinen sehr deutlichen Zusammenhang dar und ist am ehesten auf die guten Ergebnisse der Spezifität zurückzuführen. Jedoch muss dieses Ergebnis durch die logistische Regression eher kritisch betrachtet werden. Die als bedeutsamere statistische Methode eingestufte logistische Regression ergab, wenn auch knapp, keinen signifikanten Zusammenhang zur Myokarditis mit  $p = 0,064$ . Zusätzlich wurde eine Odds Ratio von etwa 2,8 berechnet, die als höchste Chance bei einer Myokarditis eine Erhöhung dieses Parameters zu entwickeln, innerhalb der drei untersuchten kernspintomographischen Kriterien, zu werten ist. Diese Tatsache lässt sich durch die beiden Vergleichsarbeiten nicht bestätigen, da in diesen Fällen einer der beiden anderen Parameter einzeln die größere Aussagekraft anzeigte.

Trotz der besten Ergebnisse aller drei Untersuchungsverfahren eignet sich auch das late Enhancement eher nicht als alleiniges Maß um eine Myokarditis sicher zu diagnostizieren.

Da sich bei den Referenzstudien, trotz der insgesamt besseren statistischen Ergebnisse, ein ähnlicher Trend, die ungenügende Aussagekraft der einzelnen Untersuchungsverfahren abzeichnete, wurden Kombinationen der Parameter in die Betrachtung mit eingeschlossen, die deutlich vielversprechender schienen. So konnte die Arbeit von Abdel-Aty et al. eine Sensitivität von 100% bei dem positiven Vorliegen eines der drei Kriterien und eine Spezifität von 96% bei positivem Vorliegen von zwei der drei Kriterien erreichen. Gutberlet et al. wies aufgrund der Betrachtung von chronischen Myokarditiden erwartungsgemäß niedrigere statistische Ergebnisse vor. Diese Studie wies eine maximale Sensitivität von 81% bei einem von drei positiven Kriterien und eine maximale Spezifität von 89% bei zwei von drei positiven Kriterien der Parameter nach.

Diese Idee wurde ebenfalls in dieser Arbeit umgesetzt und bestätigte die verbesserten Sensitivitäten und Spezifitäten der Vergleichsarbeiten. Wie schon bei den bisher erörterten Ergebnissen liegen die Werte dieser Parameterkombinationen etwa auf dem Niveau der Ergebnisse in der Arbeit von Gutberlet et al. mit einer höchstmöglichen Sensitivität von 80% bei positivem Befund eines der drei Untersuchungsverfahren und einer höchstmöglichen Spezifität von 95,2% bei positivem Befund aller drei Untersuchungsverfahren.

Anhand dieser Zahlenwerte wird deutlich, dass die einzeln untersuchten Parameter nicht an die Aussagefähigkeit von Parameterkombinationen heranreichen können. Aufgrund dieser Tatsache ist es ratsam, gerade im Rahmen der so schwierigen Myokarditisdiagnostik, alle Untersuchungskriterien anzuwenden um danach eine dezidierte Aussage über das potentielle Vorliegen der Erkrankung tätigen zu können. So kann ein positiver Befund ein Anhaltspunkt sein, der zur Veranlassung weiterer Diagnostik führen sollte. Zeigen sich sogar alle drei Parameter positiv und liegt eine klassische Symptomatik vor, so lässt sich mit dem MRT der Verdacht auf eine Myokarditis deutlich erhärten, wenn nicht sogar mit großer Wahrscheinlichkeit bestätigen.

Jede wissenschaftliche Untersuchung muss auch eine eigene Fehleranalyse durchführen, weil nicht alle Ergebnisse als die absolute Wahrheit betrachtet werden können. In dieser Arbeit ist die bewiesene Myokarditis Dreh- und Angelpunkt aller Beobachtungen. Die Endomyokardbiopsien wurden jedoch nicht als gezielte Biopsien nach erfolgter MRT mit eventueller Abschätzung der Entzündungslokalisation durch das

late Enhancement oder streng fokale Ödembildung durchgeführt, wie das in früheren Studien schon empfohlen wurde (16, 61), sondern blind nach dem für diese Einrichtung üblichen Schema. Dadurch ist die Sensitivität natürlich deutlich eingeschränkt bzw. der Sampling Error als sehr hoch einzustufen. Im Umkehrschluss verzerrt diese Untersuchung dadurch auch die Exaktheit der MRT-Parameter, weil diese schließlich mit den Biopsieergebnissen verglichen werden. Die zweite Problematik, die sich der ersten direkt anschließt, ist die Diagnose der Borderlinemyokarditis, welche in dieser Arbeit als positiver Myokarditisbefund gewertet wurde. Im Rahmen dieser dezenten Form der Erkrankung könnte man auch eine schwächere Ausprägung der MRT-Untersuchungen vermuten, die in die Endresultate mit einfließen.

