

Lake Louise Kriterien der kardialen
Magnetresonanztomographie bei akuter und
chronischer Myokarditis

—

Korrelation mit
histopathologischen Parametern

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Thomas Simon Zajonz
aus Oelde

Gießen, 2016

Aus der Klinik für Kardiologie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

Leiter: Prof. Dr. med. C. Hamm

Gutachter: Prof. Dr. med. H. Nef

Gutachter: PD Dr. med. N. Hackstein

Tag der Disputation: 13.12.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Definition	1
2. Epidemiologie	5
3. Ätiologie	6
4. Pathogenese	8
5. Symptome/Klinik	11
6. Diagnostik	12
6.1 <i>Elektrokardiogramm.....</i>	<i>13</i>
6.2 <i>Labor</i>	<i>14</i>
6.3 <i>Echokardiographie</i>	<i>15</i>
6.4 <i>Szintigraphie.....</i>	<i>15</i>
6.5 <i>Myokardbiopsie</i>	<i>16</i>
6.6 <i>Herzkatheteruntersuchung.....</i>	<i>19</i>
6.7 <i>Magnetresonanztomographie</i>	<i>20</i>
6.7.1 <i>Early Global Relative Enhancement (T1).....</i>	<i>22</i>
6.7.2 <i>T2 gewichtete Ödem sensitive TSE Sequenzen.....</i>	<i>23</i>
6.7.3 <i>Late Gadolinium Enhancement.....</i>	<i>24</i>
7. Therapie.....	27
8. Prognose.....	29
9. Herleitung der Aufgabenstellung	31
10. Material und Methoden.....	32
10.1 <i>Patientenkollektiv</i>	<i>32</i>
10.2 <i>Ausschlusskriterien.....</i>	<i>33</i>
10.3 <i>Koronarangiographie und Ventrikulographie.....</i>	<i>33</i>
10.4 <i>Endomyokardiale Biopsie.....</i>	<i>34</i>
10.5 <i>Analyse der endomyokardialen Biopsien</i>	<i>34</i>
10.6 <i>Histopathologische Analyse</i>	<i>34</i>
10.7 <i>Immunohistochemische Analyse</i>	<i>35</i>
10.8 <i>Molekularbiologische Detektion Viraler Genome.....</i>	<i>35</i>
10.9 <i>Reverse Transkriptions-PCR-Amplifikation.....</i>	<i>36</i>
11. Bildgebende Verfahren/Kardiale Magnetresonanztomographische Untersuchung	37

11.1	<i>LV-Funktion</i>	38
11.2	<i>T2-gewichtete Ödem sensitive TSE Sequenzen</i>	38
11.3	<i>Early Gadolinium Enhancement</i>	38
11.4	<i>Late Gadolinium Enhancement</i>	38
12.	Bildanalyse	39
12.1	<i>Software</i>	39
13.	Statistik	42
14.	Ergebnisse	42
14.1	<i>Myokardbiopsien</i>	43
14.2	<i>Kardiale Magnetresonanztomographie</i>	44
14.2.1	T2 Edema Ratio.....	44
14.2.2	Early Gadolinium Enhancement Ratio.....	45
14.2.3	Early Gadolinium Enhancement des Myokards (absolut).....	45
14.2.4	Late Gadolinium Enhancement	45
15.	Diskussion	46
15.1	<i>Late Gadolinium Enhancement</i>	47
15.2	<i>T1 (ER)/T2 (EGER)</i>	54
15.3	<i>Kombinierte Nutzung der Sequenzen</i>	57
15.3.1	Mapping-Sequenzen.....	59
16.	Studienlimitationen	63
17.	Abstract	65
18.	Zusammenfassung	66

Abkürzungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Literaturverzeichnis

Publikationsverzeichnis

Erklärung zur Dissertation

Danksagung

Lebenslauf

Hence this inflammation almost always terminates fatally; but the death which it usually occasions may happen instantly or somewhat slowly. Thus carditis has been known to become fatal in a very few days; while in other instances, when the disease has attained to its highest degree, the most alarming symptoms partially disappear, and a sort of convalescence is established; sometimes even the patient is restored to apparent health; he then flatters himself with a near and perfect cure; but the most intelligent physician perceives only a transformation, or degeneration of the disease into another affection slower, but not less severe, as a chronic organic disease is then established, mortal in all cases.

J. N. Corvisart, 1806 [26]

1. Definition

Der Terminus Myokarditis bezeichnet die Inflammation des Myokards unabhängig von der ihr zugrundeliegenden Noxe.

Die Diagnose Myokarditis, die histologisch gestellt wird, fordert ein Minimum von 14 Leukozyten/mm², bestehend aus T-Lymphozyten (*cluster of differentiation 3,CD3*) oder aktivierten T-Zellen (zum Beispiel CD45RO), allerdings dürfen bis zu vier Makrophagen eingeschlossen werden [95, 93]. In Anlehnung an die im Jahre 1987 durch Aretz et al. [9] publizierten Dallas-Kriterien unterscheidet man bei der ersten durchgeführten Biopsie die akute (inflammatorisches Infiltrat und Myozytolyse/Zelldegeneration mit/ohne Fibrose) von der Borderline-Myokarditis (inflammatorisches Infiltrat ohne Myozytolyse/Zelldegeneration) und keinem Anhalt auf Myokarditis.

Die Lokalisation der Inflammation kann einen generalisierten, fokalen oder konfluierenden Charakter aufweisen, wobei Aretz et al. [9] die Anzahl der detektierbaren inflammatorischen Zellen (Lymphozyten, neutrophile/eosinophile Granulozyten/Riesenzellen) einer semiquantitativen Bewertung hinsichtlich mild, moderat oder schwer unterzogen haben. Nach einer wiederholten Biopsie und histologischer Untersuchung kann eine persistierende von einer abgeheilten bzw. abheilenden Myokarditis unterschieden werden. Ein fokaler entzündlicher Prozess wird beschrieben, wenn sich mindestens drei Lymphozyten (bevorzugt T-Lymphozyten) in einem Nest außerhalb von Gefäßen befinden. Wenn solche Foci vorhanden sind, kann eine Myokarditis diagnostiziert werden, auch wenn die kritische Zahl von 14 Leukozyten/mm² nicht erreicht wird. Wenn Leukozyten, fokal oder diffus, in fibrotischen Arealen auftreten, kann bereits von einem reparativen Prozess gesprochen werden [95, 93]. Die Diagnose einer chronischen Myokarditis kann nicht allein auf Basis der Histopathologie gestellt werden, sondern muss im Kontext der klinischen Beschwerden interpretiert werden. Histopathologisch kann nicht sicher zwischen abheilender, differentialdiagnostisch (DD) chronischer oder DD *borderline* Myokarditis unterschieden werden, da sich Zellzahl und Morphologie ähnlich darstellen.

Zudem ist es nach einer mündlichen Auskunft von Professor Kandolf (Leiter, Molekulare Pathologie, Universitätsklinikum Tübingen) so, dass auch im Falle einer akuten Myokarditis nekrotische Areale fehlen können.

Erschwerend kommt hinzu, dass eine inflammatorisch bedingte Herzinsuffizienz lange oligo- oder asymptomatisch bleiben kann, so dass auch die scheinbare Dauer der geschilderten Symptome irreführend sein kann.

Die aktuelle, modifizierte histopathologisch genutzte Klassifikation [93] ist quantitativ und angelehnt an die Dallas-Kriterien [9]:

1. Akute Myokarditis (AMK): Entzündliches Infiltrat (diffus, fokal oder konfluierend) mit ≥ 14 Leukozyten/mm². Zur Unterstützung werden immunhistochemische Verfahren zur Subklassifizierung der Leukozyten herangezogen. Nekrose obligat, Fibrose kann vorhanden sein.
2. *Borderline*-Myokarditis : Entzündliches Infiltrat (diffus, fokal oder konfluierend) mit ≥ 14 Leukozyten/mm², Keine Nekrose erforderlich, Fibrose ist möglich DD chronische Myokarditis: entzündliches Infiltrat (diffus, fokal oder konfluierend) und immunhistologische Diagnose mit Nachweis von >14 Entzündungszellen (T-Lymphozyten und/oder Makrophagen [71]), Diagnose der Chronizität unter Beachtung des klinischen Hintergrundes (bei klinischem Verdacht kann unter Betrachtung des Verlaufs bereits die erste endomyokardiale Biopsie den Verdacht einer chronischen Myokarditis unterstützen)
3. Keine Myokarditis: Keine inflammatorischen Infiltrate oder weniger als 14 Leukozyten/mm².
4. Persistierende Myokarditis (obligat ist mindestens eine zweite Biopsie): Kriterien wie in 1. oder 2.
5. Abheilende Myokarditis (obligat ist mindestens eine zweite Biopsie): Kriterien wie in 1. oder 2., der immunologische Prozess ist aber spärlicher DD chronische Myokarditis: immunhistologische Diagnose mit Nachweis von >14 Entzündungszellen (T-Lymphozyten und/oder Makrophagen [71]), Diagnose der Chronizität unter Beachtung des klinischen Hintergrundes
6. Abgeheilte Myokarditis: entsprechend den Dallas-Kriterien (obligat ist mindestens eine zweite Biopsie).

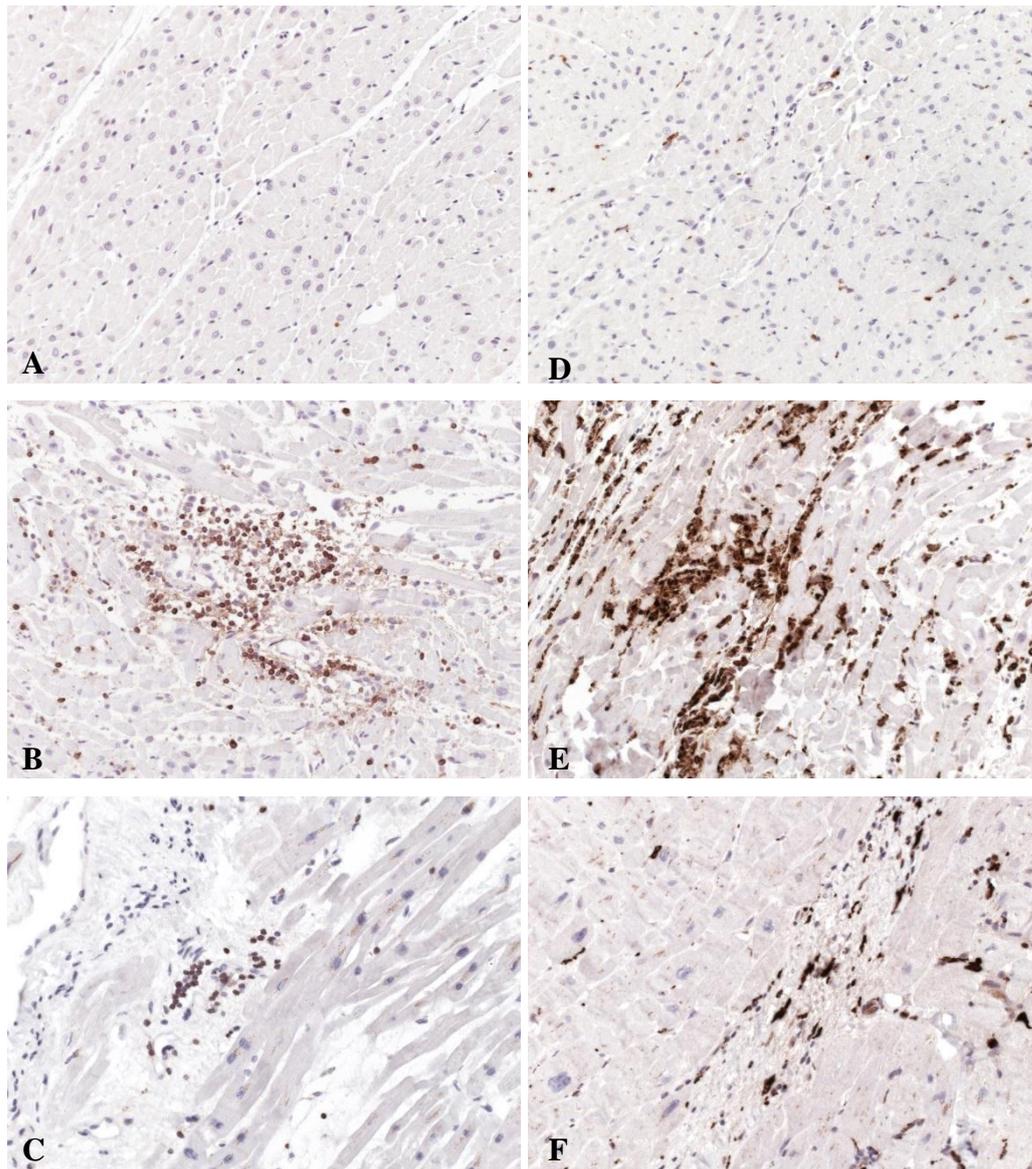


Abb. 1a: Lichtmikroskopische Darstellung humanem Myokards, Vergrößerung 200x

A-C: Immunhistochemische Färbung von CD3⁺T-Lymphozyten; A: Nicht inflammatorisches Myokard; B: Akute Myokarditis; C: Chronische Myokarditis, D-F: Immunhistochemische Färbung von CD68⁺ Makrophagen; D: Nicht inflammatorisches Myokard; E: Akute Myokarditis; F: Chronische Myokarditis

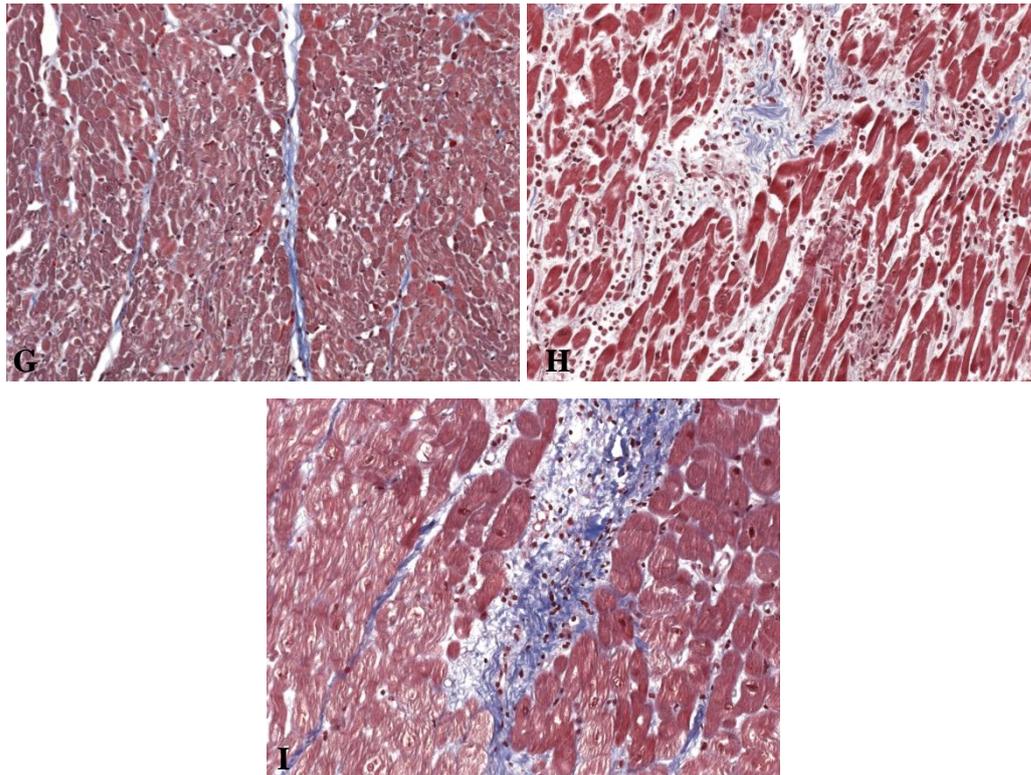


Abb. 1b: G-I: Lichtmikroskopische Darstellung humanem Myokards, Vergrößerung 200x, Masson-Trichromfärbung, G: Ungeschädigtes Myokard; H: Akute Myokarditis, I: Chronische Myokarditis

Die Definition der chronischen Myokarditis wurde durch das *WHO Expert Committee on the Histology of Inflammatory Cardiomyopathy* [93] explizit als histologisch definierte unabhängige Kategorie einer dilatativen Kardiomyopathie vorgestellt (Präsenz einer diffusen oder fokalen leukozytären Infiltration oder Foci von Lymphozyten, verbunden mit dem Nachweis myozellulärer Hypertrophie; fokale, diffuse oder perivaskuläre fibrotische Umbauprozesse und nicht obligatorische mikrovaskuläre Veränderungen). Die histologisch und immunhistochemisch validierte Präsenz chronisch inflammatorischer Zellen (bspw.: Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen) erlaubt erst unter individueller Betrachtung der Klinik des Patienten die Diagnose einer chronischen Myokarditis.

2. Epidemiologie

Aufgrund der klinisch starken Variabilität, die Myokarditiden aufweisen und der hohen Dunkelziffer durch asymptomatische Verläufe, ist eine genaue Aussage bezüglich der Inzidenz schwierig und hängt stark vom betrachteten Kollektiv ab.

Wakafuji und Okada [144] untersuchten retrospektiv 377841 Autopsiefälle zwischen 1958 und 1977 in Japan. 434 wiesen eine idiopathische, interstitielle, virale, non-spezifische oder Riesen-Zell-Myokarditis auf. Die Inzidenz der non-spezifischen und Riesen-Zell-Form betrug 0,11 und 0,007 %. Die erhobenen Daten wiesen zeitliche (Fluktuationen in 5-Jahresintervallen; Anstieg der Inzidenz der unspezifischen Myokarditiden nach 1974) als auch geographisch/regionale Unterschiede bezogen auf die Inzidenz der untersuchten Myokarditiden (Riesenzell-Myokarditis und unspezifische Myokarditis) auf. Das Geschlechterverhältnis betrug m:w 1,2:1. In puncto Altersverteilung gab es zwei weit voneinander abweichende Spitzen, zwischen Neonaten und Patienten im Senium [144]. In einer unselektierten Patientengruppe konnten Drory et al. [36] in 22 Fällen von plötzlichem Versterben mit kardialer Ursache, bei Patienten mit einem Alter < 20 Jahre, eine Myokarditis nachweisen. Hufnagel et al. [65] untersuchten 3055 endomyokardiale Biopsien, welche bei v.a. dilatative Kardiomyopathie (DCM) oder Myokarditis entnommen wurden. In 17,2 % zeigten sich Anzeichen von inflammatorischen Prozessen im Myokard. Fabre et al. [38] untersuchten zwischen 1994 und 2003 453 plötzliche Todesfälle und wiesen in 8,6 % der Verstorbenen histologische Kriterien einer Myokarditis nach. Ein Großteil der untersuchten Gruppe wies ein geringes Lebensalter auf (66 % < 35 Jahre), von diesen waren 75 % männlichen Geschlechts. Doolan et al. [35] wiesen in einer Studie bei an plötzlichem Herztod verstorbenen Patienten in Australien, an denen eine Autopsie durchgeführt wurde, in 12 % der Fälle eine Myokarditis nach. Puranik et al. [123] bestimmten in einem ähnlichen Kollektiv Werte von 11,6 %. Gravanis und Sternby et al. [52] untersuchten Autopsiedaten (n = 12747) hinsichtlich der myokardialen Histologie und konnten retrospektiv, unter Beachtung der histopathologischen Kriterien, den Nachweis einer kardialen Inflammation in 136 Fällen erbringen. Die damit bestimmbare Inzidenz (1,06 %) liegt deutlich unter der, der oben beschriebenen Studien.

Hinsichtlich der Prävalenz gibt das Deutsche Statistische Bundesamt 1998 Werte von 0,1/100.000 Einwohner in Deutschland an.

Die DCM scheint sich als eine Spätkomplikation einer akuten oder chronischen Myokarditis entwickeln zu können [31, 115].

Wie D'Ambrosio et al. [29] in einer Metaanalyse zur Evolution akuter Myokarditiden untersuchten, zeigte sich die Inzidenz der DCM zwischen den untersuchten Studien inhomogen, von 0 % bis zu 52 % , bei einem mittleren Untersuchungszeitraum von drei Jahren.

3. Ätiologie

Es ist eine Vielzahl von Noxen bekannt, die zu einer myokardialen Inflammation führen können. Dazu gehören:

1. Infektiöse Noxen: Hauptsächlich Viren [Enteroviridae (Coxsackie A/B, ECHO-Viridae), Viren des Respirationstraktes (Adenovirus, Influenza A/B, Epstein-Barr-Virus etc.), Herpesviridae (Cytomegalievirus, Varizella-Zoster-Virus, Herpes Simplex etc.), Mumps, Rubella, Rubeola, Vaccinia, Rabies, Coronavirus, Hepatitis B, HIV], Bakterien (Beta-haemolysierende-Streptococcen, Corynebacterium diphtheriae, Neisseria meningitidis, Yersinia enterocolitica, Borrelia burgdorferi etc.), Protozoen (Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzii), Chlamydien, Mycoplasmen, Pilze oder Parasiten(Trichinella spiralis)
2. Physikalische Noxen: Bestrahlung
3. Chemische Noxen: Blei, Arsen, Kohlenmonoxid etc.
4. Medikamente: Penicillin, Ampicillin, Hydrochlorothiazid, Methyldopa, Sulfonamide etc. [13, 133]
5. Systemische Erkrankungen/Autoimmunerkrankungen: Lupus erythematoses, Sklerodermie, rheumatoide Arthritis etc. [55, 120]

In Südamerika stellt das Protozoon Trypanosoma cruzi, Erreger der Chagas-Krankheit, die häufigste Ursache der infektiösen Myokarditis dar, wobei die WHO davon ausgeht, dass ca. 30 % aller chronisch Infizierten kardiale Alterationen aufweisen [149].

Aufgrund der endemischen Verteilung des Vektors (Raubwanzen) spielt T. cruzi bisher in Europa keine relevante ätiologische Rolle.

Als Gore und Saphir 1947 [51] bei 10 % von 1402 Verstorbenen der Nachweis einer Myokarditis gelang, wurden virale und bakterielle Infektionen, in jenem Falle rheumatische und diphterische, als mögliche Auslöser einer myokardialen Inflammation angesehen.

In den Industriestaaten stellen Viren die Hauptursache der infektiösen Form der Myokarditis dar. Enteroviridae, primär Coxsackie-B-Viren (CVB3; Picornaviridae, Gattung Enteroviridae, weitere Vertreter der Gattung stellen Echovirus, Poliovirus und Rhinovirus dar) wurden als die infektiösen Agentien betrachtet, die am häufigsten mit akuten oder chronischen Myokarditiden vergesellschaftet sind. Wobei CVB3 in dieser Gruppe die häufigste Ursache für eine infektiöse Myokarditis darstellt [10].

Bis zu 50 % der akuten Myokarditiden sollen auf CVB-Infektionen zurückgeführt werden können [16, 67, 146]. Bowles et al. [15] konnten das Genom von Adenoviren in 59 % von Patienten mit Myokarditis nachweisen, während CVB-Genome in 35,6 % der Proben vermehrt werden konnten. Andere Arbeitsgruppen sehen die Relevanz von Adenoviren im infektiologischen Prozess aber als noch unklar an, da der histologische Nachweis nicht erbracht werden konnte [54].

Weitere Gruppen wiesen in ihren Studien humanes Herpesvirus 6 (HHV6) und Parvovirus-B19 (PVB19) als häufigste, nachweisbare infektiöse Agenzien nach, was möglicherweise auf einem Virus-Shift basiert [15, 40, 86]. Dieser Virus-Shift, von einer Gattung zu einer anderen, als Hauptursache kann durch eine Mutation, Selektion oder ähnliches bedingt sein. Cytomegalievirus (CMV) konnte bei Myokarditispatienten mit einer Inzidenz zwischen 1 % [97] und 14 % [92] detektiert werden.