Obwohl die Patientenzahlen in dieser Arbeit größer sind als in den Arbeiten von Gutberlet et al. und Abdel-Aty et al., reichen auch diese noch nicht für wirklich repräsentative Statistiken aus. Dies kann man an dem Gütemaß der logistischen Regression, dem Nagelkerkes-R-Quadrat erkennen, welcher mit einem Wert von 0,127 doch deutlich unter dem höchstmöglichen Wert von annähernd 1 zu finden ist.

Trotz dieser hohen Exaktheit, die sowohl in dieser Arbeit, als auch in den Referenzstudien dargestellt werden konnte, sollte das MRT niemals die einzige Diagnostik im Rahmen der Myokarditis sein. Eine gute und sichere Diagnose steht in der Regel auf mehreren Beinen und stützt sich nicht nur auf eine einzige Untersuchung. So bleibt das Fazit dieser Arbeit, dass die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie in Zusammenschau aller zu erhebenden Parameter ein sehr gutes und vor allem auch nichtinvasives Verfahren der Myokarditisdiagnostik zu sein scheint, aber zumindest noch nicht genügend Sicherheit bieten kann, alle anderen diagnostischen Mittel zu ersetzen. Trotz der hohen Kosten und des großen zeitlichen Aufwandes dieser bildgebenden Untersuchungen, sollte die Indikation in verdächtigen Erkrankungsfällen in jedem Fall erfolgen, da das MRT schnelle und evidenzbasierte Hinweise geben, und einen großen Beitrag in der Grauzone der Myokarditisdiagnostik liefern kann.

Es wird interessant zu beobachten sein, wie sich in folgenden Jahren die Untersuchungsergebnisse bezüglich ähnlicher Arbeiten verändern werden, da auf bessere Hard- und Software zurückgegriffen werden kann, die unter Umständen die Bildqualität und damit auch die Beurteilbarkeit der Untersuchungen verbessern könnte. Für spätere Studien wären aus jetziger Sicht zwei Punkte bedeutsam. Einerseits sollten

größere Patientengruppen für repräsentativere Ergebnisse sorgen und andererseits wäre für eine gute Interpretation der MRT-Parameter, vor allem aber des late Enhancement's, pathophysiologische Klarheit über das Auftreten, das Ausmaß und die Lokalisation wichtig. Da dieser Parameter nicht nur in dieser Arbeit, aber auch in der aktuellen Literatur, als vielversprechend, aber nicht gut begründbar eingestuft wurde.

## 5 Zusammenfassung

Die Erkrankung der Myokarditis ist ein zweischneidiges Schwert. Einerseits können klinisch inapparente Verläufe auftreten, die unbemerkt ausheilen und keinerlei Spätkomplikationen hervorrufen. Jedoch andererseits, und das ist die hauptsächliche Problematik, sind auch fulminante Formen der Myokarditis möglich, die innerhalb kürzester Zeit zu schwersten Herzinsuffizienzen mit Todesfolge oder dem plötzlichen Herztod führen können, und zwar völlig unabhängig in welcher Altersklasse. Um also die Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und bei eventuellen drastisch progredienten Verläufen frühzeitig zu intervenieren, ist eine erfolgversprechende Diagnostik von großer Bedeutung. Da jedoch genau diese im Rahmen der Myokarditis auf wackeligen Beinen steht und im klinischen Alltag große Unsicherheit sowohl auf internistischer, als auch auf radiologischer Seite herrscht, soll diese Arbeit zumindest in Ansätzen die diagnostischen Fähigkeiten der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie darstellen, um möglicherweise dem Radiologen und damit auch dem Internisten Parameter an die Hand zu geben, die unter Umständen die Feststellung der Erkrankung verbessern und erleichtern könnten.

Diese Arbeit stellt eine retrospektive klinische Studie dar. Es wurden insgesamt 131 Patienten, 85 Männer und 46 Frauen, mit einer mittleren Altersverteilung von 44,99 Jahren in einem Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2006 in die Untersuchung eingeschlossen. Im Rahmen der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie erfolgten drei unterschiedliche Sequenzen um drei verschiedene Parameter zu erheben. Für das relative Enhancement erfolgte eine kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenz, für den relativen Wassergehalt wurde eine T2-gewichtete Triple-Inversion-Recovery-Sequenz ohne Kontrastmittelapplikation durchgeführt und für das late Enhancement kam eine kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete Inversion-Recovery-Gradient-Echo-Sequenz zum Einsatz. Die tabellarische Gegenüberstellung dieser Parameter und der klinischen Symptome sowie histologischer bzw. immunhistologischer Ergebnisse aus der Endomyokardbiopsie ist als Grundlage für die statistischen Berechnungen dieser Arbeit anzusehen. Diese statistische Auswertung bestand im Wesentlichen aus der Bestimmung von Sensitivität, Spezifität, positivem Vorhersagewert, negativem Vorhersagewert und der Genauigkeit der einzelnen MRT-Parameter, sowie deren Prüfung auf potentielle signifikante Korrelationen zur Erkrankung der Myokarditis mittels des Chi-Quadrat-Testes nach

Pearson und der logistischen Regression. Neben diesen Methoden wurden für die dichotomen Ergebnisse auch Boxplots für die absoluten Zahlenwertergebnisse angefertigt.

So ergaben sich für das relative Enhancement eine Sensitivität von 48,8%, Spezifität von 73,8% und Genauigkeit von 57,3%. Durch Erstellung des Boxplots wurde ein Mittelwert und Standardabweichung von  $4,44 \pm 2,17$  bei Vorliegen der Erkrankung gegen die Werte  $3,78 \pm 2,68$  bei nicht erkrankten Patienten verzeichnet. Die Frage nach einer signifikanten Korrelation zur Myokarditis fällt trotz widersprüchlichen Ergebnissen des Chi-Quadrat-Testes nach Pearson und der logistischen Regression zugunsten letzterer aus, mit dem Schluss, dass kein eindeutiger Zusammenhang besteht. Für den relativen Wassergehalt zeigten sich eine Sensitivität von 58,3%, Spezifität von 57,1% und Genauigkeit von 57,9%. Zwischen den Mittelwerten und Standardabweichungen der absoluten Zahlenwerte ergaben sich minimale Differenzen,  $2,02 \pm 0,34$  bei Myokarditis sowie  $1,99 \pm 0,48$  ohne die Erkrankung. Sowohl der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, als auch die logistische Regression konnten keinerlei Korrelationen feststellen. Das late Enhancement wies eine Sensitivität von 30,6%, Spezifität von 88,1% und Genauigkeit von 49,6% vor. Ähnlich dem relativen Enhancement war der Zusammenhang mit der Erkrankung mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson signifikant, laut logistischer Regression jedoch nicht signifikant. Die beste Sensitivität mit 80% und Spezifität mit 95,2% konnte durch Kombinationen der einzelnen Untersuchungsparameter erzielt werden.