Auffällig hinsichtlich der verursachenden Viren sind geographische und/oder genetisch bedingte Unterschiede der betroffenen Populationen, was in ähnlicher Form bereits durch Wakafuji und Okada [144] in einer retrospektiven Datenanalyse beschrieben worden ist. Während PVB19 in *nested*-Polymerase-Kettenreaktionsuntersuchungen (PCR-Untersuchungen) in Deutschland vermehrt nachgewiesen werden kann [15, 74, 118], zeigt sich bspw. Hepatitis C in Japan verbreiteter [132].

Bowles et al. [15] untersuchten in einer Multicenterstudie mit 624 Patienten mit biopsiegesicherter Myokarditis (66 %) oder Borderline-Myokarditis (34 %) die Gewebeproben auf viraler Genome. Der Nachweis gelang in 239 Fällen (38 %) (Adenovirus, Enterovirus, und Cytomegalovirus in abfallender Häufigkeit). Dies zeigt unter Nutzung molekularer Techniken, wie der PCR, dass virale Infektionen eine wichtige Rolle im Rahmen der Entwicklung von Myokarditiden darstellen können.

Ätiologisch scheinen zusätzlich Autoimmunprozesse eine zentrale Rolle einzunehmen. Pankuweit et al. [119] waren in der Lage bei 25–73 % der Patienten mit Biopsie-gesicherter Myokarditis Autoantikörper gegen kardiales Gewebe/kardiale Epitope nachzuweisen. Die Pathogenese kann auf einer chronifizierenden viralen Infektion basieren, bzw. durch dabei ablaufende Autoimmunprozesse verursacht werden (s. Pathogenese). Autoimmunerkrankungen scheinen ebenfalls eine Prädisposition für die Entwicklung von Myokarditiden darzustellen. Zu den bekannten und untersuchten Erkrankungen zählen Coeliakie [48], Morbus Whipple [12], Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, wie Lupus erythematodes [55, 120], das Sharp-Syndrom [79] und die systemische Sklerose [22].

4. Pathogenese

Die Informationen, die uns zur Pathogenese der Myokarditiden vorliegen, basieren hauptsächlich auf Untersuchungen an Tiermodellen.

Hierbei werden primär drei Phasen unterschieden [81]:

1. Initial ein direkter zytotoxischer Effekt auf die Myozyten, verursacht durch eine myokardiale Infektion mit kardiotropen Viren, infektiösen Agenzien oder einer anderen Noxe.
2. Potenziell sekundäre Phase, in der es zur immunologischen Aktivierung kommen kann.
3. In der letzten Phase oder tertiären Phase, führt eine Aktivierung der CD4-Lymphozytensubpopulation zu einer klonalen Expansion von B-Zellen, was über im Folgenden beschriebene Prozesse zu einer weiteren Myozytolyse, additiver Inflammation, Produktion von zirkulierenden *anti-heart*-Antikörper (AK) und zur Chronifizierung führen kann.

Alle drei Phasen können parallel im gleichen Patienten ablaufen, während der prädominante Pathomechanismus von der Patientenimmunabwehr und dem auslösenden Agens abhängig ist. Zur Schädigung des Myokards kann es während jeder der Phasen kommen, jedoch scheinen diese, wie oben beschrieben, einen stereotypen Verlauf aufzuweisen

[114]. Die pathophysiologischen Vorgänge lassen sich gut an der viralen Myokarditis erläutern.

Während der Phase der aktiven Virämie werden kardiotope Viren, wie bspw. das CVB oder das Enzephalomyokarditis-Virus, aufgrund von Oberflächenstrukturen rezeptorvermittelt endozytotisch in die Myozyten aufgenommen. Dort aktivieren sie über Regulationskaskaden die intrazelluläre Translation viraler Proteine. Im Anschluss daran erfolgt die Synthese viraler Bestandteile und das virale Genom wird multipliziert.

Eine Persistenz viraler Genome innerhalb der Myozyten, in Form von inkorporierter/integrierter Doppelstrang-RNA, kann möglicherweise zusätzlich zu myozytärer Dysfunktion beitragen [56, 145]. Diese Vorstellung beruht auf der Annahme, dass die virale Doppelstrang-RNA zu einer Spaltung des zellulären Dystrophins oder des eukaryontischen Initiation-Faktors-4 führen kann.

Die darauf folgende Phase ist gekennzeichnet durch eine Infiltration inflammatorischer Zellen, wie natürlicher Killerzellen und Makrophagen, die im Anschluss an die Migration mit der Synthese und Expression von proinflammatorischen Cytokinen, wie bspw. Interleukin-1, Interleukin-2, Tumor-Nekrosefaktor- α (TNF- α) und Interferon beginnen [68, 103]. TNF- α aktiviert endotheliale Zellen, initiiert die Einwanderung weiterer inflammatorischer Zellen, erhöht die Cytokinproduktion und hat einen direkten negativen inotropen Effekt auf das Herz [40]. Cytokine aktivieren ebenfalls induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthasen (NOS) in kardialen Myozyten [152]. Das System der Zytokinfreisetzung ist von der auslösenden Noxe unabhängig und läuft nach der Aktivierung annähernd gleich ab.

Die fakultativ chronische Phase basiert auf kontinuierlichen, autoimmun getriggerten Prozessen, welche zu weiterem Myozytenuntergang und kardialem *Remodeling* führen können, mit dem möglichen Endbild einer DCM. Zur Lyse infizierter Myozyten kommt es durch aktivierte natürliche Killerzellen, die nach Aktivierung von Interleukin-2 eine Kaskade in Gang setzen, die Perforin in die Zellmembran der infizierten Zelle integriert und folgend in deren reguliertem Untergang resultiert.

In der subakuten Phase kommt es zur Einwanderung von antigenspezifischen T-Lymphozyten. Diese Phase ist zeitlich ca. ein bis zwei Wochen verzögert. [68, 114].

Zellvermittelte Immunität spielt eine wesentliche Rolle in der Bekämpfung viral befallener Zellen. Zytotoxische-CD8-Zellen erkennen Antigen-Fragmente viraler Proteine in MHC-I-Komplexen (*major histocompatibility complex*) auf der Oberfläche von Myozyten, welche die infizierten Zellen im Rahmen des Syntheseprozesses auf ihrer Oberfläche

präsentieren [136]. Dies endet über eine Kaskade wiederum in der Lyse der befallenen Myozyten. Die Reaktion des Immunsystems sorgt in adäquater Form für die Elimination der infizierten Zellen und letztlich in der Termination des Inflammationsprozesses.

Nach einer stattgefundenen Infektion können prinzipiell zwei pathogenetische Mechanismen zu einer Chronifizierung führen:

Zum einen durch eine direkte, fortbestehende virale Schädigung oder zum anderen durch Autoimmun-Prozesse, die auf fehlerhaften Immunzellreaktionen basieren [68].

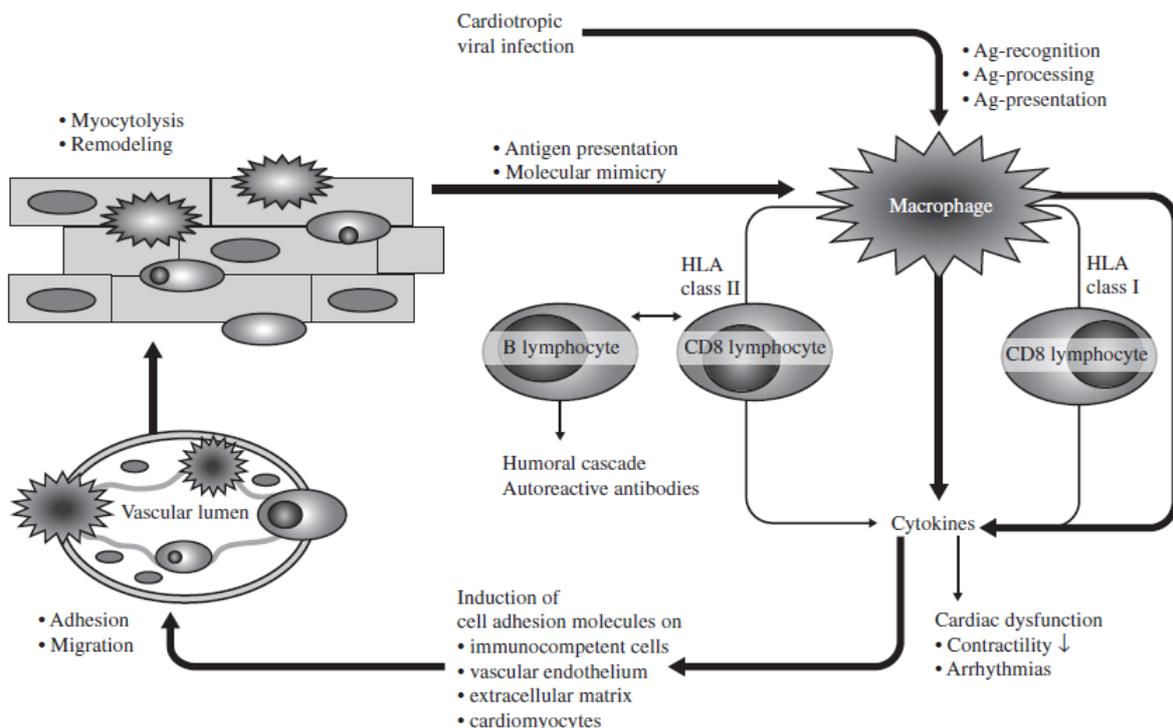


Abb. 2: Pathogenese der inflammatorischen Myokarditis [114]

Zirkulierende Auto-AK, welche gegen kontraktile, strukturelle und mitochondriale Proteine gerichtet sind, wurden in murinen und humanen Myokarditiden beschrieben. Ein oder mehrere Auto-AK können simultan in einem Individuum beobachtet werden. Als antigene Strukturen können multiple Zellbestandteile wie Actin [89], Carnitin [117], Vimentin [89], das Sarkolemm [89, 94] etc. dienen. Beispielhaft sei die Kreuzreaktivität zwischen CVB3-Kapsidproteinen und Myosin erwähnt. 40 % der Aminosäuresequenz zwischen CVB3-Kapsidproteinen und Myosin sind identisch und könnten ursächlich für dieses molekulare Mimikri sein [27]. 25 % bis 73 % der Patienten mit Biopsie gesicherter Erkrankung wiesen in serologischen Untersuchungen AK gegen körpereigene Strukturen auf [119].

Diese AK können möglicherweise direkte zytopathologische Effekte auf den Energiemetabolismus, die Calcium-Homöostase oder die Signaltransduktion haben. Sie können additiv eine Komplementaktivierung induzieren, welche zur Lyse von AK-markierten Zellen führt [49].

Eine Präsenz von Virus-Titern weist auf eine fortlaufende virale Infektion und Replikation hin und kann in einer progredienten myokardialen Schädigung resultieren. Erkennbar auch an apoptotischen Zelluntergängen, die als eine Komponente der Immunantwort aufzufassen ist [68]. Viele Faktoren der Pathogenese sind noch nicht, oder nicht ausreichend geklärt. Die pathologischen Prozesse, die sich im Rahmen einer Myokarditis abspielen, sind vom Erreger, der Immunantwort, den möglichen autoimmunen Reaktionen etc. äußerst unterschiedlich. Akute und chronische Form stellen hinsichtlich der Pathogenese unterschiedliche Stadien dar, in denen andere Therapiemaßnahmen und Diagnostika zu nutzen sind. Die beschriebenen Phasen der Pathogenese und die damit verbundenen spezifischen, pathologischen Veränderungen im Myokard können möglicherweise genutzt werden, um Aussagen über Prognose oder Therapieerfolg zu geben.

5. Symptome/Klinik

Klinisch präsentieren sich Myokarditiden häufig mit unspezifischen Symptomen wie Brustschmerz, Dyspnoe, Leistungsknick und Palpitationen. Eine Diagnostik basierend rein auf Anamnese und körperlicher Untersuchung ist für den klinischen Alltag zu unspezifisch. Differentialdiagnostisch muss eine Reihe von Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen ausgeschlossen werden. Falsch-negative Diagnosen werden aufgrund der diagnostischen Komplexität deshalb häufig gestellt.

Der Verlauf der Erkrankung reicht von subklinischen, asymptomatischen, die den Großteil der Myokarditiden darstellen, bis hin zu fulminanten, lebensbedrohlichen Verläufen, die im hämodynamischen Schock enden können.

Häufig ist im Vorfeld der akuten Form ein kurz zurückliegender Infekt eruierbar, der den oberen Atem- oder Gastrointestinaltrakt betroffen hat (Sinusitis, Laryngitis, Tonsillitis, Gastroenteritis etc.). Gefolgt ist dieser Infekt, bis zum Auftreten von ersten kardialen Symptomen, meist von einem freien Intervall.

Von 3055 erwachsenen Patienten mit Verdacht auf akute oder chronische Myokarditis, die in der *European Study of the Epidemiology and Treatment of inflammatory Heart Disease* (ESETCID) [65] untersucht wurden, wiesen 72 % Symptome einer Dyspnoe, 32 % Brustschmerzen und 18 % Arrhythmien auf. Zeichen der Herzinsuffizienz [148], Arrhythmien [40] und thorakale Schmerzen können einem freien Intervall folgen.

Diese Symptome zeigen auf, wieso Myokarditiden im Anfangsstadium als Myokardinfarkt missinterpretiert werden können [8, 32, 116]. Ein geringer Teil der Patienten wird mit Zeichen einer akuten Herzinsuffizienz (partiell, global) symptomatisch. Bei Krankheitsprogress kann als Endpunkt der Erkrankung eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) resultieren, in welcher Symptome einer Herzinsuffizienz (partiell, global) im Vordergrund stehen.

Table 1 Evolution to dilated cardiomyopathy in patients with acute myocarditis

<i>Reference</i>	<i>Number of patients</i>	<i>Diagnosis</i>	<i>Evolution to DCM (%)</i>	<i>Mean follow up or range</i>
Bengtsson 1966 ³⁰	90	Clinical	15	60 months
Helin 1968 ³¹	12	Clinical	0	7 months
Sainani 1968 ³²	19	Clinical	0	3 months
Smith 1970 ³³	42	Clinical	7	84 months
Gerzen 1972 ³⁴	18	Clinical	28	12 months
Levi 1977 ³⁵	10	Clinical	0	42–68 months
Kitaura 1979 ³⁶	11	Histology	27	18–156 months
Edwards 1982 ³⁷	5	Histology	20	6–12 months
Kayakawa 1983 ³⁸	20	Clinical	30	49 months
Fenoglio 1983 ²¹	18	Histology	17	12 months
Kayakawa 1984 ³⁹	10	Clinical	30	55 months
Daly 1984 ⁴⁰	9 (IS 9)	Histology	22	6 months
Dec 1985 ¹³	18	Histology	11	6–12 months
Das 1985 ⁴¹	18	Clinical	11	54 months
Billingham 1986 ⁴²	20 (IS 15)	Histology	40	5 months
Giesecke 1987 ²⁴	45	Clinical	11	3 months
Quigley 1987 ¹²	23	Histology	52	43 months
Weiss 1987 ⁴³	13 (IS 1)	Histology	46	36 months
Anderson 1987 ⁴⁴	10	Histology	20	6–12 months
Sekiguchi 1988 ¹⁷	20	Histology	10	49 months
Salvi 1990 ⁴⁵	38 (IS 28)	Histology	29	49 months
Davidoff 1991 ⁴⁶	36 (IS 20)	Histology	19	30 months
Sekiguchi 1994 ⁴⁷	90	Histology	14	45 months
Maisch 1994 ⁴⁸	21	Histology	28	6 months
Mason 1995 ²⁷	47	Histology	17	52 months
Sinagra 1997 ¹⁸	56 (IS 36)	Histology	39	48 months
Total	719		Mean 21%	Mean f/u 33 months

Published data on the incidence of progression to dilated cardiomyopathy in patients with clinical or histological diagnosis of acute myocarditis of viral or unknown origin.
DCM, dilated cardiomyopathy; f/u, follow up; IS, number of patients treated with immunosuppressive drugs (no placebo controlled data).

Abb. 3: Evolution zu DCM bei Patienten mit gesicherter AMK [29]

6. Diagnostik

Das heterogene Bild, das im Rahmen der Myokarditis hinsichtlich Klinik und Symptomatik zu finden ist, erschwert es, allein durch Anamnese und körperliche Untersuchung die Diagnose zu stellen. DD wie Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz etc. können zu ähnlichen klinischen Bildern führen.

Diagnostische Hilfsmittel sollten non-invasiv die spezifische Diagnose ermöglichen oder zumindest erleichtern, um den Patienten zum frühestmöglichen Zeitpunkt therapieren zu können und so dessen Prognose zu optimieren.

6.1 Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm (EKG) dient in der Diagnostik der Myokarditis primär dazu um DD auszuschließen bzw. zu verifizieren. Die EKG-Veränderungen einer Myokarditis sind unspezifisch. Zu den Veränderungen zählen ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen, Vorhofflimmern sowie passagäre ventrikuläre und supraventrikuläre Tachykardien, Extrasystolen (20 % der Patienten [110]), atrioventrikulärer Block, Niedervoltage und ST-Veränderungen [62]. Bradykardien wurden besonders bei Kindern und jungen Erwachsenen nach der ersten bis zweiten Woche der Erkrankung beobachtet [75]. In Einzelfällen konnten komplette atrioventrikuläre Blockierungen beobachtet werden [13]. Die Veränderungen im EKG können denen eines akuten Myokardinfarkts hinsichtlich der ST-Strecke gleichen [8, 32, 74] und durch die Lokalisation des Entzündungsprozesses verschiedene Formen eines Infarktes imitieren. EKG-Abnormitäten treten häufig auf, können aber eine Erkrankung aufgrund der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität nicht sicher ausschließen oder bestätigen, da sich auch Myokarditiden mit unauffälligem EKG finden. Eine Sensitivität von nur 47 % [110] erlaubt keine Nutzung des EKG als valides Screening-Tool.

6.2 Labor

Der Anstieg von Laborparametern ist abhängig vom Zeitpunkt der Untersuchung und der Schwere/dem Ausprägungsgrad der Erkrankung. Biomarker, die eine Schädigung von Herzmuskelzellen aufzeigen (Creatinin-Kinase (CK), CK-MB, Troponin etc.), können, müssen aber nicht erhöht sein. Die Release-Kinetik der kardialen Biomarker ist im Falle der Myokarditis nicht von dem Verlauf eines Myokardinfarktes zu unterscheiden. Lauer et al. [80] geben einen positiven prädiktiven Wert nach Untersuchung von erhöhten Troponinwerten im Serum von Patienten mit Biopsie gesicherten Myokarditiden von 35 % an. Smith et al. [137] wiesen für kardiales Troponin I (cTnI)-Messungen bei 53 Patienten mit Myokarditis eine Sensitivität für die Diagnose Myokarditis von 34 %, eine Spezifität von 89 % und einen positiven prädiktiven Wert von 82 % nach, während nur 5,7 % der Patienten mit Myokarditis erhöhte CK-MB Werte aufwiesen.

Da im Verlauf Zellschädigungen und Nekrosen abnehmen und die Konzentration von kardialen Proteinen im Serum aufgrund des Heilungsprozesses fällt, kann nicht davon ausgegangen werden, dass bei einer akuten und chronischen Myokarditis gleiche Serumspiegel zu beobachten sind. Patienten die erhöhte Troponinwerte aufweisen und deren Symptome auf eine Myokarditis deuten, können immunhistologisch weiterführend untersucht/bestätigt werden [80, 137].

Zu den weiteren unspezifischen Parametern, die sich im Labor im Rahmen einer Myokarditis erhöhen können, zählen Lymphozytenanzahl, CRP, die Blutsenkungsgeschwindigkeit oder pro-Calcitonin Werte. Hier muss jedoch die geringe Spezifität der Parameter beachtet werden, da diverse Faktoren (infektiologisch, postinterventionell etc.) eine Beeinflussung herbeiführen können. Die Plasma-konzentration von Interleukin-1 α , Interleukin-1 β und Tumor-Nekrose-Faktor- α zeigen im Rahmen einer Herzmuskelentzündung erhöhte Werte im Plasma auf, was möglicherweise diagnostisch genutzt werden könnte [103]. Studien bezüglich des positiven prädiktiven Wertes, auch in Korrelation zur Biopsie, stehen noch aus.

Der Nachweis des infektiösen Agens ist heutzutage mittels PCR und anderer Verfahren möglich. Ein pathologischer Befund auf serologischer Seite kann eine Infektion von kardialen Gewebe nicht ausreichend bestätigen oder bei dessen Fehlen ausschließen.

6.3 Echokardiographie

Als non-invasives, bildgebendes Verfahren stellt die Echokardiographie in der initialen Diagnostik eine wichtige Methode dar. Die Vorteile bestehen in der breiten Verfügbarkeit, geringen Kosten und der guten Reproduzierbarkeit bei geringem Zeitaufwand und geringen Risiken. Morphologische Veränderungen wie Kammergröße, Wanddicke, Perikarderguss etc. können dargestellt und gleichzeitig funktionelle Einschränkungen wie eine systolische/diastolische Funktionsstörung, reduzierte Ejektionsfraktion oder bspw. intrakavitäre Thromben sichtbar gemacht werden. Darstellbare Dysfunktionen sind jedoch nicht Myokarditis spezifisch und die Sensitivität gering (62 %) [76]. Der Stellenwert ist in der Ausschlussdiagnostik anderer Ursachen einer Herzinsuffizienz zu sehen, wie valvulären Erkrankungen oder anderen Kardiomyopathien (hypertropher oder restriktiver Formenkreis). Felker et al. [42] berichten, dass mittels Echokardiographie zwischen akuter und fulminanter Form der Inflammation differenziert werden kann. Fulminante Myokarditiden zeigen einen nicht-dilatierten, verdickten und hypokontraktilen LV, während akute Formen LV-Dilatation, normale Wandstärke und reduzierte LV-Funktion aufweisen können. Pinamonti et al. [122] konnten eine LV-Dysfunktion bei 67 % der Patienten in ihrem Kollektiv nachweisen, während eine LV-Dilatation minimal oder gar nicht detektierbar war, weiterhin wiesen 64 % eine reduzierte Kontraktilität auf.

Eine erhöhte Echogenität, analog zu einer erhöhten Signalintensität im MRT (hinsichtlich der T2-Ödem-Ratio), deutet mit einer Zunahme der Wanddicke auf eine Flüssigkeitsanlagerung bzw. ein reaktives Ödem im Myokard hin. Dieses Phänomen ist primär in der akuten Phase einer Myokarditis zu beobachten [43]. Eine vorübergehende Zunahme der ventrikulären Wanddicke (a. e. als Ödem zu bewerten), wie sie auch im MRT zu beobachten ist wurde erstmalig in echokardiographischen Untersuchungen beschrieben [59] und kann im Verlauf effizient nachkontrolliert werden [64]. Die *European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases* (ESC) empfiehlt bei allen Patienten mit Verdacht auf Myokarditis nach Aufnahme ein transthorakales Echokardiogramm durchzuführen. Sollte es zu einer weiteren Verschlechterung des Patientenstatus kommen, so sollen wiederholte Echokardiographien zur Objektivierung genutzt werden [19]. Es bleibt aber festzuhalten, dass der echokardiographische Befund auch bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis vollkommen unauffällig sein kann.

6.4 Szintigraphie

Bei dieser Form der bildgebenden Diagnostik werden Anti-Myosin-Antikörper intravenös appliziert, die im Vorfeld mittels $^{111}\text{Indium}$ oder $^{31}\text{Gallium}$ radioaktiv markiert wurden. Kommen diese Antikörper mit intrazellulärem Myosin aus einer Herzmuskelzelle in Kontakt, deren Zellmembran geschädigt ist, reichern sie sich lokal an und sind mittels Gammakamera detektierbar.

Dec et al. [30] fanden in einer Kohorte von 82 Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis eine Sensitivität von 83 % aber nur eine Spezifität von 53 % für die Detektion einer kardialen Schädigung auf Zellebene. Weiterhin zeigte sich ein negativer Vorhersagewert von 92 %. Margari et al. [96] detektierten in ihrer Studie abweichende prozentuale Werte hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und dem positiven Vorhersagewert (92 %, 13 % und 45 %). Weiter kamen sie zu dem Ergebnis, dass eine $^{111}\text{Indium}$ -Szintigraphie in Verbindung mit einer kombinierten Echokardiographie (Linksventrikulärer (LV) enddiastolischer Diameter ≤ 62 mm) bei geringerer Sensitivität (45 %) eine erhöhte Spezifität (88 %) und einen erhöhten positiven Vorhersagewert bietet (79 %).

Die DD anderer Erkrankungen, welche ebenfalls zu einer Myosinfreisetzung führen ist schwierig, da eine Contusio cordis, ein Infarkt etc. ebenfalls zu einer lokalisierten Anreicherung führen und die Spezifität kritisch zu betrachten ist.

Weitere Faktoren, die die Nutzung der Szintigraphie beschränken, sind limitierte Menge an Tracern, geringes lokales Auflösungsvermögen und die Problematik der Reproduzierbarkeit.

6.5 Myokardbiopsie

Der Goldstandard bei klinisch geäußertem Verdacht einer Myokarditis ist die Biopsie. Die Diagnose kann gesichert und die zugrundeliegende Ursache identifiziert werden, was sich direkt auf die anschließende Therapie und Prognose auswirkt. Die Kriterien, unter denen das Biopsat bei Verdacht auf (V. a.) Myokarditis untersucht werden, basieren auf den 1987 geschaffenen Dallas-Kriterien [9].

Der Nachweis einer Myokarditis erfordert inflammatorische Infiltrate und assoziierte Myozytennekrosen oder -schäden, welche nicht charakteristisch für ein ischämisches Er-

eignis oder darauf zurückzuführen sind. Eine Borderline-Myokarditis erfordert ein gering gradiges inflammatorisches Infiltrat und keinen lichtmikroskopischen Nachweis einer Myozytendestruktion [9].

Die Dallas-Kriterien wurden entwickelt, um Pathologen ein simples und leicht anwendbares Mittel zur Analyse endomyokardialer Biopsien bei Verdacht auf Myokarditis anzubieten. Die Entwicklung und Weiterentwicklung von immunhistologischen Verfahren erlaubte eine zunehmende Verbesserung der Aufarbeitung der gewonnenen Biopsate. Die Charakterisierung einer fokalen, diffusen oder gering gradigen/Borderline-Myokarditis wurde durch neue Techniken wie Immunhistochemie, -fluoreszenz und -peroxidasefärbungen für inflammatorische Zellinfiltrate und gebundene antikardiale Antikörper verbessert [73, 90, 94, 113]. Um die diagnostische Sensitivität der Immunhistochemie zu erhöhen, ist die Nutzung einer großen Zahl von Antikörpern nötig, um die Infiltrate identifizieren und charakterisieren zu können. Durch den Einschluss immunhistologischer Parameter durch die *World Health Federation (WHF) Task Force for the Definition of Acute and Chronic Myocarditis* [95] wurden die lichtmikroskopischen Dallas-Kriterien effizient erweitert. PCR und In-Situ-Hybridisierung verbesserten zusätzlich das Verständnis der zugrundeliegenden ätiologischen und pathophysiologischen Mechanismen der Myokarditis [65].

Die Immunhistologie erlaubt die phenotypische Charakterisierung der zellulären Infiltrate einer inflammatorischen Kardiomyopathie in aktivierte und zytotoxische T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Makrophagen und natürliche-Killer-Zellen. Phenotypische Charakterisierungen der Zellinfiltrate zeigten, dass additiv zu der durchschnittlichen Zahl an infiltrierten T-Lymphozyten (> 7 Zellen/mm²) aktivierte und speziell zytotoxische Lymphozyten sowie Makrophagen bei der Diagnosestellung einer inflammatorischen Herzmuskelerkrankung beachtet werden sollten. Diese Erkenntnisse wurden durch automatisierte, digitale Bildanalysen bestätigt (Quantifizierungsergebnisse, Signifikanzgrenzen für intramyokardiale Infiltrate).

Die Analysen bieten die Möglichkeit einer standardisierten, semi-automatischen, quantifizierenden Methode, welche keiner Inter-Observer-Variabilität unterliegt [112, 114], wie es bei der rein histologischen Analyse durch Pathologen der Fall war. Immunhistochemische Techniken erlauben (im Gegensatz zu rein histologischen Analysen) eindeutige Identifikationen und Differenzierungen von anderen Zellen des interstitiellen Typs (Fibroblasten, Perizyten) und die Quantifizierung des intramyokardialen Inflammationsprozesses [114].

Die enge Assoziation zwischen immunkompetenten Zellen und zellulären-endothelialen Adhäsionsmolekülen bestätigte die Hypothese einer Interdependenz dieser Faktoren.

Cytokininduzierte Zelladhäsionsmoleküle (CAMs) dienen der Triggerung der transendothelialen Diapedese von immuneffektor Zellen in das Myokardium. Ein messbarer Anstieg der CAMs ist somit gleichzusetzen mit einem inflammatorischen Prozess im Myokard [113, 147]. Diese Zelladhäsionsmoleküle reagieren hinsichtlich ihrer Immunantwort auf virale Proteine und können gleichzeitig eine Kreuzreaktivität mit kryptischen, myokardialen Antigenen aufweisen.

Die virale Diagnostik basiert auf dem Nachweis und der Identifikation des Virus (Desoxyribonukleinsäure (DNA)- Ribonukleinsäure (RNA)-Extraktion und reverse Transkriptase (RT)-PCR [15, 145]), der Viruslast und der Virusreplikation aus bioptisch gewonnenem Gewebe [14,31].

Der sogenannte *sampling error*, stellt einen der Hauptfaktoren für die niedrige Sensitivität bei Biopsien bei Myokarditiden dar. Durch den möglichen fokalen Charakter der Inflammation kommt es durch die (lokal begrenzte) bioptische Probenentnahme zu einer Diagnostik, die nicht repräsentativ für das gesamte Myokard sein kann. Im Myocarditis Treatment Trial, welcher 2305 Patienten mit unklarer Herzinsuffizienz einschloss, konnten die histopathologischen Parameter für eine Myokarditis in nur in 9,58 % der Fälle durch endomyokardiale Biopsien bestätigt werden [37]. Untersuchungen haben ergeben, dass der rechte Ventrikel häufig nicht in den Entzündungsprozess integriert ist und somit eine rechts ventrikuläre (RV)-Biopsie zur Detektion einer Myokarditis in Frage gestellt werden muss [88]. Die *American Heart Association* (AHA), das *American College of Cardiology* (ACC) und die ESC empfehlen die Entnahme von 5–10 Biopsien, unter Berücksichtigung der Klinik des Patienten, um den *sampling error* zu reduzieren [25]. Untersuchungen, welche post mortem an gesicherten Myokarditisfällen durchgeführt wurden, haben ergeben, dass > 17 Biopsien nötig waren, um in > 80 % der Fälle die korrekte Diagnose einer Myokarditis zu stellen [58]. Die im klinischen Alltag häufig durchgeführten 5–10 Probeentnahmen können somit möglicherweise nicht mit der gleichen Sensitivität zur Diagnose Myokarditis führen. Weiterhin kann es durch die Variabilität der Untersucher/Interobservervariabilität, basierend auf Ausbildungsstand, Erfahrung/Expertise etc., zu divergierenden Ergebnissen hinsichtlich der Präparatebewertung kommen [11, 88].

Um die Genauigkeit der Untersuchung zu erhöhen und den *sampling error* zu reduzieren empfiehlt die ESC, dass multiple Biopsien zu einem möglichst frühen Zeitpunkt entnommen werden und abhängig vom klinischen Bild und durchgeführten Voruntersuchungen der linke, rechte oder beide Ventrikel biopsiert werden [19].

Die Risiken einer endomyokardialen Biopsie (EMB) können in akute und zeitlich verzögerte Komplikationen aufgeteilt werden. Zu den unmittelbaren Risiken einer EMB zählen Perforation des Myokards mit Perikardtamponade, ventrikuläre oder supraventrikuläre Arrhythmien, Schenkelblöcke, Pneumothoraces, Perforation zentraler Arterien, Embolisation der pulmonalen Strombahn, Nervenparesen, venöse Hämatome, Beschädigung der Trikuspidalklappe oder Mitralklappe und die Bildung von arterio-venösen Fisteln. Verzögerte Komplikationen können Blutungen an der Punktionsstelle, perikardiale Tamponade und tiefe Beinvenenthrombose darstellen. Mehrere Single-Center-Studien geben eine niedrige Gesamtkomplikationsrate von $< 1\%$ an [33, 46, 57]. Die Option der chirurgischen Dekompression des perikardialen Raumes und eine Perikardiozentese sollten in Zentren, welche die EMB nutzen, möglich sein. EMBs müssen gegebenenfalls wiederholt werden, um die Antwort auf eine Ätiologie bezogene Therapie zu objektivieren oder bspw. bei Progress der Herzinsuffizienzsymptomatik einen *sampling error* auszuschließen oder zu minimieren.

6.6 Herzkatheteruntersuchung

Die Relevanz der Koronarangiographie im Rahmen der Myokarditisdiagnostik basiert auf dem Ausschluss der DD ischämisch bedingten Kardiomyopathie/des akuten Koronarsyndroms. Dieses stellt eine der wichtigsten DD der Myokarditis dar.

Bei der deutlich höheren Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit (KHK) im Vergleich zur Myokarditis steht eine Stufendiagnostik zur Diagnosesicherung klar vor der einer Myokarditis. Ausnahmen sind sehr junge Patienten, welche sich mit passender Anamnese und Symptomatik einer Herzmuskelentzündung zeigen. Stensaeth et al. [138] und Larsen et al. [78] detektierten in ihren Studien, dass 3–4 % aller Patienten mit MI kein pathologisches Korrelat in den Herzkranzgefäßen aufwiesen. *Myocardial infarction with normal coronary arteries* (MINCAs) können differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Agewall et al. [4] fanden in ihrer untersuchten Gruppe höhere Werte von 7 %. Zeigt der Patient neben Symptomen einer KHK eine kardiale Insuffizienz, kann mittels Koronarangiographie eine ischämische Erkrankung als Ursache ausgeschlossen werden [109]. Zur DD ist daher die koronare Herzkatheteruntersuchung sehr zweckdienlich, allerdings kann eine Myokarditis durch sie weder sicher nachgewiesen, noch ausgeschlossen werden.

6.7 Magnetresonanztomographie

Die oben genannten Limitationen der diagnostischen Verfahren machen deutlich, wie wichtig die Suche nach einer Alternative ist, die eine hohe Sensitivität und Spezifität garantiert und gleichzeitig mit einem geringen Risiko für den Patienten verbunden ist.

Ein ideales Verfahren sollte non-invasiv sein, eine hohe Sensitivität und Spezifität besitzen, eine frühe und valide Diagnose ermöglichen und darüber hinaus auch prognostische Informationen liefern. Der fokale Charakter [8, 9, 74] sollte durch ein diagnostisches Mittel sicher identifiziert werden können, welches das gesamte Myokard und die angrenzenden Strukturen mit einer Auflösung darstellt, die auch kleine Läsionen sichtbar macht [143].

Als solches Diagnostikum kann die kardiale Magnetresonanztomographie (kMRT) unter Berücksichtigung der momentanen Studienlage dienen.

Erste Studien bezüglich der Nutzbarkeit des MRT bei Myokarditiden wurden 1991 von Gagliardi et al. [34] bei Kindern und Säuglingen publiziert. Diese Arbeitsgruppe verglich die Ergebnisse der bildgebenden Untersuchungen mit denen der Biopsie. Falsch-negative oder falsch-positive Ergebnisse wurden nicht beobachtet, was in der sehr kleinen untersuchten Gruppe von elf Patienten/Probanden zu einer Sensitivität und Spezifität von 100 % geführt hat, aufgrund der geringen Fallzahl sind diese Ergebnisse aber kaum auf die Alltagsdiagnostik übertragbar.

Die erste Studie, in welcher Patienten biopsiert und einer MRT Untersuchung unterzogen wurden, wurde von Friedrich et al. [47] 1998 durchgeführt. Alle Patienten wurden per kMRT, Biopsie und hinsichtlich der funktionellen und klinischen Parameter longitudinal untersucht. Diese Studie zeigte, dass die Ergebnisse der Biopsie mit denen der MRT korrelieren. In dieser Studie wurde erstmals die frühe Kontrastmittelanreicherung (KM-Anreicherung) in T1-gewichteten Bildern anhand von 44 Verdachtsfällen einer akuten Myokarditis untersucht. Sie konnten an den Tagen 2, 7, 14 und

28 nach Untersuchungsbeginn, in den T1-gewichteten Spin-Echo-Sequenzen, pathologische KM-Anreicherungen feststellen. Allerdings wurde nur bei sieben Patienten eine Myokardbiopsie durchgeführt so dass keine Aussage über die Zuverlässigkeit der Methode bei der Diagnosestellung getroffen werden konnte. Nachfolgende Studien, in denen die Diagnose der Myokarditis auch bioptisch gesichert wurde, zeigten, dass das global relative Enhancement (gRE) ein wertvolles Kriterium im Rahmen der Myokarditisdiagnostik darstellen könnte [76].

Abdel-Aty et al. [1] haben gezeigt, dass ein myokardiales Ödem, das im Rahmen des Inflammationsprozesses der Myokarditis auftritt, durch die Nutzung von T2-gewichteten Spin-Echo Sequenzen detektiert werden kann, ähnlich wie es auch Studienergebnisse im Bereich der Echokardiographie nachgewiesen haben [64]. Basierend auf der Annahme, dass der Skelettmuskel (SM) hinsichtlich des Wassergehaltes als normwertig bzw. ödemfrei anzusehen ist, wurde der relative Wassergehalt des myokardialen Gewebes im Vergleich zum SM verwendet um ein intramyokardiales Ödem zu detektieren [1].

Des Weiteren kann mithilfe der *Inversion-Recovery-Gradient-Recall-Echo*-Sequenzen das sogenannte *Late Gadolinium Enhancement* (LGE) dargestellt werden, das ein Myokarditis-spezifisches Verteilungsmuster mit fokaler Signalanreicherung (SA) aufweisen kann [88]. Bei 32 Patienten mit der klinischen Diagnose einer Myokarditis wurden im MRT auf LGE hin untersucht und die verdächtigen Areale mittels endomyokardialer Biopsie histologisch kontrolliert. 28 Patienten bzw. 88 % zeigten eine SA an einem oder mehreren Foci. 90 % der bioptisch gewonnenen Proben korrelierten histologisch mit den im MRT auffälligen Arealen. Das Zeitfenster, in welchem es zu einer maximalen globalen myokardialen SA kommt, hängt mit der Krankheitsaktivität zusammen und liegt bei zwei bis vier Wochen [46, 143].

Erklärbar ist dies dadurch, dass nach diesem Zeitraum die Elimination der infektiösen Agenzien erfolgt und pathologische SA-/Schrankenstörungen, die zu einer erhöhten Signalintensität führen, nicht mehr gegeben sind bzw. abfallen [98].

Im Rahmen eines klinischen Verdachts auf Myokarditis empfiehlt die ESC eine Stufendiagnostik, die wie folgt durchgeführt werden sollte.

Nach Erhebung von Anamnese und körperlicher Untersuchung sollen sich erweiterte Maßnahmen wie EKG, Serologie, Echokardiographie, Angiographie anschließen. Erst mit bildgenerierenden Verfahren, wie Echokardiographie und Angiographie, bzw. im Anschluss an diese, soll die MRT Diagnostik bei klinisch stabilen Patienten zur weiteren Gewebecharakterisierung durchgeführt werden. Das MRT ist hinsichtlich seiner

Präzision alternativen Verfahren wie der Echokardiographie überlegen [121]. Im Anschluss an diese Stufendiagnostik und bei fortbestehendem Verdacht auf eine Myokarditis erfolgt die Biopsie. Kardiale MRT-Bildgebung kann momentan eine Biopsie nicht ersetzen und sollte diese ebenfalls nicht herauszögern [19, 46]. In den sogenannten Lake-Louise-Kriterien wurde durch ein Expertenplenum, basierend auf den momentanen Studienergebnissen, Empfehlungen erstellt, durch die bei einem Myokarditisverdacht mittels MRT-Bildgebung Ergebnisse mit maximaler Sensitivität und Spezifität erzielt werden können.

Da die Studienlage gegenüber dem Goldstandard Biopsie weiterhin unzureichend ist (Anzahl der Studienteilnehmer, präselektierte Gruppen etc.), sind die Lake-Louise-Kriterien als Empfehlungen anzusehen und bedürfen weiterer Untersuchungen.

Friedrich et al. [46] empfehlen die Nutzung aller drei Parameter/Sequenzen der Lake-Louise-Kriterien zur effizientesten Diagnosestellung (*Early Global Relative Enhancement* (T1), die T2 gewichteten Ödem sensitiven *turbo spin echo* (TSE) Sequenzen sowie das LGE).

6.7.1 Early Global Relative Enhancement (T1)

Lokale Inflammation und die begleitende Ausschüttung von Gewebemediatoren, führen an Gefäßen zu einer Vasodilatation. Basierend auf dieser (lokalen) Hyperämie und dem entzündungsvermittelten Kapillarleck kommt es in den ersten Minuten nach Applikation (frühe *wash-in*-Phase) des Gadoliniums zu einer Anreicherung des KM im Interstitium des betroffenen Areals. Die diagnostische Nutzbarkeit von T1-Sequenzen zum Nachweis einer klinischen akuten/chronischen Myokarditis konnte in mehreren Studien belegt werden [1, 47, 56]. Die quantitative Analyse basiert, wie bei der Analyse von T2-Sequenzen zum Ödemnachweis, auf dem Vergleich des betroffenen Myokardareals mit der SM als Normwert.

Es werden T1-weighted (w) TSE Bilder in axialer Orientierung vor und unmittelbar nach der KM-Gabe akquiriert. Der absolute prozentuale Signalanstieg des Myokards wird in Verhältnis zu dem absoluten prozentualen Signalanstieg des Skelettmuskels (*Early Gadolinium Enhancement Ratio* (EGER)) gesetzt. Die EGER ist pathologisch ab Werten $\geq 4,0$, das absolute Enhancement des Myokards hat einen *cut off* von 45 %.

Limitierende Faktoren bei der T1-Bildanalyse stellen Patienten mit Myositis-Befund dar, die bei gleichzeitiger Inflammation des normalgesetzten Muskels keine reliable Analyse erlauben (siehe auch T2 Bildgebung). Signifikante Arrhythmien oder abnorme Atemmuster können zu Artefakten in den *fast-spin-echo*-Sequenzen führen, die die Bildqualität und die folgende Analysegenauigkeit reduzieren.

6.7.2 T2 gewichtete Ödem sensitive TSE Sequenzen

Durch Zellmembranschäden im Rahmen des Inflammationsprozesses kommt es zu einer Barriere-/Schrankenstörung auf zellulärer Ebene. Basierend auf diesem transmembranösen Verlust von Elektrolyten und höhermolekularen Molekülen (Troponin etc.) kommt es zu einer Zunahme des In- und Exflux von Wasser. Durch die Zunahme des extrazellulären Flüssigkeitsgehaltes/Volumens kommt es zu einer häufig messbaren Ödembildung. T2-gewichtete Bildgebung im MRT weist mit hoher Sensitivität Ödeme nach.

Triple-inversion-recovery-turbo-spin-echo-Sequenzen mit Inversions-Impulsen zur Fett- und Blutsignalunterdrückung [2] ermöglichen eine gute Differenzierbarkeit zwischen regionalem Ödem, Fett, Blut und nicht betroffenem Myokard. Myokardiale Ödeme erscheinen als regionale/globale Bereiche hoher Signalintensität (SI) in T2-gewichteten Sequenzen. Eine quantitative Analyse erfolgt durch die Nutzung von Software, welche die SI des Myokards mit der selektierten SM vergleicht. Eine Abweichung um mehr als 2 Standardabweichungen gegenüber dem normalen Muskelgewebe bestätigt ein intramyokardiales Ödem. Eine rein visuelle Analyse bei globalem Ödem im gesamten Myokardbereich kann die Diagnose erschweren. Werte der T2-Ratio $> 1,9$ deuten stark auf eine Myokarditis hin [1].

Zu den Limitationen der T2-Bilddatenanalyse zählen bspw., dass mindestens zehn Pixel mit hoher Signalintensität als Größenminimum gelten und Areale mit sehr niedriger Signalintensität nicht zu nutzen sind (mögl. Fibrosen, Narben o.Ä.) [46]. Bei Patienten, die eine Myositis im SM Bereich aufweisen oder bei denen ein möglicher anderer Prozess zu einer Inflammation der SM führt (SM-Ödem bei Myositis etc.), kann das Ergebnis der vergleichenden Bildanalyse verfälscht sein [76].

Weiteres Augenmerk ist bei der Bildanalyse auf die Lokalisation der Signalanhebung zu richten. Da die Signalanreicherung bei Myokarditiden im Großteil der Fälle subepikardial

und intramural zu detektieren ist, nicht im Bereich des Endokards, wie es bei niedrigem intrakavitären Blutfluss der Fall ist, kann dies zur Diagnose herangezogen werden.

Zur korrekten Analyse von SM wird empfohlen, die T2-Sequenzen neben *steady-state free precession* (SSFP)- oder T1-Sequenzen zu betrachten, um sicherzustellen, dass bei Fett-supprimierten-Sequenzen Muskel und Fettgewebe differenzieren kann. Kurz-Achsen-Aufnahmen ergeben häufig eine bessere Bildqualität als Lang-Achsen Aufnahmen, auch wenn apikale Bereiche aufgrund von Artefakten (intraventrikulärer Blutfluss) verworfen werden müssen. Problematisch ist, dass das Auftreten von Ödemen eine Begleiterscheinung der akuten Phase der Myokarditis ist und nicht bei chronischen Prozessen zu erwarten ist, eine unspezifische Erscheinung darstellt und gering gradige Entzündungen ohne Ödem ebenfalls nicht detektiert werden.

Cobelli et al. [23] konnten bei Borderline-Myokarditiden in T2-gewichteten Aufnahmen keine Ödeme beobachten. Jedoch gelang ihnen der Nachweis bei histologisch gesichertem Befund, definiert nach den Dallas-Kriterien, bei 36 % der Patienten. Limitierend ist die Nutzbarkeit bei geringem Ausprägungsgrad der Inflammation mit begleitend geringerem Ödem, Borderline-Myokarditis und bei Patienten mit Arrhythmien und/oder anderen Bewegungsabnormalitäten, da dies die Bildqualität und folgende Quantifizierung der Ödeme nicht reliabel macht.

Lokalisiert der Untersucher das Ödem im subendokardialen oder transmuralen Bereich in Kombination mit einer ischämischen LGE-Verteilung, kann eine myokardiale Infarzierung nicht ausgeschlossen und sollte weiter abgeklärt werden [19]. Prognostisch ist zu erwähnen, dass Areale, die eine erhöhte/pathologische SI in den T2 Sequenzen aufweisen, bei fehlendem positivem LGE, a. e. reversibel geschädigt sind und gute Rekonvaleszenzwerte aufweisen [3, 5].