In Zusammenschau aller Ergebnisse bleibt festzuhalten, dass trotz teilweise bestehender signifikanter Korrelationen zwischen einzelnen MRT-Parametern und der Myokarditis keine ausreichende Sicherheit in der Diagnostik der Erkrankung besteht, wenn man immer nur von einem der drei MRT-Verfahren ausgeht. Betrachtet man jedoch Kombinationen der Parameter, kann eine deutlich höhere Sensitivität und auch Spezifität erzielt werden, was wiederum ein deutlich höheres Maß an Sicherheit im Rahmen der Myokardisdiagnostik bedeutet. Trotzdem kann man auch dann nicht von einer lückenlosen Erkennung der Erkrankung ausgehen und sollte die Ergebnisse immer auch im Zusammenhang mit der Symptomatik und anderen Untersuchungsergebnissen interpretieren. Letztendlich ist die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie eine sehr gute, nicht invasive und strahlungsfreie Erweiterung des diagnostischen Repertoires dieser Erkrankung.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Mangin M, Mahrholdt H, Sechtem U. Diagnosis of Myocarditis: Description and assessment of available methods 2006; 131(21):1228-34.
- 2 Richardson P, McKenna W, Bristow M. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-842.
- 3 Gerd Herold und Mitarbeiter HG. *Innere Medizin*, 2009. Köln, Germany: Gerd Herold, 2009: 213.
- 4 Gravanis MB, Sternby NH. Incidence of myocarditis. A 10-year autopsy study from Malmö, Sweden. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 390-392.
- 5 Herskowitz A, Campbell S, Deckers J. et al. Demographic features and prevalence of idiopathic myocarditis in patients undergoing endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 982-986.
- 6 Kereiakes DJ, Parmley WW. Myocarditis in cardiomyopathy. *Am Heart J* 1984; 108: 1318-1326.
- 7 Phillips M, Robinowitz M, Higgins J. et al. Sudden cardiac death in air force recruits. *JAMA* 1986; 256: 2696-2699.
- 8 Wesslen L, Pahlson C, Lindquist O. et al. An increase in sudden unexpected cardiac deaths among young Swedish orienteers during 1979 - 1992. *Eur Heart J* 1996; 17: 902-910.
- 9 Riesenzellmyokarditis: Diagnose und Behandlung. *BNK* 2000; 3: 3.  
[www.bnk.de/index.php?id=453&tx\\_ttnews\[tt\\_news\]=682&tx\\_ttnews\[backPid\]=453&chash=01733afe71](http://www.bnk.de/index.php?id=453&tx_ttnews[tt_news]=682&tx_ttnews[backPid]=453&chash=01733afe71)
- 10 Dilatative Kardiomyopathie + Myokarditis. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein.  
[www.uk-sh.de/media/custom/677\\_831\\_3.PDF](http://www.uk-sh.de/media/custom/677_831_3.PDF)
- 11 Martino T, Liu P, Sole M. Viral infection and the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 1994; 74: 182-188.
- 12 Kishimoto C, Hiraoka Y. Clinical and experimental studies in myocarditis. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 349-356.
- 13 Bültmann B, Klingel K, Sotlar K. et al. Fatal parvovirus B 19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease. *Hum Pathol* 2003; 34: 92-95.

- 14 Kühl U, Pauschinger M, Bock T. et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 945-950.
- 15 Lieberman E, Hutchins G, Herskowitz A. et al. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1617-2626.
- 16 Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A. et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis. *Circulation* 2004; 109: 1250-1258.
- 17 Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M. et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with „idiopathic“ left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 887-893.
- 18 Theleman K, Kuiper J, Roberts W. Acute myocarditis (predominantly lymphocytic) causing sudden death without heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1078-1083.
- 19 Bowles NE, Richardson PJ, Olsen EGJ. et al. Detection of coxsackie B-virus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1986; 1: 1120-1123.
- 20 Cambridge G, MacArthur CG, Waterson AP. et al. Antibodies to coxsackie B-viruses in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1979; 41: 692-696.
- 21 Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ. et al. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 1348-1354.
- 22 Kandolf R. Virusätiologie der inflammatorischen Kardiomyopathie. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 2187-2192.
- 23 Rohayem J, Dinger J, Fischer R. et al. Fatal myocarditis associated with acute parvovirus B 19 and human herpesvirus 6 coinfection. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4585-4587.
- 24 Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ. et al. Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1152-1162.
- 25 Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339: 900-905.
- 26 Smith C, Ladenson J, Mason J. et al. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. *Circulation* 1997; 95: 163-168.
- 27 Peters N, Poole-Wilson P. Myocarditis-continuing clinical and pathologic confusion. *Am Heart J* 1991; 121: 942-947.
- 28 Spodick D, Greene T, Saperia G. Acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 1886-1887.

- 29 Vignola PA, Aonuma K, Swaye PS. Et al. Lymphocytic myocarditis presenting as unexplained ventricular arrhythmias: diagnosis with endomyocardial biopsy and response to immunosuppression. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 812-819.
- 30 Felker G, Boehmer J, Hruban R. et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 227-232.
- 31 Dec GW, Palacios I, Yasuda T. Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 97-104.
- 32 O'Connell J, Henkin R, Robinson J. et al. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. *Circulation* 1984; 70: 58-62.
- 33 Angelini A, Calzolari V, Calabrese F. et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart* 2000; 84: 245-250.
- 34 Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A. et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1815-1822.
- 35 Jin O, Sole M, Butany J. et al. Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Circulation* 1990; 82: 8-16.
- 36 Aretz et al., Diagnosis of myocarditis by endomyocardial biopsy. *Med Clin North Am* 1986 Nov; 70(6): 1215-26.
- 37 Chow L, Radio S, Sears T. et al. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 915-920.
- 38 Fuster V, Gersh B, Giuliani E. et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 41: 525-531.
- 39 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 Clinic Proc* 1989; 63: 1235-1245.
- 40 Parillo JE, Aretz HT, Palacios I. et al. The result of transvenous endomyocardial biopsy can frequently be used to diagnose myocardial disease in patients with idiopathic heart failure. *Circulation* 1984; 69: 93-10.
- 41 Dec GW, Palacios IF, Fallon JT. et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985; 312: 885-890.