6.7.3 Late Gadolinium Enhancement

Kommt es im Verlauf der Myokarditis zu einer irreversiblen Zellschädigung, die in Nekrose und/oder Fibrose endet, kann diese Veränderung im Gewebe und in der KM-Aufnahme ebenfalls zur Diagnostik im MRT genutzt werden. In der frühen Phase der Zellnekrose, kommt es zur Aufnahme von KM in die Zellen durch die geschädigten Zellmembranen [81]. Durch die Anhebung der SI in diesen irreversibel geschädigten Bereichen besteht die Möglichkeit, diese sichtbar zu machen.

Nach Beendigung der akuten Inflammationsphase und der Reparationsvorgänge im Myokard, kommt es zur Ausbildung eines fibrotischen Areals. Dieser Fibrosebereich weist große interstitielle Zwischenräume auf, in Bereichen in denen vorher Myozyten vorlagen. Durch die Vergrößerung des extrazellulären Raumes vergrößert sich ebenfalls der Ausbreitungsbereich des KM, was wiederum in einer Signalanhebung in der späten *wash-out*-Phase resultiert [88]. Somit ist die Analyse und Charakterisierung des Myokards während und auch nach abgeheilter Myokarditis durch das LGE möglich. Die Bildgebung basiert auf Inversions-Impulsen, um die Signalantwort des gesunden/nicht geschädigten Myokards zu supprimieren. Dadurch kommt es zu einer Signalanhebung in Bereichen, in denen erhöhte Gadolinium-Konzentrationen herrschen. Die Sequenz sollte frühestens zehn Minuten nach Applikation des KM erfolgen, damit ausreichend Zeit für eine Anreicherung im Interstitium besteht. Typischerweise werden subendokardiale Myokardbereiche ausgeschlossen, die Signalanhebungen sind im Verteilungsmuster multifokal und betreffen a. e. den subepikardialen Bereich [19].

Der Nachweis eines erhöhten/pathologischen LGE kann in mehreren Abstufungen erfolgen. Bei fokalen Signalanhebungen detektiert man diese meist in subepikardialen Bereichen des LV, wobei diese sich variabel durch die Ventrikelwand ausdehnen können. Das Auftreten kann aber auch multifokal bis diffus sein. Gegenüber ischämisch bedingten Signalanhebungen sind die der Myokarditis nicht isoliert subendokardial lokalisiert. Friedrich et al. [46] berichten in ihrer Arbeit, dass basales Septum, LV-Ausflusstrakt und Pars membranacea des Septums in Kurzachsen-Bilddaten falsch-positive Befunde hervorrufen können. Ein weiterer Focus erhöhter SI, häufig ohne pathologisches Korrelat, stellt das basale Septum in transversalen, Kurzachsen- und Langachsen-Aufnahmen dar. Möglicherweise basiert dies auf der Fusion des RV-Moderatorbandes mit dem RV-Anteil des Septums. Unter Nutzung der Dallas-Kriterien betrug das positive/pathologische LGE in einer Studie von Cobelli et al. [23] bei Borderline-Myokarditiden 44 % im Gegensatz zu aktiven Myokarditiden mit 84 %, wobei die Sensitivität stark zwischen einzelnen Patientenkollektiven schwankt [1, 23, 56, 86, 88]. Mögliche Erklärungen sind, dass die nekrotischen/fibrotischen Areale bei Borderline-Myokarditiden zu gering sind und somit unter die kritische Nachweisgrenze des MRT fallen. Die akute Form der Myokarditis wiederum weist möglicherweise die Maximalform der myokardialen Zellschädigung auf. Durch die Schädigung der Zellstruktur, wird potenziell auch der intrazelluläre Raum nach der späten *wash-out*-Phase als pathologisches LGE wiedergegeben bzw. als Nekrose/Fibrose wiedergegeben. Eine Abnahme der Arealgröße des pathologischen/positiven LGE im

Verlauf bzw. in Kontrolluntersuchungen kann auf der Retraktion des Fibroseareals basieren, wie es auch bei kutaner Narbenheilung zu beobachten ist. Kommt es allerdings in der akuten Phase nicht zu einer Schädigung, die mittels MRT detektierbar ist, würde eine alleinige Analyse mit negativem LGE zu einer falsch-negativen Diagnose führen [85].

Wenn alle drei Sequenzen durchgeführt werden können und zwei von drei pathologisch/positiv sind, beträgt die Ausschluss-/Vorhersagegenauigkeit 78 %, bei alleiniger Nutzung des LGE nur 68 % [85]. Klinische, funktionelle und andere Apparative Ergebnisse müssen in die Diagnosestellung miteinbezogen werden.

In zwei Studien wurden die drei oben beschriebenen Sequenzen zusammen und in allen Kombinationsoptionen dieser durchgeführt: Abdel-Aty et al. [1] führten die MRT-Analysen an Patienten mit klinischen V. a. AMK durch, während Gutberlet et al. [56] Patienten mit chronischer Myokarditis untersuchten, die histopathologisch bestätigt waren. In beiden Studien kam es zur höchsten diagnostischen Genauigkeit unter Nutzung aller drei MRT-Parameter, bei positivem/pathologischem Nachweis von mindestens zwei Kriterien.

Weitere supportive Befunde in der kardialen MRT Diagnostik stellen begleitender Perikarderguss und LV-Dysfunktion dar.

Die Klassifizierung erfolgt aufgrund der Größe des Ergusses in moderat-groß, groß und ohne hämodynamische Einschränkung und groß mit hämodynamischer Einschränkung. Perikardergüsse wurden nach Studienergebnissen in 32–57 % der Myokarditisfälle beschrieben [6, 20]. Ein flüssiger Saum ohne nicht-fluide Komponente (Fibrin, Thromben) stellt ein zu beachtendes Pathologikum dar.

Eine LV-Dysfunktion bei globaler Dysfunktion ist ebenfalls hinweisend auf eine Myokarditis, jedoch ist die Spezifität gering.

Die ESC empfiehlt eine Wiederholung der MRT-Untersuchung ein bis zwei Wochen nach Erst-MRT, wenn keines der drei Kriterien positiv/pathologisch ist, der Beginn der Symptome kurz zurück liegt und die Klinik einen hochgradigen V. a. Myokarditis bietet oder aber eines der drei Kriterien positiv ist und ein supportiver Parameter wie Perikarderguss oder LV-Dysfunktion zu beobachten ist/vorliegt [19].

Exaktheit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der kardialen MRT-Bildgebung sind in mehreren Studien untersucht worden [53, 83, 87]. Lokalisation, Aktivität und Ausbreitung der Myokarditis können repetitiv und spezifisch bestimmt werden [53]. Auch bezüglich der Prognostik konnte bspw. die Studie von Wagner et al. [143] aufzeigen, dass

funktionelle Ergebnisse und klinischer Verlauf vorhergesagt werden können. Volummessungen, Verlaufsbeobachtungen (aufgrund der guten Reproduzierbarkeit) oder die Bestimmung der Myokarddicke etc. sind ebenfalls leicht möglich. Non-invasive, mehrfache Untersuchungsgänge, ohne die Nutzung von radioaktiven Markern oder einer Strahlenexposition, zählen zu den eindeutigen Vorteilen der kMRT, bei gleichzeitiger Möglichkeit der Verlaufsbeobachtung und machen sie zu einem attraktiven Diagnostikum.

7. Therapie

Die Therapie der Myokarditis ist abhängig von Klinik, auslösendem Agens und Phase der Erkrankung. Aufgrund der hohen Zahl an Spontanremissionen reichen Allgemeinmaßnahmen/symptomatische Therapie in der Großzahl der Fälle aus. Nur ein kleiner Teil der Patienten stellt sich klinisch mit einer akuten oder fulminanten Form einer Myokarditis vor, die pharmakologisch und/oder mit mechanischem Support therapiert werden muss. Zum heutigen Zeitpunkt sind keine großen, multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Studien zur Therapie von Myokarditiden durchgeführt worden. Somit basieren die Therapiestandards weiterhin auf Expertenmeinungen und den Ergebnissen kleinerer Studien. Die Therapie hat primär eine adäquate Symptomkontrolle zum Ziel. Hierzu zählen bei nicht selbstlimitierendem Verlauf, die Kontrolle von Arrhythmien und Therapie der Herzinsuffizienz. Kommt es bei einer akuten/fulminanten Myokarditis zu einer akuten Herzinsuffizienz, sollten alle Möglichkeiten einer kardio-pulmonalen Unterstützung, a. e. im Rahmen einer spezialisierten, intensivmedizinischen Versorgung zur Verfügung stehen. Imponiert bereits zu Beginn ein Pumpversagen bzw. ist dieses progredient, kann die Indikation zu mechanischen Supportsystemen (intra-aortale Ballonpumpe (IABP), *left-ventricular-assist-device* (LVAD) etc.) und/oder extrakorporaler Membranoxygenierung bestehen. Diese Verfahren führen zu einer Volumenentlastung des Herzens die wiederum zu einer Normalisierung der ventrikulären Geometrie, einer Reduktion der myokardialen Wandspannung und eine Optimierung der Kontraktilität bewirken. Auch wird die Oxygenierung verbessert und eine reduzierte Cytokinausschüttung beobachtet. Aufgrund der hohen Remissionsrate der Myokarditis kann ein LVAD oder eine ECMO (*extra corporal membrane oxygenation*) als *bridge to recovery* eingesetzt werden. Ultima Ratio stellt bei Ausbleiben einer klinischen/funktionellen Besserung die Herztransplantation (HTX) dar.

Bei V. a. Myokarditis und hämodynamisch stabilem Patienten sollte eine stationäre Aufnahme mit Monitoring bis zum Ausschluss der Erkrankung erfolgen, da es zu akuten und vital bedrohlichen Verschlechterungen auch bei anfänglich stabilen Patienten kommen kann. Bei Zeichen einer LV-Dysfunktion wird durch die ESC empfohlen, mit einer Herzinsuffizienztherapie mit ACE-Hemmern [102], AT-II-Antagonisten, β -Blockern [142] und ggf. auch mit Spironolaktone [28] oder Diuretika zu beginnen, um einem *Remodeling* präventiv entgegenzuwirken und das Outcome zu verbessern. Erhöhte ventrikuläre Drücke sollen mittels intravenöser Diuretika oder Vasodilatoren, wie bspw. Nitroprussid-Natrium, therapiert werden. Antiarrhythmika, wie Amiodaron, können bei elektrisch nicht kardiovertierbaren, therapierefraktären, symptomatischen Tachykardien genutzt werden [101]. Anschließend an die Akuttherapie soll nach den Empfehlungen der ACC und AHA [66] für die Therapie von LV-systolischer Dysfunktion die pharmakologische Basistherapie aus einem ACE-Hemmer und einem β -Blocker bestehen. Patienten, die eine Symptomatik analog zu denen der NYHA-Klassifikation Grad III-IV aufweisen, sollen additiv mit einem Aldosteron-Antagonisten therapiert werden. Nach klinischer Besserung kann die pharmakologische Therapie nach sechs Monaten beendet werden, bzw. muss sie bei Persistenz der Symptome zwingend fortgeführt werden.

In der Phase einer viralen/parasitären Replikation (zu Beginn der Erkrankung) ist die spezifische Therapie, bezogen auf das auslösende infektiöse Agens, nach Nachweis teilweise möglich (bspw.: Herpes-Viridae: Aciclovir, Valaciclovir, Ganciclovir, Valganciclovir, Brivudin, Penciclovir; Trypanosomen: Nifurtimox und Benznidazol). Die anti-virale Therapie zielt auf die Verhinderung der Kontaktherstellung zwischen Virus und Zelle, der Aufnahme der Viren in die Zellen und die Supprimierung der Proliferation ab. Zu den möglicherweise nützlichen Pharmaka in diesem Bereich zählen Nukleosid-Analoga wie Ribavirin [72], Block-Mechanismen der viralen Integration am Rezeptor, wie bspw. am CAR (*Coxsackie virus and adenovirus receptor*)[135] und Immunsupportiva wie Immunglobuline und Interferon [39, 107]. Anandasabapathy und Frishman et al. [7] untersuchten den Effekt von Interleukin-2 und Interferon- α als neue Therapieinnovation und kamen zu dem Ergebnis, dass die Effektivität der Viruselimination gesteigert wurde, parallel möglicherweise aber die Entwicklung von autoimmun Phänomenen zunehmen könnte. Antikörpertherapien waren wiederholt der Inhalt von Studien [99, 106]. Patienten, die mit Immunglobulinen therapiert worden sind, zeigten ein Jahr nach Erkrankungsbeginn gleiche Ergebnisse hinsichtlich Ejektionsfraktion (EF), Mortalität oder Transplantation wie Patienten der Kontrollgruppe, denen ein Placebo verabreicht worden war [31, 106, 148]. Bei

nicht bekannten Nebenwirkungen der Immunglobulintherapie kann diese bei therapierefraktärer Symptomatik für virale und autoimmune Formen bei bekannten Autoantikörpern genutzt werden. Die ESC gibt jedoch keine Empfehlung zu dieser Therapieoption an [19].

In bisherigen Studien konnten diverse Autoantikörper gegen myokardiale Strukturen bei Myokarditiden nachgewiesen werden, deren Stellung im inflammatorischen und autoimmunem Geschehen weiter untersucht wird. Möglicherweise bieten neutralisierende Therapien, wie Immunadsorption oder Anti-Autoantikörpertherapie, einen Nutzen. Der Herzindex, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und der Schlagvolumenindex stiegen im Rahmen der antikörperneutralisierenden Therapie, während der systemische Gefäßwiderstand abfiel [41, 108]. Maisch et al. [91] untersuchten in ihrer Studie die Resultate immunmodulatorischer und immunsuppressiver Therapieansätze bei akuten und chronischen Myokarditiden und kamen zu dem Ergebnis, dass akute Myokarditiden durch Glucocortikoide oder andere Formen von Immunsuppression/-modulation noch verstärkt werden können.

8. Prognose

Die Prognose hängt von der Form der Myokarditis ab (infektiöse, nicht-infektiöse, alkoholtoxisch-induzierte, peripartale Form etc.). Es muss weiter zwischen akuten, subakuten, fulminanten, chronischen und Borderline-Myokarditiden differenziert werden. Bezogen auf das Langzeit-Outcome von Patienten mit einer akut Form der Myokarditis, ist ca. ein Drittel der Patienten (27 %) sechs Jahre post Diagnose verstorben oder transplantiert [18]. Nach elf Jahren waren es 55 %, die verstorben bzw. transplantiert werden mussten. Felker et al. [42] wiesen ähnliche Ergebnissen nach.

Basierend auf klinischen Kriterien kann keine Aussage über eine mögliche Erholung der Ventrikelfunktion oder einen Progress zur dilatativen Kardiomyopathie getroffen werden. Fulminante Verläufe mit plötzlichem Einsetzen der Symptome, febrilen Temperaturen und ausgeprägter hämodynamischer Instabilität weisen in der Gruppe der Myokarditiden die beste Prognose hinsichtlich des Langzeit-Outcomes auf. Akute Myokarditiden präsentieren sich initial klinisch mit geringeren Symptomen, der Progress des Krankheits-

verlaufes ist jedoch häufig sehr ausgeprägt. Felker et al. [42] untersuchten eine Patientengruppe, welche Patienten mit AMK und fulminanter Myokarditis einschloss, echokardiographisch im Verlauf der Erkrankung. Sechs Monate nach Beginn der Erkrankung zeigten Patienten mit fulminanter Form eine dramatische Verbesserung der Kontraktilität, während die Patienten mit AMK keine Kontraktilitätszunahme aufwiesen.

McCarthy et al. [104] wiesen in ihrer Studie eine deutlich niedrigere Mortalität bei fulminanten Myokarditiden im Gegensatz zu akuten Formen nach (fulminante Form n = 15, AMK n = 132). 11 Jahre nach Biopsie lebten 93 % der Patienten mit fulminanter Form ohne ein Transplantat erhalten zu haben, verglichen mit 45 % aus der AMK-Gruppe. Asymptomatische Verläufe, die im Großteil der Fälle klinisch inapparent Verlaufen heilen, in den meisten Fällen folgenlos und unbemerkt aus. Die hohe Dunkelziffer der klinisch inapparenten Verläufe erschwert jedoch die Bestimmung der Übergänge in eine chronische Form oder DCM und damit auch der Inzidenz. Zu den Hauptfolgeerkrankungen zählt die dilatative Kardiomyopathie, welche in einem Teil der Fälle im Progress auftritt. Mehrere Langzeitstudien ergaben prozentuale Werte für die Inzidenz einer DCM nach Myokarditis von 0–52 %, über einen gemittelten Zeitraum von drei Jahren (Konfidenzintervall drei Monate bis 13 Jahre) [50, 60, 61]. Die Mortalität der DCM beträgt nach fünf Jahren ca. 20 %.

Matsumori et al. [100] konnten in ihrer prospektiven Studie aufzeigen, dass eine RV-Dysfunktion bei diagnostizierter Myokarditis einen höheren Grad der Inflammation vermuten lässt bzw. der Grad der Prädisposition für virale und/oder autoimmun getriggerte Schäden am Herzmuskelgewebe größer ist. Treten Zeichen einer pulmonalen Hypertonie auf, die auf *Remodeling*prozessen im pulmonalen Gefäßstrombett nach Myokarditis beruhen, ist dies prognostisch als negatives Zeichen zu werten [18]. Die Riesenzell-Myokarditis ist eine der Myokarditisformen mit einer extrem schlechten Prognose. Cooper et al. [24] kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die Riesenzell-Myokarditis vornehmlich relativ junge ($42,6 \pm 12,7$ Jahre), weiterhin gesunde Erwachsene betrifft. Haupttodesursachen bestehen in progredienter Herzinsuffizienz und ventrikulärer Arrhythmie. Der prozentuale Anteil an Patienten mit HTX oder Versterben betrug 89 %, bei einer mittleren Dauer von 5,5 Monaten nach Infektion bzw. Erkrankungsbeginn bis zum Tod oder HTX.

9. Herleitung der Aufgabenstellung

Die klinische Diagnose einer Myokarditis basiert unverändert auf Anamnese und klinischer Untersuchung. Zur Sicherung der Diagnose stellt die Myokardbiopsie trotz möglicher schwerwiegender Komplikationen den Gold-Standard dar. Andere apparative Untersuchungen sind derzeit weder spezifisch noch sensitiv genug, um die Verdachtsdiagnose Myokarditis bestätigen zu können. Es stellt sich daher die Frage, inwiefern Patienten mit Verdacht auf Myokarditis durch eine kMRT-Bildgebung im klinischen Alltag profitieren können.

Die Diagnose der chronischen Myokarditis in der kardiovaskulären MRT-Bildgebung basiert nach Expertenkonsensus auf den drei Säulen der Lake-Louise-Kriterien.

Zu diesen zählen T2-gewichtete Ödem-Ratio, T1-gewichtete Early-Gadolinium-Enhancement-Ratio und das Late Gadolinium Enhancement.

Der Wert der einzelnen Techniken für die Diagnosestellung, speziell bei chronischen Myokarditiden, wird weiterhin kontrovers diskutiert. Hierbei wird vor allem die Rolle von EGER und ER als noch unsicher bewertet [56, 84]. In den genannten Studien von Lurz und Gutberlet wurde die Histologie als Referenzstandard gewählt, um die Sensitivität und Spezifität der kMRT-Sequenzen abzuleiten. Die erneute Bestimmung der diagnostischen Wertigkeit der einzelnen Sequenzen war nach Recherche der Studienlage kein neuer Ansatz, da bereits diverse Arbeitsgruppen diese untersucht haben und die Diskussion unter unterschiedlichen Ergebnissen weiter kontrovers geführt wird.

Wir wollten daher einen anderen Ansatz wählen und untersuchen, ob die Sequenzen der drei Lake-Louise-Kriterien mit den histologischen Befunden korrelieren, also auch dadurch zu erklären sind. Eine signifikante Korrelation von MRT-Sequenzen mit histologisch und serologisch durch die Myokarditis veränderten Parametern wäre ein weiterer Hinweis auf die Validität des Parameters.

Die Möglichkeit pathologische Veränderungen des Myokards bei akuten, wie auch bei chronischen Formen der Myokarditis nachzuweisen, konnte durch mehrere Studien belegt werden, wobei die Wertigkeit der kMRT zum momentanen Zeitpunkt als supportiv und (noch) nicht konkurrenzfähig zur myokardialen Biopsie anzusehen ist.

Die ESC definiert die kardiale MRT-Bildgebung als *Gatekeeper* zur Biopsie und damit auch einer folgenden Therapie [19].

Der Goldstandard bei der Diagnosestellung der Myokarditis basiert auf der histologischen Untersuchung des Myokards, und den dabei sichtbaren pathologischen Veränderungen bzw. auch deren Fehlen in Verbindung mit histopathologischen und immunhistochemischen Verfahren. Diese erleichterten in den letzten Jahren die Diagnosestellung und die Spezifizierung deutlich und ermöglichten neue Erkenntnisse bezüglich Ätiologie und Pathogenese.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, ob eine Korrelation zwischen den histopathologischen Veränderungen und den kMRT Sequenzen besteht. Hierdurch würde der Wert der einzelnen MR Kriterien validiert werden.

10. Material und Methoden

10.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden von 2005 bis 2011 retrospektiv alle Patienten eingeschlossen, die in der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, eine kardiale MRT und eine Biopsie erhalten haben sowie eine bioptisch gesicherte Myokarditis aufwiesen. Bei allen Patienten wurde die Indikation zur Biopsie nach Erstkontakt gestellt. Die Symptombdauer war kleiner als vier Wochen. Die Klinik zum Zeitpunkt der Aufnahme deutete beim Großteil der Patienten initial auf eine akute Myokarditis hin, da die zur Aufnahme führende Symptombdauer relativ kurz war. Überwiegend imponierten Zeichen einer Herzinsuffizienz (n=54) und nicht Thoraxschmerzen (n=23). Die thorakale Schmerzsymptomatik ist in der Regel Folge einer akuten Inflammation. Während die Entwicklung einer Herzinsuffizienz ein längeres klinisch freies Intervall aufweisen kann.

Klinische Indikationen für die kardiale MRT waren:

- Angina Pectoris, Dyspnoe und Rhythmusstörungen sowie eine Einschränkung der LV Funktion, die nicht über das Vorhandensein einer KHK zu erklären war
- EKG-Hinweise, die auf das Vorhandensein von myokardialen Schädigungen hingen (ST-Segment Veränderungen, Reizleitungsstörungen, Erregungsrückbildungsstörungen)

- pathologische Serummarker (Kreatinkinase [CK], CK-MB, Troponin T oder I).
- Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung durch Angiographie

Indikationen für den Einschluss in die Studie waren:

- Diagnose einer chronischen Myokarditis in der Biopsie und diagnostische kardi-ale MRT
- Biopsie mit gesicherter akuter oder chronischer Myokarditis und Nachweis von CD3-positiven Lymphozyten und/oder CD68-positiver Makrophagen sowie fibrotischer Veränderungen. Bei Fehlen von CD3-positiven Lymphozyten und ausschließlichem Nachweis CD68-positiver Makrophagen wurde die Diagnose einer makrophagendominierten chronischen Myokarditis gestellt.

10.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien der MRT Untersuchung:

- Bekannte Unverträglichkeit gegenüber dem Kontrastmittel
- Eine GFR unter 30 ml/min/1.73 cm²
- Ablehnung der Teilnahme an der Untersuchung durch den Patienten
- Hämodynamische Instabilität
- Implantate (orthopädischer Form, Insulinpumpen, Gefäßclips etc.)
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Herzschrittmacher/ICD-Systeme

10.3 Koronarangiographie und Ventrikulographie

Die Koronarangiographien wurden in Judkins-Technik nach Punktion der Arteria femoralis mit einem 5F Katheter durchgeführt. Es erfolgte die Darstellung der linken Koronararterie in mindestens fünf und der rechten Koronararterie in zwei verschiedenen Projektionen. Definiert wurde die Koronargefäßerkrankung ab einer Reduktion des Gefäßlumens um > 50 %.

10.4 Endomyokardiale Biopsie

Endomyokardiale Biopsien wurden bei jedem Patienten innerhalb eines Zeitraumes von 5 ± 2 Tagen nach Stellen der klinischen Diagnose durchgeführt. Der zeitliche Abstand zwischen Biopsie und MRT-Untersuchung betrug im Mittel 5 ± 2 Tage. Über eine 6F Schleuse in der A. femoralis erfolgte die Entnahme von 4–6 Biopsaten aus der anterolateralen und/oder apikalen Region des LV unter fluoroskopischer Kontrolle in zwei Ebenen mittels eines Standardbiopstoms. Sofort nach der Biopsieentnahme und in adäquaten Zeitabständen (alle zwei Stunden) erfolgte die echokardiographische Kontrolle zum Ausschluss eines Perikardergusses als mögliche Komplikation der Biopsieentnahme. Die Biopsien wurden in Formalin gebettet und zur immunhistologischen Untersuchung an das molekularpathologische Labor der Universität Tübingen, Prof. Kandolff verschickt.

10.5 Analyse der endomyokardialen Biopsien

Die endomyokardialen Biopsien wurden histopathologisch, immunhistochemisch und mittels PCR auf virale Genome untersucht.

10.6 Histopathologische Analyse

Die histopathologische Analyse erfolgte gemäß den traditionellen Dallas-Kriterien durch den Nachweis nekrotischer und fibrotischer Areale im Myokard in Verbindung mit dem Nachweis immunkompetenter Zellen (s. a. Definition). In Anlehnung an die im Jahre 1987 durch Aretz et al. [9] publizierte Dallas-Kriterien unterscheidet man bei der ersten durchgeführten Biopsie die akute (Myozytolyse/Zelldegeneration mit/ohne Fibrose) von der Borderline- (ohne Myozytolyse/Zelldegeneration) bzw. keiner Myokarditis. Nach einer wiederholten Biopsie kann eine persistierende von einer abgeheilten bzw. abheilenden Myokarditis unterschieden werden. Die histopathologischen sowie die immunhistochemischen und molekularbiologischen Untersuchungen erfolgten unter Kooperation mit dem Institut für Pathologie und molekulare Pathologie des Universitätsklinikums Tübingen, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. R. Kandolf. Die histopathologische Analyse

der myokardialen Gewebeproben erfolgte nach den Standards bei Verdacht auf Myokarditis, welche über den Zeitpunkt der Datenerhebung bestanden und wurden für die vorgelegte Arbeit nicht erweitert. Die Auswertung der schriftlich übermittelten histologischen Befunde erfolgte durch den Autor und wurde unter Zusammenschau mit dem Betreuer diskutiert.

10.7 Immunohistochemische Analyse

Für die immunohistologischen Färbungen wurden in Paraffin fixierte Gewebeschnitte mit einer Avidin-Biotin-Immunperoxidase-Methode nach dem Protokoll des Herstellers (Vectastain Elite ABC Kit, Vector, Burlingame, Kalifornien, USA) behandelt. Folgende monoklonale Antikörper wurden zur Identifikation, Lokalisation und Charakterisierung der mononukleären Zellinfiltrate verwendet:

- CD3 für T-Zellen (Novocastra Laboratories, Newcastle on Tyne, England)
- Phosphoglycerat-Mutase1 (PGM1) (CD68) für Makrophagen und Natürliche-Killer-Zellen (DAKO, Glostrup, Dänemark)
- HLA-DR- α (DAKO, Hamburg, Deutschland) um die HLA-Klasse-II Expression in professionellen antigenpräsentierenden Immunzellen bewerten zu können.

Entsprechend der *World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies* [127] wurden die endomyokardialen Biopsien dann als entzündlich angesehen, wenn immunhistochemisch fokale oder diffuse mononukleäre Infiltrate mit > 14 Leukozyten/mm² (CD3⁺-T-Lymphozyten und/oder CD68⁺-Makrophagen) im Myokard detektiert werden konnten und zusätzlich eine erhöhte Expression von HLA-Klasse-II Molekülen vorlag.

10.8 Molekularbiologische Detektion Viraler Genome

Die endomyokardialen Biopsien wurden auf Enterovirus Spezies (einschließlich Coxsackieviridae und Echoviridae), Parvovirus B-19, Adenoviridae, Epstein-Barr-Virus und

Humane-Herpes-Virus-Typ 6/7 hin mit der Methode der *nested*-PCR/RT-PCR, untersucht. Als Probensätze dienten *deep-frozen* oder *RNAlater-fixed* endo-myokardiale Biopsien, die wie im Folgenden, am Beispiel des CVB3 beschrieben, aufgearbeitet wurden.

10.9 Reverse Transkriptions-PCR-Amplifikation

Komplette RNA aus infiziertem und nicht-infiziertem Herzmuskelgewebe wurde durch zehnmütiges Aufkochen deparaffinierten Gewebes in Tris-EDTA-Puffer und einer folgenden Phenolchloroform-Isoamyl-Alkoholextraktion gewonnen. Virale Genom-RNA und Minusstrang-RNA-Zwischenprodukte wurden durch eine Avian-Myeloblastosis-Virus-Reverse-Transkriptase nach Empfehlung des Herstellers (AGS, Heidelberg, Deutschland), unter Nutzung von 0.2 mM Primern welche spezifisch für die Nukleotide 64 bis 83 (59-CGGTACCTTTGTGCGCCTGT-39) oder 541 bis 521 (59 GTTCCGCTGCAGAGTTGCCCG-39) von CVB3 sind, entsprechend revers transkribiert. Die Enzymatische Amplifikation von komplementärer DNA (cDNA) wurde als nested-PCR an einem Perkin-Elmer-GenAmp PCR-System 9600 (Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) mit zwei 30-Zyklen-Programmen, bestehend aus einer Denaturierung bei 94,0C° für eine Min., Abkühlen bei einer Temperatur von 56,0 C° für 30 Sek. und einer Extension bei 72,0C° für 45 Sek., durchgeführt. Jede Reaktionslösung enthielt PCR Puffer (Perkin-Elmer, Norwalk, Connecticut, USA), 1,5 mM MgCl₂, 0,2 mM Primer, 200 mM Desoxynucleosidtriphosphat und 2,5 U Taq-Polymerase (Perkin-Elmer, Norwalk, Connecticut, USA), zu welcher 10 ml von cDNA-Reaktionsmischung oder 5 ml einer Lösung des ersten PCR-Produkts, entsprechend hinzugefügt wurden. Die äußeren Primer waren spezifisch für die Nukleotide 64 bis 83 und 541 bis 521 von CVB3 (Amplifikationsprodukt: 478 Bp); die inneren Primer waren spezifisch für die Nukleotide 181 bis 200 (59-CCCCGGACTGAGTATCAATA-39) und 480 bis 460 (59-CAGT-TAGGATTAGCCGCATT-39) des Cocksackie-Virus-B3 (Amplifikationsprodukt: 300 Bp). Als Kontrolle für die erfolgreiche Extraktion der RNA aus dem Gewebe fungierten Oligonukleotid-Sequenzen welche aus der cDNA-Sequenz des Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase-Gens stammen. Primer waren spezifisch für die Nukleotide 3932 bis 3949 (59-AATGCCTCCTGCACCACC-39) und 4355 bis 4372 (59-ATGCCAGT-GAGCTTCCCG-39) der menschlichen Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase-cDNA (Amplifikations-Produkt der *messenger* RNA (mRNA), 248 Bp). Die Spezifität

des Amplifikationsproduktes wurde durch automatische DNA-Sequenzierung aufgezeigt. Als interne Kontrolle für eine erfolgreiche Isolation von Nukleinsäuren wurde das *housekeeping*-Gen der Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GADPH) mittels PCR detektiert.

Eine Biopsie wurde als positiv für eine virale Infektion gewertet, wenn die PCR ein virales Genom detektieren konnte und die Spezifität durch eine automatische DNA-Sequenzierung der viralen Amplifikationsprodukte bestätigt werden konnte.

11. Bildgebende Verfahren/Kardiale Magnetresonanztomographische Untersuchung

Alle Patienten wurden in einem 1,5 Tesla Scanner (Siemens Sonata®, Erlangen, Deutschland) mit einer *six-element-phased-array-surface* in Rückenlage, Kopf voran untersucht. Alle Aufnahmen wurden mittels eines 4 Kanal EKGs getriggert.

Für die Untersuchung wurde eine 18G Venenverweilkanüle in einer antekubitalen Vene platziert, um die Kontrastmittelapplikation zu ermöglichen.

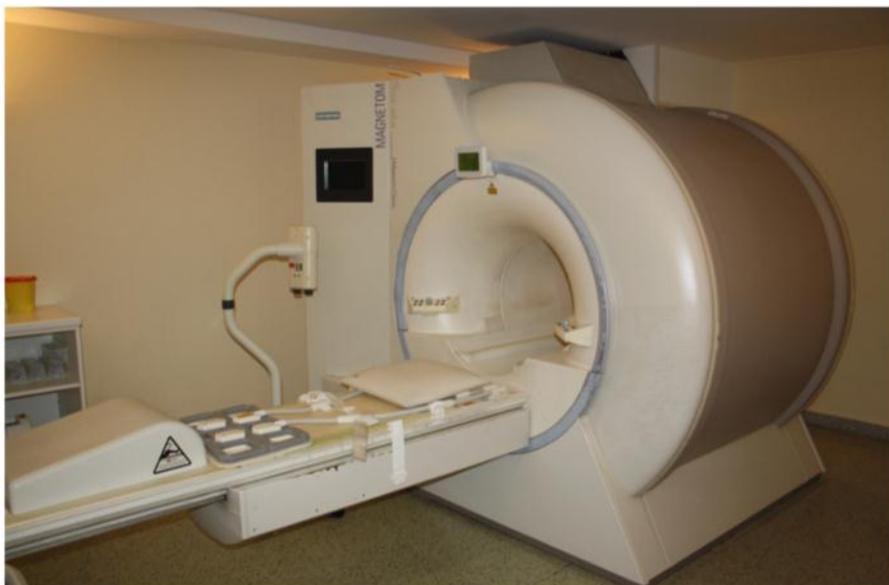


Abb. 4: Magnetresonanztomograph

11.1 LV-Funktion

Nach einer *survey-localizer*-Sequenz, wurden 2-Kammer-, 4-Kammer-, LV-Ausflusstrakt- und Kurz-Achsen-Aufnahmen mittels einer schnellen, EKG-getriggerten Sequenz in freier Präzession und SSFP in Inspiration akquiriert (TE: 1,58 ms, TR: 4,8 ms, flip Winkel: > 60° Schichtdicke von 6 mm).

11.2 T2-gewichtete Ödem sensitive TSE Sequenzen

T2-gewichtete, fettgesättigte-*triple-inversion-recovery*-TSE-Sequenzen (TR: 2RR Intervalle, TE: 53 ms, *slice thickness* (SLT)): 8 mm, in drei Kurzachsenschnitten) wurden zur semiquantitativen Analyse globaler Ödeme akquiriert.

11.3 Early Gadolinium Enhancement

Zur Bestimmung des Early Gadolinium Enhancements wurden T1-gewichtete, nicht- fettgesättigte TSE-Sequenzen vor und etwa eine Min. nach Kontrastmittelgabe in jeweils drei axialen Schnitten akquiriert (typische Sequenzparameter: TR 1 RR Intervall, TE 6,7 ms, SLT 8 mm, *inplane-resolution* 2,0 x 1,6 mm).

11.4 Late Gadolinium Enhancement

Etwa 10 bis 20 Min. nach Injektion von Kontrastmittel (0,2 mmol Gadolinium- Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA)/ Kg/KG, Omniscan®, Amersham, Amersham, England) wurden LGE Bilddaten mit *inversion-recovery*-3-D Turbo-Flash-Sequenzen (TR: 440 ms, TE: 1,25 ms, Flip-Winkel: 10°, optimierte I: 270–310 ms, SLT: 5–6 mm, 14 Schnitte, 39 Segmente, Voxelgröße: 1,6 x 2,0 x 7 mm, interpoliert auf 1,6 x 2,0 x 5 mm) akquiriert, welche das gesamte Myokard in 2-Kammer-, 4-Kammer- und Kurz-Achsen-Schnitten einschlossen.

LGE wurde definiert als Signalaktivität > 2 Standardabweichungen zum Kontrollgewebe (SM), wie von Kim et al. [70] beschrieben. Um eine Über- oder Unterschätzung der verstärkten Regionen durch Bildrauschen zu vermeiden, wurde ein großes Referenzareal definiert. Das Vorhandensein oder die Abwesenheit des LGE wurde dichotom codiert (LGE positiv vs. LGE negativ).

12. Bildanalyse

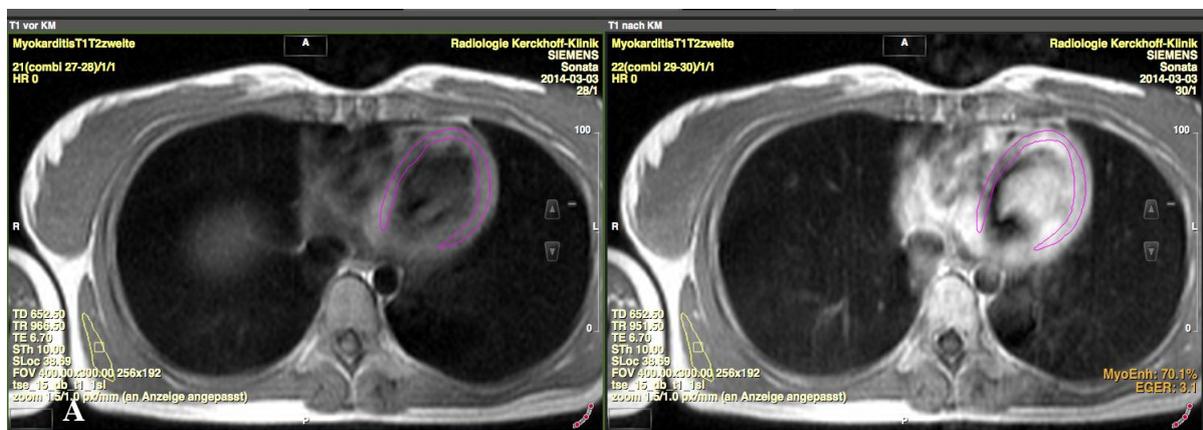
12.1 Software

Für alle quantitativen Analysen wurde eine zertifizierte MRT-Bild-Software genutzt (Argus, Siemens, Erlangen, Deutschland). Auf 8 bis 12 Kurzachsenschnitten, die das gesamte LV Volumen von Basis bis Apex abgedeckt haben, wurden die endo- und epikardialen Myokardkonturen demarkiert und die enddiastolischen und endsystolischen Volumina sowie die Ejektionsfraktion (EF) bestimmt (Simpson Methode).

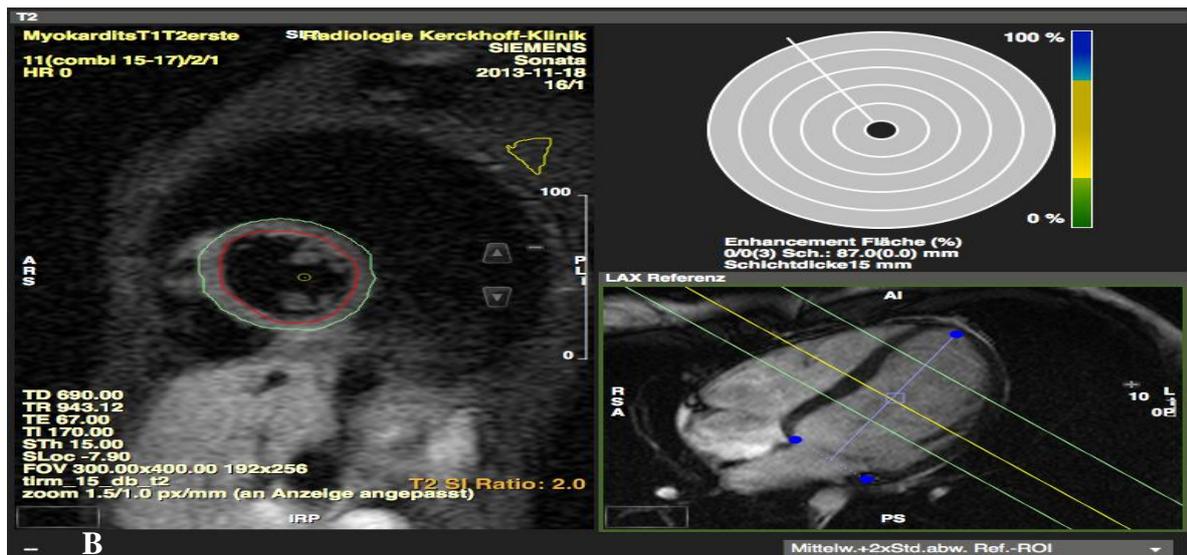
Ebenso wurden die endo- und epikardialen Konturen auf den T2w TIRM Bilddaten gekennzeichnet. Um *slowflow* (langsamer Blutfluss, der im MRT-Bild zur Signalanhebung führt) ebenso wie partielle Volumenartefakte auszuschließen, wurden die Konturen sorgsam nachgezeichnet, um inkorrekte endokardiale Grenzen auszuschließen. Zur Berechnung der ER wurde eine Referenzregion des Skelettmuskels markiert. In Fällen von adipösen, wenig muskulösen Patienten, bei denen die exakte Skelettmuskelgrenze nicht eindeutig zu identifizieren war, wurde mittels SSFP-Bildern in gleicher Schnittorientierung eine passende Region ermittelt. Die myokardiale Signalintensität (SI) wurde durch die SI der skelettalen Muskulatur geteilt. Ein Quotient $> 1,9$ wurde als globales myokardiales Ödem erachtet [1]. Fokales Ödem wurde definiert als wenigstens vier zusammenhängende Pixel von höherer Signalintensität als zwei Standardabweichungen über dem mittleren Myokardsignal. Regionen erhöhter Signalintensität welche nicht der Kontur des Myokards folgten oder endokardiale/epikardiale Grenzflächen überschritten, wurden als Artefakte determiniert. In gleicher Weise wurden die Konturen in den T1 gewichteten Bildern markiert. Alle Konturen wurden in prä-KM-Bilder eingefügt, und folgend in post-KM-Bilder kopiert. Nötige Korrekturen wurden durchgeführt. Die myokardiale Signalanreicherung (prozentuale Signalerhöhung post- vs. prä-KM-Gabe) wurde in Hinblick auf

die Signalanreicherung des Skelettmuskels normalisiert. Eine $EGER \geq 4$, wurde auf eine Inflammation des Myokards zurückgeführt [76]. Darüber hinaus wurde das Early Enhancement des Myokards als absoluter Wert gemessen.

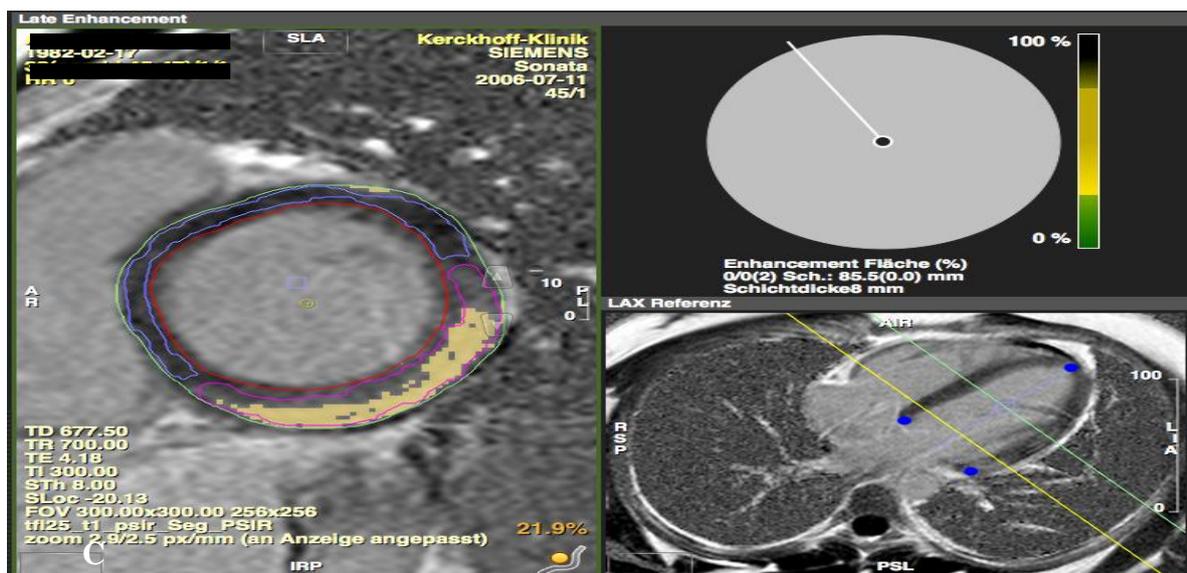
LGE Bilder wurden semiautomatisch quantifiziert. Die Quantifizierung des LGE erfolgte im Rahmen einer Analyse des gesamten LV nach vorheriger Umrandung der endo- und epikardialen Strukturen. Papillarmuskeln und Trabeculae-Gewebe wurde von der Untersuchung ausgeschlossen. Zur Definition von nicht entzündlichem Myokard wurde eine Region normaler Signalintensität als Vergleichsgewebe genutzt. Gewebe einer Signalintensität von zwei Standardabweichungen oberhalb des Signals normalen Myokards wurde als positives/pathologisches *Late Enhancement* definiert. Um Bildrauschen als Quelle des LGE auszuschließen wurden nur zusammenhängende Regionen von wenigstens vier Pixeln als *Late Enhancement* bezeichnet, kleinere Regionen wurden manuell korrigiert. Die Bildauswertung aller Untersuchungen mittels einer dedizierten Postprocessing-Software (CVI42, CircleCVI, Calgary, Canada) für die T1- und T2-Sequenzen erfolgte durch den Autor und wurde in der Folge unter Zusammenschau mit dem Betreuer kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert. Die LGE-Bilddatenanalyse erfolgte ebenfalls im Konsensreading durch den Autor und den Betreuer.



A: Berechnung der EGER, Konturierung des Myokards auf transversalen T1w TSE Bildern vor und nach KM Gabe sowie Konturierung eines Referenzareals im Skelettmuskel



B: Berechnung der EGER, Konturierung des Myokards auf Kurzschnitts in T2w TIRM Bildern sowie Konturierung eines Referenzareals im Skelettmuskel



C: Detektion des LGE auf Kurzschnitts in *inversion recovery* FLASH 2D Bildern (phasesensitiv)

Abb. 5: A–C: Beispielhafte kardiale MRT-Bildgebung bei chronischer Myokarditis

13. Statistik

Metrische Variablen werden als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. Diskrete Variablen als absolute Anzahl und Prozent (in Klammern) .

Der Zusammenhang zwischen MR-Parametern und histologischen Befunden wurde im dichotomen Fall mittels binärer logistischer Regressionsanalyse und im stetigen Fall mit linearer Regressionsanalyse untersucht.

Die erhobenen Daten waren normalverteilt. Einfache Mittelwertvergleiche wurden mit Hilfe des Student's t-Test überprüft. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0.05$ wurde als signifikant angenommen.

14. Ergebnisse

Epidemiologie, klinische Symptome und Laborparameter:

In der untersuchten Gruppe befanden sich insgesamt 100 Patienten, bei 31 weiblichen und 69 männlichen Patienten.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung fand sich in diesem Kollektiv ein Mittelwert für das CRP von 3.7 ± 6.3 mg/dl, (*cut off* 0,05 mg/dl), dass Troponin wies Werte im Mittel von 138 ± 192 pg/dl (*cut off* 14 pg/ml) auf. Die CK-MB überschritt keine pathologische Grenze und der Mittelwert des pro-BNP betrug 1645,67 pg/ml.

Die Symptome, die zur Überweisung zur kardialen MRT führten, variierten. 23 Patienten stellten sich wegen akuten Thoraxschmerzen vor, 54 wurden wegen dekompensierter Herzinsuffizienz behandelt, 48 hatten unspezifische Symptome wie Palpitationen oder Abgeschlagenheit. EKG-Alterationen konnten bei 58 der Patienten festgestellt werden. 21 der untersuchten 100 Patienten hatten eine infarktähnliche Myokarditis. Hier fanden sich ähnliche Ergebnisse wie im Gesamtkollektiv.

Geschlecht, weiblich (n)	31
Alter (Jahre)	49 ± 33
Tx-Schmerz (n)	23
Zeichen der Herzinsuffizienz (n)	54
unspezifische Begleitsymptome (n)	48
EKG-Aberationen (n)	58
pathologisches CRP (n)	13
pathologisches Troponin T (n)	11
pathologisches proBNP (n)	53
CRP (MW ± SA)	3.7 ± 6.3 mg/dl
Troponin-T (MW ± SA)	138 ± 192 pg/dl
CK-MB (MW ± SA)	7,65 ± 27,3U/L
proBNP (MW ± SA)	1645,67 pg/ml

Abb. 6: Allgemeine Charakteristika des untersuchten Kollektivs (n = 100)
(keine Standardabweichung des proBNP angegeben, da alters-/geschlechtsabhängig)

14.1 Myokardbiopsien

In 65 der untersuchten Biopsien konnten Lymphozyten nachgewiesen werden, die übrigen Myokarditiden waren Makrophagen-dominierte Entzündungen des Myokards. Insgesamt wurden in 80 Biopsien Makrophagen mit vermehrter HLA-II Expression dokumentiert. Nekroseareale wurden nur in sechs der 100 untersuchten Patienten gefunden, d. h. der überwiegende Teil der Myokarditiden wies, unter Betrachtung der Klinik, einen chronischen Charakter auf.

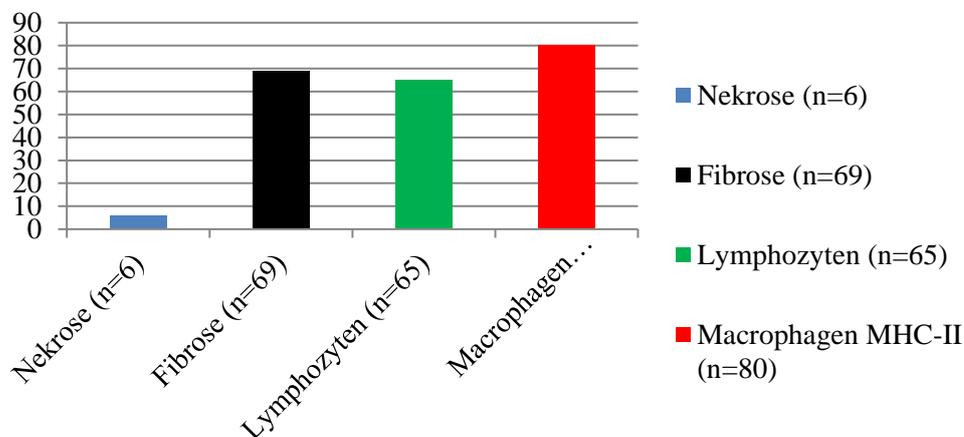


Abb. 7: Nachweis histologisch untersuchter Parameter im untersuchten Kollektiv (n = 100)

Eine Viruspersistenz war in 27 Fällen nachweisbar, wovon 13 Patienten PVB19, 5 Patienten Eppstein-Barr-Virus (EBV), 6 Patienten HHV6, 3 Patienten HHV7 und 1 Patient PVB19 und HHV6 positiv waren.

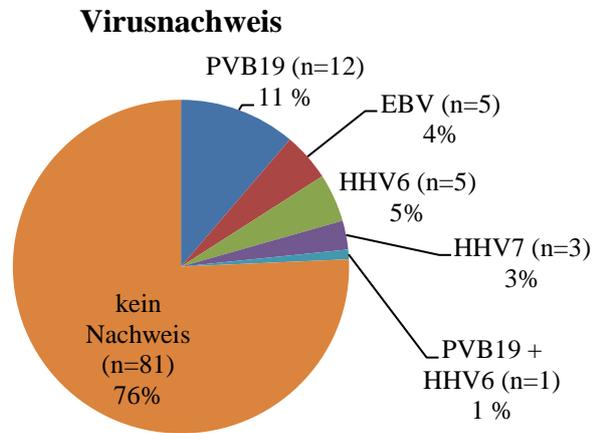


Abb. 8: Virusnachweis im untersuchten Kollektiv (n = 100; untersuchte Viren: PVB19,EBV,HHV 6/7)

14.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die durchschnittliche EGER betrug $12,9 \pm 27,4$, die durchschnittliche ER $1,8 \pm 0,9$ und das LGE war bei 86 Patienten positiv/pathologisch nachweisbar.

14.2.1 T2 Edema Ratio

Bei 24 Patienten war die T2-Bildgebung durch Atem- und Arrhythmieartefakte derart gestört, dass sie nicht in die Analyse eingeschlossen werden konnten.

Die mittlere ER über alle Patienten war $1,75 \pm 1,1$. 26 Patienten hatten eine *T2 Edema Ratio* oberhalb des *cut offs* von 1,9 was einer Sensitivität von 35 % (bezogen auf 76 auswertbare Patienten) entspricht. Im Vergleich der ER positiven vs. der ER negativen Patienten zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($2,76 \pm 0,9$ vs. $1,21 \pm 0,4$, $p = 0,00001$).

In der univariaten linearen Regressionsanalyse zeigt sich lediglich die Fibrose als signifikanter Prädiktor der T2 ER (coeff. 1,35; $p = 0,022$), dieser Zusammenhang bestätigt sich auch in der multivariaten Analyse (coeff. 1,91; $p = 0,016$). Dementsprechend zeigt sich

auch ein signifikanter Unterschied der T2 ER zwischen Patienten mit und ohne Fibrose, wobei Patienten mit Fibrosenachweis in der Biopsie eine signifikant höhere ER aufwiesen ($1,91 \pm 1,1$ vs. $1,31 \pm 0,46$; $p = 0,016$).

Patienten mit Nekrose, Lymphozytennachweis oder Nachweis einer Viruspersistenz hingegen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich ihrer T2 ER.

Bei *infarct-like* Myokarditiden zeigte sich ein Trend zu einer höheren T2 ER (coeff. 1,13, $p = 0,08$).

14.2.2 Early Gadolinium Enhancement Ratio

Die Bildqualität war bei 33 der 100 Patienten nicht ausreichend um sie in die Untersuchung einzuschließen.

Bei einem *cut off* von 4,0 der EGER waren 39 der auswertbaren Patienten positiv, was einer Sensitivität von 58 % entsprechen würde.

Bei der Analyse der Early Gadolinium Enhancement Ratio konnten weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse signifikante histologische Prädiktoren identifiziert werden.

14.2.3 Early Gadolinium Enhancement des Myokards (absolut)

Bei der Analyse des Early Gadolinium Enhancements konnte weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse ein signifikanter Prädiktor identifiziert werden.

14.2.4 Late Gadolinium Enhancement

Die Bildqualität der LGE Sequenzen war in allen Bildern ausreichend, so dass alle 100 Untersuchungen in die Analyse eingeschlossen werden konnten.

Alle sechs Patienten mit Nekrose in der Biopsie hatten auch ein positives LGE, als perfekter Prädiktor wurde die Nekrose daher sowohl aus der univariaten als auch aus der multivariaten binären logistischen Regressionsanalyse ausgeschlossen. Als einziger weiterer signifikanter und unabhängiger Prädiktor zeigte sich sowohl in der uni- als auch

multivariante Varianzanalyse die Fibrose (OR 4,1, $p = 0,019$). Weder Lymphozyten noch Viruspersistenz konnten als Prädiktoren identifiziert werden. Bei den infarktähnlichen-Myokarditiden wurden die gleichen Ergebnisse erzielt. Insgesamt war bei 86 der untersuchten 100 Patienten auch ein LGE nachweisbar, so dass hier eine Sensitivität von 86 % der LGEs erreicht werden konnte. Die Sensitivität der infarktähnlichen Myokarditiden betrug 92 %.

15. Diskussion

Die Diagnosestellung akute Myokarditis/chronische Myokarditis ist basierend auf Anamnese, klinischer Untersuchung und supportiver apparativer Diagnostik wenig sensitiv und nicht spezifisch. Als Goldstandard ermöglicht die Myokardbiopsie eine valide Diagnose, trotz limitierender Faktoren, wie bspw. *sampling error*, mehrmaligen Gewebeentnahmen etc. Die Sensitivität der Biopsie ist hauptsächlich durch den *sampling error* limitiert. Daher können repetitive Untersuchungen erforderlich sein, die das Risiko des einzelnen invasiven Eingriffs multiplizieren. Prävalenz, Inzidenz, Morbidität und Mortalität können aufgrund der klinischen Variabilität und der erschwerten Diagnosestellung – auch unter Nutzung der gegenwärtigen Diagnosemöglichkeiten – nur näherungsweise angegeben werden.

Als bildgebendes, non-invasives und strahlungsfreies Verfahren hat sich in den letzten Jahren die kardiale MRT-Bildgebung zunehmend etabliert.

Diverse Studien konnten nachweisen, dass die kMRT-Veränderungen der Morphologie und Funktion, im Rahmen einer kardialen Inflammation, sichtbar machen kann [1, 23, 46, 56, 77, 82, 84, 128]. Veränderungen im Myokard, welche durch eine Myokarditis verursacht werden, sind mittels kMRT darstellbar. Die *Working Group on Pericardial and Myocardial Diseases* der ESC empfiehlt die kMRT daher als *Gatekeeper* der Biopsie. In einem Experten-Konsensus-Statement [45] wurde daher an Hand einer retrospektiven Datenanalyse von kMRT-Untersuchungen, welche bei Verdacht auf Myokarditis erhoben wurden, ein Algorithmus zur erleichterten Diagnosestellung vorgeschlagen.

Diese sogenannten Lake-Louise-Kriterien basieren auf drei kMRT Bildsequenztechniken:

1. T2-gewichtete Sequenzen zur Darstellung von regionalen und globalen myokardialen Ödemen
2. T1-gewichtete Sequenzen, vor und nach Applikation von KM, zur Darstellung/Detektion einer myokardialen Hyperämiesierung/*capillary leakage*
3. LGE-Sequenzen zur Darstellung von Fibrose und/oder Nekrose.

Friedrich et al. [46] geben an, dass wenn alle drei Sequenzen durchgeführt und zwei oder mehr der Sequenzen positive/pathologische Ergebnisse aufweisen, eine kardiale Inflammation mit einer diagnostischen Genauigkeit von 78 % vorhergesagt oder ausgeschlossen werden kann. Die relative Wertigkeit der einzelnen Kriterien bzw. deren Kombination ist zum momentanen Studienzeitpunkt allerdings umstritten.

Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, ob und wie Veränderungen in den drei kardialen MRT- Bildsequenzen der Lake-Louise-Kriterien mit histopathologischen und serologischen Parametern des untersuchten Kollektivs korrelieren bzw. durch diese erklärt werden können.

15.1 Late Gadolinium Enhancement

Das LGE stellt in der kMRT-Bilddiagnostik die Sequenz dar, die eine irreparable/irreversible Schädigung des Myokards in Form einer Narbe/Fibrose bzw. einer Nekrose durch eine Signalanhebung aufgrund erhöhter Gadoliniumaufnahme nach einer Perfusionsphase sichtbar machen kann. Histologische Studien zeigen die hohe Korrelation von LGE-Arealen und den Gewebeveränderungen Nekrose/Fibrose [69, 70, 125].

In der vorliegenden Studie zeigten 69 Patienten eine histologisch nachweisbare Fibrose und bei 6 Patienten konnten nekrotische Areale in der Histologie beschrieben werden. Insgesamt war bei 86 Patienten ein positives LGE detektierbar. Die logistische Regressionsanalyse zeigte das Vorhandensein von Nekrose als perfekten Prädiktor des LGE und das Vorhandensein von Fibrose als signifikanten und unabhängigen Prädiktor des LGEs. Die übrigen histologischen Kriterien der Myokarditis, insbesondere Lymphozyten und Viruspersistenz hingegen zeigten keinen Zusammenhang zum LGE.

Ziel dieser Studie war die Validität der einzelnen Lake-Louise-Kriterien durch einen statistischen Zusammenhang zwischen Histologie und MR-Parameter zu belegen, daher wurden nur Patienten mit histologisch gesicherten Befunden eingeschlossen und auf eine

Kontrollgruppe mit negativer Histologie verzichtet. So dass aus den Daten auch die Sensitivität des Parameters abgeleitet werden kann. Die Sensitivität des LGE beträgt im vorgestellten Kollektiv 86 % (86 LGE positive Patienten von insgesamt 100 Patienten mit einer bioptisch gesicherten Myokarditis).

Insgesamt belegen unsere Daten daher eine sehr gute Sensitivität des LGE, bei gleichzeitiger histologischer Validierung der Diagnose Myokarditis.

Die vorliegende Studie ist die erste, die einen direkten Zusammenhang zwischen histologischen Parametern und den drei Lake-Louise-MR Kriterien darstellt. Die übrigen Studien untersuchen lediglich Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit gegen entweder klinische oder histologische Referenzstandards.

Sensitivität

Die von uns ermittelte Sensitivität stimmt gut mit Daten von Mahrholdt und Mitarbeitern überein, der in zwei Studien eine Sensitivität von 88 bzw. 95 % gefunden und ebenfalls gegen den Referenzstandard Biopsie getestet hat [88, 86].

Niedrigere Werte wurden hingegen von Lurz et al. [84] mit 69 % (getestet vs. Biopsie) und Abdel Aty et al. [1] mit 44 % (getestet gegen klinische Referenz) gefunden.

In einer gepoolten Analyse von Friedrich et al. [46] wird eine Sensitivität von 59 % berichtet. Hier wurden fünf Studien gepoolt, von denen aber nur drei gegen Histologie als Referenzstandard validiert wurden und eine Studie ausschließlich chronische Myokarditiden untersucht hat.

Lurz et al. haben ihr Patientenkollektiv auch im Hinblick auf Untergruppen analysiert. Es wurde eine Patientengruppe (n = 132) untersucht, in welcher sich akute und chronische Form in einem Verhältnis von ca. 1:1 entgegenstanden (AMK n = 70 vs. CMK n = 62), zusätzlich wurde die Gruppe infarktähnlicher Myokarditiden (n = 37) unterschieden. Hierbei zeigte sich in der Gruppe der akuten Myokarditiden das LGE mit einer 74 %igen Sensitivität etwas besser und in der Gruppe der chronischen Myokarditiden etwas schlechter (61 %) als das Mittel [84]. Die Sensitivität des LGE lag in der Sub-Gruppe infarktähnlicher Myokarditiden bei 83 %, ähnlich zu unseren Untersuchungsergebnissen von 92 % bei infarktähnlichen Myokarditiden. Auffällig ist allerdings, dass das LGE in der AMK, wie auch der CMK Gruppe beinahe gleich häufig detektiert wurde (LGE 64,3 % vs. 62,9 %).

Umgekehrt konnten Gutberlet et al. [56] in einer Studie von 83 Patienten mit bioptisch gesicherter chronischer Myokarditis nur eine Sensitivität von 27 % nachweisen. Die diagnostische Effizienz des LGE wird von Gutberlet et al. [56] et al. als unzureichend im Rahmen der Diagnostik bei CMK eingestuft, da es im Vergleich zu ER und EGER mit geringer Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit im Vergleich zu den immunhistologischen Untersuchungen imponierte (62 %, 86 %, 72 % für gRE; 67 %, 69 %, 68 % für ER; 27 %, 80 %, 49 % für LGE).

Ursächlich für die unterschiedlichen Werte der Sensitivität können die unterschiedlichen Patientenkollektive, das Studiendesign – also der Referenzstandard – oder auch der Untersuchungszeitpunkt bei unterschiedlich ausgeprägter myokardialer Inflammation sein. Mahrholdt et al. [86, 88] sowie Lurz et al. [84] haben wie wir die Biopsie als Referenzstandard gewählt, während Abdel-Aty et al. lediglich klinische Parameter als Referenz eingesetzt haben.

Abdel-Aty et al. [1], sowie Rieker et al. [128] untersuchten in ihren Studien Patienten mit AMK, Mahrholdt et al. [88] ein Patientenkollektiv mit sowohl aktiver als auch abgeheilter Myokarditis und Lurz et al. [84] eine heterogene Gruppe mit AMK und CMK. Alle Patienten unseres Kollektivs wurden nach Erstkontakt diagnostiziert und biopsiert, die Dauer des Krankheitsverlaufes war aber auch in unserem Kollektiv sehr unterschiedlich. Während die Patienten, die sich wegen akuter Thoraxschmerzen vorgestellt haben, eine kurze Anamnese hatten, klagten die Patienten mit Dyspnoe z.T. schon mehrere Wochen über ihre Beschwerden. In der Histopathologie der Biopsien konnten nur bei sechs der Patienten (Verweis auf Säulendiagramm Seite 50) Nekrosen nachgewiesen werden, was nach den klassischen Dallas-Kriterien [9] obligates Zeichen der akuten Inflammation ist. Unter Zugrundelegung der Histopathologie und der Anamnese/Klinik wurde bei einem Großteil der untersuchten Kohorte die Diagnose chronische Myokarditis oder „borderline“ Myokarditis gestellt.

Eine unterschiedliche Ausprägung und Verteilung des LGEs kann außerdem auf das auslösende Agens zurückzuführen sein. Mahrholdt et al. [86] fiel in ihrer Untersuchung auf, dass PVB19 ein Schädigungsmuster ähnlich dem eines Myokardinfarktes aufweist, wobei das LGE typischerweise subepikardial in der lateralen Wand des LV nachzuweisen war und der Ursprung im epikardialen Bereich lag. Im Gegensatz dazu präsentierten sich Patienten mit myokardialer HHV6-Infektion mit Zeichen einer neu aufgetreten Herzinsuffizienz und wiesen hauptsächlich ein pathologisches LGE anteroseptal, oft intramural, ohne Kontakt zu subepikardialen Bereichen, auf. Koinfektionen von PVB19 und HHV6

zeigten ein analoges Verteilungsmuster des LGE, wobei nicht nur das anteroseptale Myokard, sondern das gesamte Septum eine gesteigerte SI aufwies.

Mahrholdt et al. [86] wiesen in ihrer Studie (n = 87) bei 46 von 49 PVB19 positiven Studienteilnehmern ein positives LGE nach. In der hier vorgelegten Studie konnte bei den positiven PVB19 Trägern (n = 13) bis auf einen Fall ebenfalls durchgehend ein positives LGE nachgewiesen werden. Bei EBV positiven (n = 5) wurde ein erhöhtes LGE in 80 % detektiert. HHV6 (n = 6) und HHV7 (n = 3) wiesen in 100 % der Fälle ein positives LGE auf, was deckungsgleich mit 100 % positivem LGE bei HHV6 Trägern bei Mahrholdt et al. [86] ist.

Die Stärke unserer Daten liegt in dem validen Referenzstandard der Biopsie. Die hier gewonnenen bioptischen Ergebnisse stimmen mit anderen Publikationen überein. So sind beispielsweise in der Arbeit von Lurz et al. [84] histologische Daten der Biopsiebefunde publiziert, die denen unserer Studie vergleichbar sind. Auch bei Lurz et al. wurden in der Gruppe der akuten Myokarditiden nur bei 6 Patienten Nekrosen gefunden (8,6 % der Patienten). Eine Fibrose war in 67 % der Fälle nachweisbar, dies kommt den 69 % in unserer Studie sehr nahe. Eine ebenso gute Übereinstimmung zeigt sich bei der infektiopathologischen Beurteilung mit den Daten von Mahrholdt et al. (vergleiche oben, [86]).

Insgesamt zeigt sich eine gute Sensitivität des LGE in unserem Kollektiv, die mit den Ergebnissen von Mahrholdt gut vergleichbar sind. In der einzigen weiteren Studie mit Biopsie als Referenzstandard (Lurz et al. [84]) wird bei den akuten Myokarditiden immerhin auch noch eine Sensitivität von 74 % berichtet.

In Zusammenschau der eigenen Daten und weiterer Publikationen zeigt sich für das LGE daher eine gute Sensitivität mit signifikanter Korrelation zur Histologie. Wir halten das LGE daher für den Schlüsselindikator der Myokarditis.

Spezifität

Da eine Fibrose die gemeinsame Endstrecke vieler kardialer Erkrankungen darstellt (Myokardinfarkt, Myokarditis etc.) und auch die vorliegende Studie den Zusammenhang von Fibrose und LGE aufgezeigt hat, können unsere Daten die Kontroverse um die Spezifität des LGE nicht entkräften.

Friedrich et al. [46] wiesen in einem Datenpool, aus fünf Studien mit 336 Patienten mit klinischer bzw. histologischer Validierung einer Myokarditis, eine Spezifität für das LGE von 86 % nach. Abdel-Aty et al. [1] Berichten sogar eine Spezifität von 100 % während

bei Lurz in der Gruppe der akuten Myokarditiden lediglich eine Spezifität von 65 % und in der Gesamtgruppe nur eine Spezifität von 46 % gefunden werden [84]. In der Lurz-Studie wies der Großteil der als chronisch klassifizierten Patienten eine chronische Inflammation mit Fibrose auf, allerdings ohne begleitende Nekrose. Dies erklärt laut Lurz et al. die geringe Spezifität und den geringeren negativen prädiktiven Wert (NPW). Es ist daher weitgehender Konsens, dass das LGE nicht als alleiniger Parameter sondern in Kombination mit den übrigen Kriterien bei der Diagnostik der Myokarditis eingesetzt werden sollte. Der Kombination der drei Kriterien ist ein eigener Abschnitt gewidmet.

LGE als Indikator irreversibler Schäden und Prognostikator

Möglicherweise hat das LGE bei der Diagnostik der Myokarditis eine Bedeutung, die über die reine Betrachtung von Sensitivität und Spezifität hinausgeht. So können mit Hilfe des LGEs reversible von irreversiblen Schäden differenziert werden, die dann prognostische Aussagen erlauben würden.

So werden die drei Lake-Louise-Kriterien von Zagrosek et al [150] zur Differenzierung der Akuität und Reversibilität der Erkrankung eingesetzt. Die Autoren fanden, dass das LGE in der akuten Phase der Myokarditis nur in 63 % der Fälle erhöht war, was eine alleinige Nutzung in der akuten Phase nicht empfiehlt. ER und EGER hingegen waren in der akuten Phase deutlich erhöht nachzuweisen (86 % und 80 %), während sie in der Nachuntersuchung signifikant abfielen. Auffällig war, dass das LGE (bis auf einen Patienten) auch bei den Nachuntersuchungen konstant blieb. So dass den einzelnen Parametern nicht nur eine Bedeutung bei der Diagnosestellung der Myokarditis sondern auch bei der Differenzierung akuter und potentiell reversibler Schäden (ER und EGE) sowie irreversibler Schäden (LGE) zukommt.

Der Aspekt, dass manche Patienten ein erhöhtes/pathologisches LGE aufwiesen, während es bei anderen nicht detektierbar ist, könnte daraufhin deuten, dass das LGE eine prognostische Information beinhaltet, bspw. einer Wahrscheinlichkeit eines Überganges in/hin zu einer Chronifizierung der Myokarditis oder einem Progress des *Remodelings* bis hin zum Stadium einer DCM. Abdel-Aty et al.[1] diskutieren die Möglichkeit, das Vorhandensein bzw. das Fehlen des LGE zur Risikostratifizierung zu nutzen. Martino et al. [98] konnten unter anderem die Korrelation zwischen DCM und Myokarditis nachweisen. McCrohon et al. [105] konnten in dem von ihnen untersuchten Patientenkollektiv mit

DCM mittels MRT ein fokales LGE-Verteilungsmuster nachweisen, wie es bei Myokarditiden imponiert. Eine Hypothese ist daher, dass Patienten mit positivem LGE mit erhöhter Wahrscheinlichkeit eine DCM entwickeln. Eine weitere klinisch relevante Überlegung ist, ob Patienten mit positivem LGE und somit Fibrosearealen im Myokard eine erhöhte elektrische Instabilität aufweisen, wie es bei Patienten mit Z. n. Herzinfarkt bekannt ist. Ob aber Patienten mit chronischer Myokarditis ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre oder supraventrikuläre Arrhythmien aufweisen, muss weiter untersucht werden. Die Studie von Schumm et al. [134] untermauert die Vermutung, dass auch bei Fehlen von Pathologika in der kMRT-Diagnostik eine Aussage zur Prognose getroffen werden kann. In der untersuchten unselektierten, konsekutiven Patientenpopulation konnte bei klinischem V. a. Myokarditis mit normalem kMRT eine gute Prognose unabhängig von der sich bietenden Klinik und anderen Befunden nachgewiesen werden. Eine weitere Hypothese der Arbeitsgruppe ist, dass Patienten, die nach einer Myokarditis eine DCM entwickeln, im Vorfeld ein positives/pathologisches LGE aufweisen, wie es in der von ihnen untersuchten Gruppe nachzuweisen war.

Mahrholdt et al. [88] konnten in der von ihnen durchgeführten Studie die klinische Relevanz des LGE weiter untermauern, indem sie nachwiesen, dass eine signifikante Korrelation zwischen Abnahme des LGE und Zunahme der Ejektionsfraktion besteht. EGER und LGE konnten in unabhängigen Studien [47, 143] mit klinischem Status und Symptomen des Patienten drei Monate nach Diagnosestellung korreliert werden. Dies zeigt ebenfalls die klinische Relevanz der kMRT in Bezug auf das Langzeitüberleben bei Myokarditis.

Ein diagnostisches Verfahren, das sowohl eine hohe Genauigkeit aufweist, als auch prognostische Informationen liefert, sollte daher den Behandlungspfad beeinflussen.

LGE und Korrelation mit Troponin-Freisetzung

39 % der Patienten in einer Studie von Zagrosek et al. [150] wiesen ein erhöhtes Troponin als Zeichen einer myokardialen Zellschädigung auf, ohne ein nachweisbares LGE. Die Troponinkonzentrationen zeigten in dieser Untersuchung keinen signifikanten Unterschied zwischen LGE-positiven und LGE-negativen Probanden.

Auch in unserer Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Troponin und LGE gefunden werden. Das Fehlen einer Korrelation zwischen erhöhten Troponinkonzentrationen im Serum und dem LGE könnte auf zwei Arten erklärbar sein [1]:

1. Bei einigen Patienten könnte das positive LGE auf vorübergehende subklinische Episoden einer Myokarditis zurückzuführen sein, welche zu einem späteren Zeitpunkt als chronische Myokarditis/Myokardisnarbe/Fibroseareal imponieren könnte, ohne ein begleitendes erhöhtes Troponin aufzuweisen.
2. Eine diffuse Schädigung des Myokards unter der kMRT-Auflösungsgrenze könnte zu einer Freisetzung von Troponin führen, ohne dass es zu einem positiven LGE Nachweis kommt [137].

In der hier vorgelegten Arbeit konnte ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen dem serologischen Parameter Troponin und dem LGE als Bildsequenz nachgewiesen werden.

Da wir vor allem auch einen Zusammenhang zwischen Fibrose und LGE nachweisen konnten, ermöglicht der erste Punkt eine plausible Erklärung für die fehlende Korrelation.

Unsere Daten zeigen zum einen eine sehr gute Sensitivität des LGE, sie zeigen darüber hinaus auch einen signifikanten Zusammenhang mit den tatsächlichen histologischen Veränderungen. Nekroseareale waren ein perfekter Prädiktor des LGE, Fibrose ein signifikanter. Damit kennzeichnen die im LGE gemessenen Veränderungen irreversible Schädigungen des Myokards.

In der Zusammenschau unserer Ergebnisse mit der aktuellen Literatur kann daher gefolgert werden, dass die Erkrankung Myokarditis in einem hohen Prozentsatz basierend auf LGE erkannt wird und dass diese Technik es ermöglicht akute von chronischen Prozessen zu differenzieren [85]. Darüber hinaus werden Informationen über die Prognose geliefert. Weist zum Beispiel ein Patient eine chronische Inflammation auf, ohne pathologische

Zeichen in der kMRT, in diesem Falle ein negatives LGE, ist die Wahrscheinlichkeit einer negativen Diagnosestellung hoch und die Prognose gut.

Patienten mit klinischem V.a. Myokarditis und negativem MRT wiesen in dem von Schumm et al. [134] untersuchten Kollektiv eine exzellente Langzeit-Prognose auf. Die fehlende Nachweismöglichkeit im kMRT bei geringer/geringstgradiger Fibrose, die unter der aktuellen Auflösungsfähigkeit des MRT liegt, kann trotz klinischem Verdacht und anderer Befunde für Arzt und Patient beruhigend sein.

Ein positives/pathologisches LGE bei V.a. CMK scheint signifikant mit einer irreversiblen Schädigung des Myokards zu korrelieren.

15.2 T1 (ER)/T2 (EGER)

Interstitielles Ödem und Kapillarleck sind zwei typische histologische Merkmale der myokardialen Inflammation [141].

Die EGER (T2) und das ER (T1) spiegeln im Kontext der Lake-Louise-Kriterien diese Veränderungen wieder. Uchida et al. [141] zeigten weiter, dass Hyperämie und intramyokardiales Ödem typische Merkmale der aktiven, nicht abgeheilten Myokarditis darstellen. Die ER ist in der Lage intramyokardiale Ödeme darzustellen, während die EGER eine erhöhte Gefäßpermeabilität sichtbar machen kann. Beide Merkmale sind im Gegensatz zum LGE Zeichen der aktiven Inflammation. Diese pathologischen Veränderungen während einer Myokarditis sind a. e. in der akuten Phase zu detektieren, in welcher aufgrund von Immunreaktionen Permeabilitätsstörungen am ausgeprägtesten auftreten. Das intramyokardiale Ödem (ER/T2) und das *capillary leakage* (EGER/T1) bieten die Möglichkeit die akute oder zumindest aktive Phase der Erkrankung zu erkennen und vitales Gewebe zu detektieren, während das LGE Fibrose und Nekrose, als Zeichen einer irreversiblen Zellschädigung, sichtbar machen kann.

Die Sensitivität der ER variiert in den verschiedenen Studien von 45 % [76] bis 85 % [1]. Die Spezifität reicht von 69 % bei Gutberlet [56] bis 93 % bei Jeserich et al. [56]. Bei Noutsias et al. [84] und Smith et al. [131] zeigt sich eine relativ gute Übereinstimmung bezüglich der Sensitivität und Spezifität der ER die beide um 60 % liegen.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich hingegen nur eine Sensitivität von 35 %. Ein bemerkenswertes Ergebnis unserer Studie ist aber die signifikante Korrelation von ER und Fibrose in der Biopsie, die unten noch weiter exploriert werden soll.

Für die EGER variiert die Sensitivität von 49 % bei Röttgen et al. [131] bis 85 % bei Laissy et al. [76]. Die Spezifität reicht von 53 % bei Lurz [84] bis 100 % bei Laissy [76]. In unserer Studie ergab sich eine Sensitivität von 58 %, eine Korrelation mit histologischen Parametern hingegen konnte nicht gefunden werden.

Interessanter als die einfache Betrachtung von Sensitivität und Spezifität ist aber die beiden Kriterien ER und EGER als Aktivitätsmarker der Myokarditis zu sehen.

Friedrich et al. [46] konnten in ihrer Pionierarbeit zur Myokarditisdiagnostik eine erhöhte EGER in der Frühphase der Erkrankung detektieren und wiesen gleichzeitig nach, dass die EGER im Verlauf der Erkrankung langsam an Intensität abnahm. Dabei fanden sich in puncto Verteilungsmuster gehäuft initial fokale Läsionen in der EGER. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Wagner et al. [143], die die Patienten bis 30 Monate nach Beginn der Erkrankung beobachteten, nachuntersuchten und eine Normalisierung der EGER im Verlauf feststellen konnten.

Dieses Prinzip haben Zagrosek et al. aufgegriffen um reversible von irreversiblen Myokardschäden zu differenzieren [150, 151]. Dabei zeigte sich, dass das LGE in der Mehrzahl der Patienten persistierte, während sich EGER und ER im gleichen Maße wie auch die LV-Funktion normalisierten. Hingegen haben Gutberlet et al. [56], auch bei chronischer Myokarditis, eine relativ hohe Sensitivität der EGER feststellen können (62 %), ebenso wie Lurz et al. [84] mit 72 %.

Daraus kann gefolgert werden, dass die EGER und ER Marker der entzündlichen Aktivität sind, die auch in der chronischen Phase nachweisbar aber in der akuten Phase am stärksten ausgeprägt sind.

In unserer Arbeit korrelierte der histologische Nachweis einer Fibrose mit der ER, nicht aber die Leukozyteninfiltration. Obwohl die Fibrose typischerweise sowohl bei chronischen wie akuten Myokarditiden nachweisbar ist, wird sie nach den Dallas Kriterien klassischerweise eher mit chronischen Verlaufsformen in Verbindung gebracht. Allerdings kann es auch in der Frühphase inflammatorischer Prozesse zu einer ausgeprägten interstitiellen Fibrose kommen, die dann als Zeichen eines aggressiven Krankheitsverlaufes häufig auch mit ödematösen Veränderungen einhergeht. Insbesondere bei inflammatorischen Prozessen infolge akuter Myokardinfarkte konnte dies gezeigt werden [126].

Am Beispiel der Tako Tsubo Kardiomyopathie konnten Studien zeigen, dass es bereits wenige Stunden nach dem Indexereignis zu einer raschen interstitiellen Fibrose kommt [111, 129], so dass fibrotische Veränderungen keineswegs nur mit chronischen Verläufen verbunden sind.

Für unterschiedliche Entitäten konnten inflammatorische Marker nachgewiesen werden, die die Fibroblastenaktivität kontrollieren [17].

Demnach kann Fibrose auch als Marker der entzündlichen Aktivität und Aggressivität interpretiert werden. Letztere wiederum korreliert nach pathophysiologischen Aspekten auch mit der Ödementwicklung.

Offenbar sind bei der Myokarditisdiagnostik, Akuität und die Aktivität der Inflammation, zu betrachten. So beschreiben Zagrosek et al [150] in der Akutphase der Inflammation eine EGER von 7,6, die im Verlauf auf 4,4 abnahm, was dem Wert entspricht der auch von Gutberlet et. al [56] in ihrem Kollektiv von CMK Patienten gezeigt wurde ($4,4 \pm 2,4$). Der gleiche Verlauf konnte für die ER gezeigt werden, die von initial 2,4 auf 1,9 abnahm. In unserer Studie zeigten 35 % der Patienten eine ER oberhalb des *cut offs* von 1,9 die mittlere ER lag aber mit $1,8 \pm 0,9$ deutlich niedriger als von Abdel-Aty [1] publiziert (2,3). Im Vergleich Fibrose+ und Fibrose- Patienten zeigt sich ein signifikant und deutlich höherer Wert für Fibrose+ Patienten ($1,91 \pm 1,1$ vs. $1,31 \pm 0,46$; $p = 0.016$).

Die EGER betrug im Mittel $12,9 \pm 27,4$ und zeigte eine große Standardabweichung.

Zagrosek et al. geben weiterhin an, dass das Fehlen von beidem, positiver ER und EGER, oder aber das Auftreten nur eines der beiden im positiven/pathologischen Bereich einen NPW von 100 % aufweist, um aktive von abheilenden/geheilten Myokarditiden zu differenzieren. Zurückzuführen sei dies darauf, dass in der Untersuchungsgruppe kein Myokarditis-negativer Patient parallel erhöhte Werte in ER- und EGER-Sequenzen aufwies. Unter Betrachtung dieser Ergebnisse kann eine Option darin bestehen, Progress und Regression des Inflammationsprozesses zu beobachten und zu objektivieren, den Therapieerfolg unter wiederholter MRT-Bildkontrolle zu kontrollieren und eine Differenzierung zwischen akuter und chronischer Form zu ermöglichen.

Childs und Friedrich [21] geben an, dass trotz des Bedarfes an weiterer Verbesserung der Aufnahmemodalitäten (Abhängigkeit von Atmung Arrhythmien, Herzfrequenzvariation etc.), die EGER als genauestes Kriterium bei V. a. CMK anzusehen sei. Ein Mangel an Studien, welche die EGER mit der Histologie korrelieren besteht jedoch weiterhin. Aufgrund der geringen Sensitivität von 62 % [56] empfiehlt Gutberlets Arbeitsgruppe die Nutzung als Indikator einer aktiven Inflammation in Kombination mit T2-gewichteten- und LGE-Sequenzen zur optimalen Ergebniserzeugung (Kombinationsnutzung).

Betrachtet man alle Studien im gemeinsamen Kontext, so ergibt sich ein konklusives Bild. So konnten Friedrich, Wagner und Zagrosek [46, 143, 150, 151] übereinstimmend zeigen,

dass ER und EGER im Verlauf abnehmen. Gutberlet et al. [56], die chronische Myokarditiden untersucht haben, fanden deutlich niedrigere absolute Werte von ER und EGER als die zuvor zitierten Arbeitsgruppen in der akuten Phase und dennoch zeigten sich beide Parameter als gute Prädiktoren der chronisch aktiven Inflammation. Dementsprechend konnten Voigt et al. [142] in einem kleineren Kollektiv von 12 aus 23 Patienten mit chronischer DCM, deren Ursache bioptisch als inflammatorisch gesichert wurde, auch exzellente Werte für die Sensitivität der ER (91,7 %), eine Spezifität von 81,8 % und eine diagnostischen Genauigkeit von 87,0 % nachweisen. Die EGER wies deutlich geringere Werte mit 58,3 %, 63,6 % und 60,9 % auf.

In diesen Kontext reiht sich auch die vorliegende Untersuchung ein, bei der wir eine Korrelation von Fibrose und ER nachweisen und damit auch eine Korrelation zwischen ER und Aktivität der Inflammation aufzeigen konnten.

15.3 Kombinierte Nutzung der Sequenzen

Jede der drei Untersuchungstechniken der kMRT hat, wie in der vorangegangenen Diskussion dargestellt Vor- und Nachteile. Es scheint daher plausibel, dass der effizienteste Einsatz der MRT in einer Kombination aller drei Parameter besteht. Von den pathologischen Substraten der einzelnen Sequenzen ausgehend (ER: Ödem; EGER: Hyperämie und erhöhte Gefäßpermeabilität; LGE: Fibrose/Nekrose), ist eine unterschiedliche Ausprägung der drei Kriterien in den verschiedenen Stadien der Erkrankung anzunehmen.

In der akuten Phase, in der es zu Zellschädigung, Zelluntergang und akuter Inflammation mit Einwanderung von immunkompetenten Zellen und Freisetzung von Mediatoren kommt, können alle drei Sequenzen parallel beobachtet werden. Unter Berücksichtigung von histopathologischen Kriterien konnten Uchida et al. [141] nachweisen, dass Hyperämie und intramyokardiale Ödeme ein typisches Merkmal einer aktiven, aber nicht einer abgeheilten Myokarditis darstellen. Ein signifikanter und plausibler Zusammenhang konnte in unserem Kollektiv für den Nachweis von Fibrose und LGE gefunden werden. Die Sensitivität dieses Parameters betrug darüber hinaus 86 %. Dem Nachweis von LGE kommt daher unserer Ansicht nach eine zentrale Bedeutung zu. Das hier beschriebene Kollektiv gehört zu den größten publizierten Patientenkollektiven. In der aktuellen Literatur finden sich wie oben diskutiert Unterschiede bezüglich der Sensitivität des LGE.

Hierbei muss jedoch angemerkt werden, dass einige Studien nicht gegen die Myokardbiopsie getestet worden sind. So dass es unserer Meinung nach durchaus gerechtfertigt ist mit Hilfe des LGEs eine Aussage über das grundsätzliche Vorhandensein eines pathologischen Prozesses des Myokards zu treffen.

Ein Problem ist sicherlich die Spezifität des LGE, die in unserem Kollektiv nicht beantwortet werden kann. In Zusammenschau unserer Ergebnisse und der aktuellen Literatur scheint es daher plausibel anhand des LGE über die inflammatorische Beteiligung des Myokards und anhand der beiden anderen Kriterien (ER, EGER) über die inflammatorische Aktivität und damit auch über die Indikation zur Biopsie zu entscheiden.

Ein positives LGE ohne begleitende Signalanhebung in der ER und EGER könnte zudem Zeichen einer abgelaufenen oder abheilenden CMK sein und eine wichtige Rolle in Diagnostik und prognostischer Aussage beinhalten.

In der gepoolten Analyse von Friedrich et al. [46] zeigte sich das beste Ergebnis bezüglich der Sensitivität/Spezifität und diagnostischen Genauigkeit bei einer kombinierten Nutzung der einzelnen Bildsequenzen. Dieses Vorgehen erscheint uns plausibel. Friedrich et al. geben an, dass wenn alle drei Sequenzen durchgeführt und zwei oder mehr der Sequenzen positive/pathologische Ergebnisse aufweisen, eine kardiale Inflammation mit einer diagnostischen Genauigkeit von 78 % vorhergesagt oder ausgeschlossen werden kann.

Nach dem „*Any Two of Three*“-Prinzip wären 71 % der Patienten unserer Studie nach den Lake-Louise-Kriterien „MRT-positiv“ gewesen, mit der Einschränkung, dass nicht alle Patienten diagnostische TSE-Bilder hatten. Der oben genannte Wert bezieht sich nur auf die auswertbaren Patienten. In der Gesamtgruppe waren lediglich die LGE Bilder bei allen Patienten diagnostisch, hier waren 86 % der Patienten positiv.

Zusammenfassend leiten wir aus den vorliegenden Untersuchungen das folgende ab:

Schlüsselsequenz zur Detektion inflammatorischer Prozesse ist das LGE, sein Nachweis zeigt die myokardiale Beteiligung inflammatorischer Prozesse, seine Ausdehnung dient als Prognostikator.

Zur Diagnose der aktiven Myokarditis ist das Vorliegen mindestens eines weiteren Kriteriums ER oder EGER gefordert.

Ist das LGE negativ, ER und EGER aber positiv, so muss an eine sehr akute Myokarditis ohne größere Nekroseareale oder aber an eine auf niedrigem Niveau aktive chronische

Myokarditis gedacht werden, deren diffusen Fibroseareale unterhalb der Detektionsgrenze des LGE liegen.

Schließlich soll noch erwähnt werden, dass es mittlerweile noch neuere MR-Techniken, sogenanntes Mapping oder parametrisches Messen gibt, mit deren Hilfe die T1 und T2 nativ gemessen werden können.

15.3.1 Mapping-Sequenzen

Durch Wahl der Sequenzparameter *time of repetition* (TR) und *echo time* (TE) wird in TSE-Sequenzen der Bildkontrast bestimmt, der dann T1 oder T2 gewichtet ist. Mit entsprechenden Präpulsen lassen sich die T1- und T2-Zeiten der Gewebe neuerdings aber auch direkt bestimmen. Diese sogenannten *Mapping*-Sequenzen stellen pixelweise T1- oder T2-Karten des Myokards und der umgebenden Gewebe dar.

Ein Vorteil dieser Technik ist die geringe Standardabweichung der Messwerte, die eine sehr gute Diskriminierung von gesunden und veränderten Geweben ermöglicht. Nachteilig ist aber der relativ große *Overlap* der typischen Messbereiche zwischen verschiedenen Krankheitsbildern. Zudem fehlen noch auf großen Studien basierende Normwerte sowie eine breite Alltagserfahrung, da die Sequenzen bis Quartal 2 des Jahres 2016 nur als *work-in-progress* Sequenzen zur Verfügung standen und daher wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten waren. Der großen Mehrheit der Anwender steht diese Technik daher noch nicht zur Verfügung, so dass die klassische TSE-Bildgebung nach wie vor einen hohen Stellenwert einnimmt.

Erste Arbeiten zum Einsatz des *Mappings* in der Myokarditisdiagnostik zeigen sehr gute Ergebnisse, so konnten Ferreira et al. [44] eine bessere diagnostische Genauigkeit für das T1-*Mapping* zeigen, als in der T2-Bildgebung und im LGE. Die höhere Sensitivität des T1-*Mappings* im Vergleich zu T2-gewichteten Sequenzen und zum LGE, könnte weiterführend bei akuten Myokarditiden mit geringerem, fokalem Ausprägungsgrad und bei Kontraindikation gegen Kontrastmittelgabe genutzt werden.

Table 3.
Diagnostic Performance of CMR Tissue Characterization Methods in the Detection of Suspected Acute Myocarditis

	Sensitivity	Specificity	Accuracy	PPV	NPV
Individual					
T ₁ mapping*	90	91	91	92	89
Dark-blood T ₂ †	52	84	67	79	61
Bright-blood T ₂ ‡	67	55	64	78	42
LGE§	74	97	83	97	69
Combination					
T ₁ mapping and LGE	70	97	80	97	66
Dark-blood T ₂ and LGE	48	97	66	96	53
Bright-blood T ₂ and LGE	50	100	55	100	18

Abb. 9: T1-Mapping unter Nutzung eines *cut-offs* von T1 ≥ 990 ms [44]

Interessanterweise wies das T1-Mapping eine bessere diagnostische Leistung auf, als die T2-gewichteten Sequenzen (T2 isoliert, oder in Kombination mit dem LGE). Eine Verbesserung der diagnostischen Leistung des T1-Mappings in Kombination mit dem LGE resultierte, bei annähernd gleicher *Area-under-the-Curve* (0,96 vs. 0,95), nicht (Limitation: Keine Durchführung einer endomyokardialen Biopsie als Referenzstandard und somit keine histopathologische Validierung; Diagnose basierend auf klinischer Validierung und Hinzunahme der kMRT-Befunde; native T1-Signalanhebungen sind unspezifisch für Myokarditiden und müssen im klinischen Kontext analysiert werden).

Additiv bietet sich die Möglichkeit mittels T1-Mapping zwischen akuten und rekonvaleszenten Myokarditiden zu differenzieren [63]. Das native T1-Mapping in der von Hinojar et al. untersuchten Kohorte zeigte sich den T2-gewichteten Sequenzen hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit und dem prädiktiven Wert (positiv und negativ) überlegen. Eine Persistenz konnte am besten durch abnormale native T1-Werte oder die Präsenz eines LGE definiert werden.

Diagnostic Accuracy of CMR Parameters Using a Single or Combined Approach: Acute Myocarditis

	Sensitivity, %	Specificity, %	Diagnostic Accuracy, %	PPV, %	NPV, %	AUC	p Value
Single approach							
Increased T2 signal	56	94	70	95	55	0.751	<0.001
LGE	72	100	86	100	79	0.892	<0.001
Native T1	98	100	99	100	99	1.000	<0.001
Combined approach							
T2 and LGE	54	100	68	100	48	0.742	<0.001
Native T1 and LGE	73	100	87	100	79	0.894	<0.001
Native T1 and T2 and LGE	54	100	68	100	48	0.742	<0.001

Diagnostic accuracy of CMR parameters for discrimination between control subjects and acute myocarditis using native T1 as a categorical variable, on the basis of a predefined cutoff value (≥ 2 SD higher than the mean in the healthy subjects): 992 ms at 1.5-T and 1,098 ms at 3.0-T, respectively (27). The diagnostic accuracy of several combinations of tissue criteria (2 or 3 criteria positive): LGE + T2-weighted imaging versus LGE + T2-weighted imaging + native T1 for all myocarditis and acute and convalescent myocarditis separately.

AUC = area under the curve; other abbreviations as in Table 1.

Abb. 10: Diagnostische Genauigkeit der kMRT-Parameter unter singulärer oder kombinierter Nutzung: AMK [63]

Die Nutzung des T2-Mappings erfolgt zur Darstellung von Ödemen z. B. im Rahmen der Diagnostik von myokardialen Infarkten oder bei inflammatorischen Prozessen. Erste Studien deuten darauf hin, dass das T2-Mapping bei akuten Myokarditiden genauer ist als etablierte T2-turbo inversion recovery magnitude (TIRM) oder T2prep SSFP-Sequenzen [139]. Zuletzt konnten Radunski et al. [124] belegen, dass Mapping-Sequenzen den klassischen Lake Louise Kriterien überlegen sind. Dies konnte nur für die Kombination LGE und extracellular volume (ECV) gezeigt werden, die einzelnen Parameter native T1- und T2-Zeiten alleine waren nicht überlegen. Unter der kombinierten Nutzung von LGE und ECV wurde die diagnostische Genauigkeit von 79 auf 95 % verbessert.

Diagnostic Accuracies of CMR Parameters

	Sensitivity	Specificity	Accuracy	NPV	PPV
Lake-Louise parameters					
T2w ratio (≥ 2.2)	76 (67–85)	42 (22–63)	70 (61–77)	30 (16–49)	84 (75–91)
EGE ($\geq 56\%$)	63 (53–73)	71 (48–89)	59 (56–73)	31 (18–45)	91 (81–97)
LGE (\pm)	61 (51–70)	100 (84–100)	67 (59–75)	34 (22–47)	100 (94–100)
T2 and T1 mapping parameters					
T2 (≥ 61 ms)	57 (44–68)	89 (65–99)	63 (53–73)	35 (21–50)	95 (83–99)
Native T1 ($\geq 1,074$ ms)	64 (54–74)	90 (70–98)	69 (60–76)	34 (22–48)	97 (90–100)
PC T1 (< 534 ms)	40 (30–50)	82 (60–95)	47 (39–56)	23 (14–33)	91 (79–98)
ECV ($\geq 29\%$)	73 (63–81)	90 (70–98)	76 (68–83)	40 (26–56)	97 (91–100)
Combinations					
Lake-Louise	84 (75–90)	57 (34–78)	79 (71–85)	41 (24–61)	90 (83–96)
LGE+ or ECV \uparrow	94 (88–98)	71 (48–89)	90 (84–95)	71 (48–89)	94 (88–98)

Values are % (95% confidence interval). Cutoff values are listed in parentheses after each parameter.

ECV \uparrow = extracellular volume fraction $\geq 27\%$ in late gadolinium enhancement negative patients; NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value; other abbreviations as in Table 2 and Table 3.

Abb. 11: Diagnostische Genauigkeit von kMRT-Parametern [124]

Die Analyse des ECV und dessen Expansion wird prozentual angegeben und kann bei ödematösen Prozessen wie auch bei Nekrose/Fibrose beobachtet werden. Der Vorteil gegenüber den in den Lake-Louise-Kriterien genutzten T2-Ödem-Sequenzen besteht darin, dass kein Referenzareal im skelettalen Muskelbereich gemessen werden muss (Pathologie im Referenzareal wie bspw. durch eine Myositis ist nicht gegeben). Eine diffuse Schädigung ist somit leichter und sensitiver detektierbar. Die Artefaktanfälligkeit der ER durch Signalinhomogenitäten ist geringer.

Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass das globale myokardiale ECV singular betrachtet eine ähnliche diagnostische Genauigkeit aufweist, wie die Lake-Louise-Kriterien (76 % vs. 79 %; $p = 0.6265$). Der von der Arbeitsgruppe um Radunski et al. geäußerte Schluss, dass die ECV-Bildgebung möglicherweise kMRT-Protokolle und die Kombination verschiedener Sequenzen vereinfachen könnte, muss daher in folgenden Studien untersucht werden.

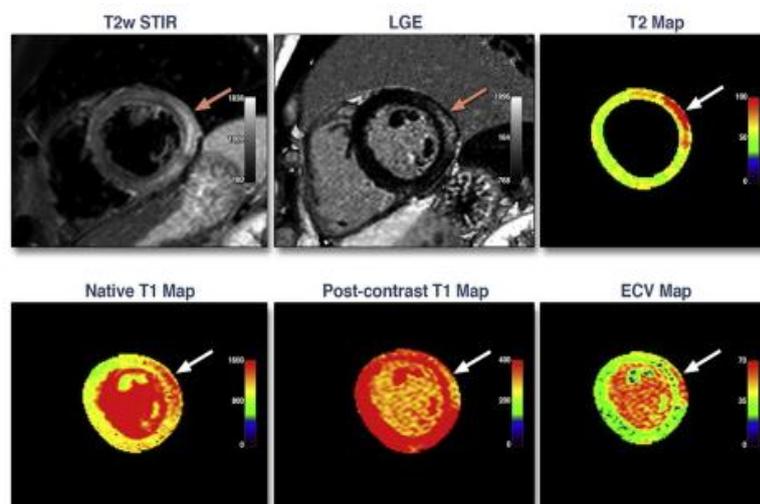


Abb. 12: Beispiele typischer kMRT-Befunde bei einem 42 Jahre alten Myokarditis-Patienten, welcher sich mit akutem Thoraxschmerz und erhöhten Serum-Troponin-T Werten präsentierte. Kurzachsen T2-w short-tau inversion recovery (STIR) und LGE zeigten ein subepikardiales Ödem und Nekrosen in der lateralen Wand des linken Ventrikels. Die T2-Map zeigte erhöhte T2-Werte in diesem Bereich: das durchschnittliche globale myokardiale T2 bei diesem Patienten betrug 62ms. Das T1-Mapping weist erhöhte regionale native T1-Werte in der T1-Map und erniedrigte späte post-KM T1-Werte in der post-KM T1-Map in diesem Areal auf. Die durchschnittlichen myokardialen globale-nativen und post-KM T1-Werte betragen 1076 und 394ms. Weiterhin wies das ECV eine Expansion in dem Bereich auf und das durchschnittliche globale myokardiale ECV betrug 35 % [124]

Mapping-Sequenzen stellen unter Beachtung der Literatur eine stabil nutzbare Technik dar, um inflammatorische Prozesse im Myokard sichtbar zu machen und möglicherweise die etablierten Lake-Louise-Kriterien zu erweitern oder gar abzulösen [44, 124, 130].

Zu diskutieren ist trotz der in den genannten Studien nachgewiesenen Überlegenheit gegenüber etablierten kMRT Messungen bei Myokarditiden, dass die Mapping-Sequenzen zumindest zum jetzigen Zeitpunkt, noch keinen breiten Eingang in den klinischen Alltag gefunden haben und die Nutzung der Lake-Louise-Kriterien und deren klinischen Stellenwert sicherlich noch nicht abgelöst haben.

Sicherlich hat die Technik aber großes Potenzial und wird möglicherweise die etablierten Kriterien eines Tages ablösen.

Allerdings werden erst ab Anfang des Jahres 2016 produktreife Sequenzen auf Siemens®- und Philips®-Scannern ausgeliefert, so dass sicherlich die meisten Einrichtungen noch nicht über diese neue Technik verfügen.

Zudem sind noch keine festen Normwerte für die Technik etabliert, so dass gegenwärtig kein *cut-off* zur Verfügung steht, anhand dessen eine sichere Diagnose zu treffen wäre.

Hinzu kommt, dass gerade im Bereich T1 Zeit ein erheblicher *overlap* zwischen einzelnen Krankheitsbildern besteht. So kann eine T1 Zeit (1.5 T) von 1050 ms einer 18 Jahre alten Frau als ziemlich sicheres Zeichen einer Myokarditis gewertet werden. Bei einem 80 Jahre alten Diabetiker mit langjährigem Hypertonus ist der gleiche Wert allein durch die Risikofaktoren zu erklären und hilft nicht die Diagnose einer Myokarditis zu sichern.

Von diesen Faktoren sind EGER und ER unabhängig, so dass wir sie auch in Zeiten des Mappings für sehr hilfreich erachten.

16. Studienlimitationen

Hauptziel unserer Studie war die Korrelation inflammatorischer Marker der kMRT mit histologischen Veränderungen. In die Studie wurden daher nur Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis eingeschlossen, hierdurch weicht unser Studiendesign von dem der meisten anderen zitierten Arbeiten ab.

Gerade auf Basis dieses Designs war es aber möglich einen signifikanten Zusammenhang zwischen LGE und ER und den histologischen Veränderungen nachzuweisen. Zudem zeigte sich eine sehr gute Sensitivität des LGE.

Überraschend war der niedrige Anteil des Nekrosenachweises in der Biopsie, obwohl einige Patienten mit dem Bild einer akuten Myokarditis und erhöhten Biomarkern eingeschlossen wurden. Dies zeigt, dass gerade die Unterscheidung in akute und chronische inflammatorische Prozesse schwierig ist, sowohl nach klinischen, histologischen und MR-tomographischen Kriterien.

Umso mehr macht es Sinn auf Basis der hier gezeigten Zusammenhänge das LGE als Leitparameter der myokardialen Beteiligung eines inflammatorischen Prozesses zu sehen und ER und EGER als Zeichen der Aktivität und Akuität zu betrachten. Eine weitere endomyokardiale Biopsie unter Beachtung der individuellen Klinik der Patienten hätte die Differenzierung in CMK oder andere Formen erleichtert.

Trotz der genannten Limitationen stimmen unsere Ergebnisse gut mit anderen Publikationen überein, zudem lässt die für eine solche Studie relativ große Patientenzahl von 100 Patienten eine Verallgemeinerung der Ergebnisse zu.

Die Bestimmung der EGER und ER auf Turbo Spin Echo Bildern sind sehr Artefakt anfällig. Insbesondere Bewegungsartefakte führen zu einer hohen Rate nicht diagnostischer Bilder. Die Bildqualität ist primär von einem stabilen Sinusrhythmus und ausreichender Atemanhalte-Kapazität des Patienten abhängig. Sind diese Voraussetzungen nicht erfüllt resultieren qualitative Einbußen, was auch in der vorgelegten Arbeit die Bildakquise teilweise erschwerte. Unter detaillierter Zugrundelegung des Lake-Louise-Protokolls (body coil only, Bestätigung auffälliger Kurzachsen-Areale in wenigstens einer orthogonalen Ebene etc. ; *online appendix*, [46]) wurde der Versuch unternommen bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten qualitativ hochwertige Bilder zu akquirieren.

Zudem entstanden unsere Daten zu einem Zeitpunkt als neuere Techniken wie T1 Mapping noch nicht zur Verfügung standen.

In der Routine der überwiegenden Häuser werden Mapping Sequenzen aber auch heute noch nicht eingesetzt, so dass die klassischen TSE Sequenzen trotz der hypothetischen Vorteile von Mapping-Sequenzen auch heute noch eine entscheidende Rolle spielen.

17. Abstract

The diagnosis of acute/chronic myocarditis in cardiovascular magnetic resonance imaging (cMRI) is based on the Lake-Louise-Criteria, including T2 weighted Edema Ratio (ER), T1 weighted Early Gadolinium Enhancement Ratio (EGER) and Late Gadolinium Enhancement (LGE). The relative merit of these techniques for the diagnosis, especially in chronic myocarditis, is still under debate. The diagnosis of a myocarditis by anamnesis, physical examination, serological parameters and technical diagnostic tools (ECG, TTE/TEE etc.) is currently insecure. The gold standard in diagnosis is still the myocardial biopsy and the following histopathological/immunohistochemical analysis.

We sought to determine if the changes in the cMRI parameters can be attributed to changes in histopathology.

100 patients with biopsy proven acute/chronic myocarditis were included in this retrospective analysis. The diagnosis was based on the presence of lymphocytes and/or the presence of macrophages expressing HLA-II complex in the biopsy. The presence of lymphocytes, HLA-II positive macrophages, viral persistence, and fibrosis were dichotomously coded. All patients were examined on a 1,5T Siemens Sonata MR scanner, T2 signal intensities and ER were recorded from T2w short tau inversion recovery turbo spin echo sequences, EGER were measured on T1w turbo spin echo sequences without fat saturation before and 1 minute after administration of 0,15 mmol Gd-DTPA per kg bw. LGE was documented on 3D inversion recovery spoiled gradient echo sequences at least 10 min. post contrast. We computed linear regression analysis for the metric variables ER and EGER with histological parameters as covariates and binary logistic regression analysis with LGE as dependent variable and histological parameters as independent variables.

100 patients (mean age 51 ± 12 years, 44 female) were examined. Mean EGER was 12.9 ± 27.4 , mean ER 1.8 ± 0.9 and LGE was positive in 86 patients. Mean Troponin was recorded as 138 ± 192 pg/dL, mean crp was 3.7 ± 6.3 mg/dL, mean proBNP was 1645.67 pg/mL.

The statistical results showed a good sensitivity of 86 % for the LGE, a significant correlation of the parameters fibrosis and LGE and a perfect prediction of the parameter necrosis. The ER showed also a significant correlation with the fibrosis and a sensitivity of 35 %.

A correlation with other histopathological markers (lymphocytes, macrophages, MHC-II expression or virus persistency) couldn't be detected. The EGER showed a sensitivity of 58 % but no significant correlation for the histological parameters.

Therefore we recommend the following procedure for the daily diagnostic use of a cMRI in suspicion of myocarditis.

LGE should be the standard parameter for a myocardial involvement in an inflammatory process, while ER and EGER can be used to differentiate between active and healed forms.

18. Zusammenfassung

Die Diagnosestellung einer akuten/chronischen Myokarditis basiert in der kardiovaskulären MRT-Bildgebung auf den Lake-Louise-Kriterien. Zu diese zählen T2 gewichtete Ödem Ratio (ER), T1 gewichtete *Early Gadolinium Enhancement Ratio* (EGER) und das *Late Gadolinium Enhancement* (LGE).

Aufgrund der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität der klassischen kardiologischen Verfahren EKG, Labor und Echo in Bezug auf die Myokarditisdiagnostik ist der Goldstandard weiterhin die Biopsie mit histologischem und immunhistologischem Nachweis der Inflammation.

Die kardiale MRT (kMRT) hat sich in anderen Arbeiten als sensitives und spezifisches Verfahren in der Myokarditis Diagnostik bewährt, der Beitrag der einzelnen der drei Lake-Louise-Kriterien wird aber kontrovers diskutiert.

In der vorgelegten Arbeit wurde untersucht, ob die Veränderungen in den Lake-Louise-Kriterien mit Veränderungen der Histopathologie korrelieren.

Retrospektiv wurden 100 Patienten mit biopsiegesicherter chronischer Myokarditis und erfolgtem kMRT untersucht. Die Diagnosestellung basierte auf dem Nachweis von Lymphozyten und/oder der Präsenz von HLA-II-Komplex positiven Makrophagen in der Myokard-Biopsie. Die Präsenz von Lymphozyten, HLA-II positiven Makrophagen, viraler Persistenz und der Nachweis einer Fibrose wurden dichotom kodiert. Alle Patienten wurden mit einem mit einem 1,5T Siemens Sonata MRT untersucht. Die ER wurde in T2w *short tau inversion recovery turbo spin echo* Sequenzen untersucht. Die EGER wurde in

T1w *turbo spin echo* Sequenzen ohne *fat saturation* vor und eine Minute nach Gabe von 0,15mmol Gd-DTPA/kg/KG gemessen. Das LGE wurde in 3D *inversion recovery spoiled gradient echo* Sequenzen mindestens 10 Minuten nach Verabreichung des Kontrastmittels gemessen.

Die statistische Untersuchung erfolgte mittels linearer Regressionsanalyse für die metrischen Variablen ER und EGER mit den histologischen Parametern als kontinuierlichen Variablen. Beim Parameter LGE erfolgte eine binäre logistische Regressionsanalyse mit dem LGE als abhängige und den histologischen Parametern als unabhängigen Variablen. 100 Patienten (mittleres Alter $49,93 \pm 33$ Jahre, 31 weiblich) wurden untersucht. Die durchschnittliche EGER betrug $12,9 \pm 27,4$, die ER $1,8 \pm 0,9$ und das LGE war bei 86 Patienten positiv. Das durchschnittliche Troponin betrug 138 ± 192 pg/dl, das durchschnittliche CRP $3,7 \pm 6,3$ mg/dl, das proBNP im MW bei 1645,67 pg/mL.

Es zeigte sich eine sehr gute Sensitivität des LGE von 86 % sowie eine signifikante Korrelation des Parameters Fibrose mit LGE, der Nachweis von Nekrose war ein perfekter Prädiktor. Die ER korrelierte ebenfalls signifikant mit dem Parameter Fibrose und zeigte eine Sensitivität von 35 %.

Eine Korrelation mit anderen histologischen Markern (Lymphozyten, Makrophagen, MHC-II Expression oder Viruspersistenz) konnte nicht nachgewiesen werden.

Die EGER zeigte eine Sensitivität von 58 % aber keine signifikante Korrelation mit den histologischen Parametern.

Aus den Ergebnissen und im Kontext der zitierten Publikationen leiten wir daher ab, dass folgende Prozedere für die Alltagsdiagnostik der Myokarditis in der kMRT ab. LGE ist der Standardparameter zur Frage der myokardialen Beteiligung einer Inflammation, während ER und EGER zur Differenzierung aktiver von abgeheilten Prozessen herangezogen werden können.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
a. e.	am ehesten
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACE	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AK	Antikörper
AMK	akute Myokarditis
AT-II	Angiotensin-II
B-Zellen	<i>Bursa Fabricii-/bone-marrow-Zellen</i>
CAMS	<i>cell adhesion molecules</i>
CAR	Coxsackievirus und Adenovirus Rezeptor
CD	<i>cluster of differentiation</i>
cDNA	<i>complementary DANN</i>
CK	Creatinkinase
CMK	chronische Myokarditis
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
cTnI	kardiales Troponin I
CVB3	Coxsackie-Virus B3
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DD	Differentialdiagnose
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EBV	Eppstein-Barr-Virus
ECHO-Virus	<i>enteric cytopathogenic human orphan-Virus</i>
ECMO	<i>extra corporal membrane oxygenation</i>
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EF	Ejektionsfraktion
EGER	<i>early gadolinium enhancement ratio</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	endomyokardiale Biopsie

ERBS	Erregungsrückbildungsstörungen
ER	<i>edema ratio</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases</i>
ESETCID	<i>European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases</i>
Et al.	et alii, et aliae
Euro-CMR-Register	<i>European Cardiovascular Magnetic Resonance-Register</i>
F	French
GADPH	Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
gRE	<i>global relative enhancement</i>
HHV	humanes Herpesvirus
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HLA	humanes Leukozytenantigen
HTX	Herztransplantation
IABP	intraaortale Ballonpumpe
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KHK	koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
kMRT	kardiale Magnetresonanztomographie
LGE	<i>Late Gadolinium Enhancement</i>
LVAD	<i>left ventricular assist device</i>
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV	Linker Ventrikel
M.	Morbus
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
MINCAs	<i>myocardial infarction with normal coronary arteries</i>
MR	Magnetresonanz
mRNA	<i>messenger RNA</i>
MW	Mittelwert
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase

NO	Stickstoffmonoxid
NPW	negativer prädiktiver Wert
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
o. Ä.	Oder Ähnliche
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PGM	Phosphoglycerat-Mutase
PPW	positiver prädiktiver Wert
proBNP	<i>pro brain natriuretic peptide</i>
PVB19	Parvovirus B19
RNA	Ribonukleinsäure
RT-PCR	<i>reverse transkriptase polymerase chain reaction</i>
RV	rechter Ventrikel
SA	Signalanreicherung
SI	Signalintensität
SLT	<i>slice thickness</i>
SM	Skelettmuskel
SSFP	<i>steady-state free precession</i>
Taq-Polymerase	Thermophylus aquaticus-Polymerase
TE	<i>echo time</i>
TIRM	<i>turbo inversion recovery magnitude</i>
TNF	Tumornekrosefaktor
TR	<i>time of repetition</i>
TSE	<i>turbo spin echo</i>
T1w	<i>T1 weighted</i>
V. a.	Verdacht auf
WHF	<i>World Health Forum</i>

Abbildungsverzeichnis

- Abb.1 a/b: Alle Bilder freundlicherweise bereitgestellt durch Prof. Dr. Karin Klingel, Stellvertretende Leiterin Abteilung Molekulare Pathologie, Liebermeisterstr. 8, 72076 Tübingen
- Abb.2: Noutsias M, Pauschinger M, Ostermann K, Escher F, Blohm J-H, Schultheiss H, Kühl, U (2002): Digital image analysis system for the quantification of infiltrates and cell adhesion molecules in inflammatory cardiomyopathy. In: Med. Sci. Monit. 8 (5), S. MT59–71
- Abb.3: D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, Di Sciascio G (2001): The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. In: Heart 85 (5), S. 499–504
- Abb.4: Quelle: Pressestelle Kerckhoff-Klinik GmbH, Benekestr. 2–8, 61231 Bad Nauheim
- Abb.5: Alle Bilder freundlicherweise bereitgestellt durch Dr. med. Andreas Rolf, Leiter Funktionsbereich Kardiale Bildgebung (MRT/CT), Kerckhoff-Klinik GmbH, Abteilung für Kardiologie, Benekestr. 2–8, 61231 Bad Nauheim
- Abb.6: Allgemeine Charakteristika des untersuchten Kollektivs (n = 100)
- Abb.7: Nachweis histologisch untersuchter Parameter im untersuchten Kollektiv (n = 100)
- Abb.8: Virusnachweis im untersuchten Kollektiv (n = 100; untersuchte Viren: PVB19, EBV, HHV 6/7)
- Abb.9: Ferreira V M, Piechnik S K, Dall'Armellina E, Karamitsos T D, Francis J M, Ntusi N et al. (2013): T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. In: JACC. Cardiovascular imaging 6 (10), S. 1048-1058.
- Abb.10: Hinojar R, Foote L, Arroyo U E, Jackson T, Jabbour A, Yu et al. (2015): Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR. In: JACC. Cardiovascular imaging 8 (1), S. 37-46.

Abb.11: Radunski U K, Lund G K, Stehning C, Schnackenburg B, Bohnen S, Adam G et al. (2014): CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging. In: JACC. Cardiovascular imaging 7 (7), S. 667-675.

Abb.12: Siehe Abb. 9

Literaturverzeichnis

1. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A et al (2005) Diagnostic Performance of Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With Suspected