- 42 Shirani J, Freant L, Roberts W. Gross and semiquantitative histologic findings in mononuclear cell myocarditis causing sudden death, and implications for endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 952-957.
- 43 Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 43-47.
- 44 Kern MJ, Cohen M, Talley JD. et al. ACC/SCAI clinical expert consensus document on cardiac catheterization laboratory standards. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2170-2214.
- 45 Behandlung der inflammatorischen dilatativen Kardiomyopathie und Myokarditis durch Immunsuppression und i.v. Immunglobuline. Marburg: DGK. Presstext DGK 10/2004. <http://www.dgk.org/presse/?link>
- 46 Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Interferon- $\beta$  Treatment Eliminates Cardiotoxic Viruses and Improves Left Ventricular Function in Patients With Myocardial Persistence of Viral Genomes and Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2793.
- 47 Van Geuns RJ, Wielopolski PA, de Bruin HG, et al. Basic principles of magnetic resonance imaging. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 42(2): 149-56.
- 48 Nagel E, van Rossum AC, Fleck E. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie. Steinkopff. Darmstadt 2002; 3-19.
- 49 Hombach V, Grege O, Botnar RM. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie. Schattauer- Verlag 2005.
- 50 Smith HJ. Cardiac MR Imaging. *Acta Radiol* 1999; 40(1): 1-22.
- 51 Lanzer P, Barta C, Botvinick EH, et al. ECG-synchronized cardiac MR imaging: method and evaluation. *Radiology* 1985; 155(3): 681-6.
- 52 Nelson KL, Runge VM. Basic principles of MR contrast. *Top Magn Reson Imaging* 1995; 7(3): 124-36.
- 53 Brasch RC, Weinmann HJ, Wesbey GE. Contrast-enhanced NMR imaging: animal studies using gadolinium-DTPA complex. *Am J Roentgenol* 1984; 142(3): 625-30.
- 54 Shellock FG, Kanal E. Safety of Magnetic Resonance Imaging contrast agents. *J Mag Reson Imag* 1999; 10: 477-484.

- 55 Haustein J, Niendorf HP, Krestin G, et al. Renal tolerance of gadolinium-DTPA/dimeglumine in patients with chronic renal failure. *Invest Radiol* 1992; 27(2): 153-6.
- 56 Niendorf HP, Alhassan A, Geens VR, Clauss W. Safety review of gadopentetate dimeglumine. Extended clinical experience after more than five million applications. *Invest Radiol* 1994; 29 Suppl 2: 179-82.
- 57 Ricciardi MJ, Wu E, Davidson EJ. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation* 2001; 103: 2780-2783.
- 58 Wagner A, Mahrholdt H, Holly T. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003; 361: 374-379.
- 59 Friedrich M, Strohm O, Schulz-Menger J. et al. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998; 97: 1802-1809.
- 60 Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001; 218: 215-223.
- 61 Mangin M, Mahrholdt H, Hager H. et al. Cardiovascular magnet resonance assessment of human myocarditis using a standardized combined right and left ventricular endomyocardial biopsy protocol. *Circulation* 2005 ; 112: Suppl 3 182.
- 62 Gutberlet M, Spors B, Thoma T, Bertram H, Denecke T, Felix R, Noutsias M, Schultheiss HP, Kühl U. Suspected Chronic Myocarditis at Cardiac MR: Diagnostic Accuracy and Association with Immunohistologically Detected Inflammation and Viral Persistence. *Radiology* 2008; 246: 2.
- 63 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: 1638-1649.
- 64 Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet* 2001; 357: 21–8.

## 7 Danksagung

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Röttgen dafür, dass er sich meiner Dissertation angenommen hat, immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte, jederzeit meiner Arbeit Interesse entgegengebracht hat und mich während der gesamten Zeit motivieren konnte.

Ein besonderer Dank geht an Frau Dipl. math. Christine Gericke, die mich nicht nur in die Geheimnisse der Statistik einführte, sondern auch immer zur Stelle war, wenn Fragen oder Probleme auftraten.

## **8 Lebenslauf**

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

## **9 Erklärung an Eides statt**

Ich, Robert Christiani, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kernspintomographische Befunde bei akuter Myokarditis und Korrelation mit klinischen und immunhistologischen Parametern“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift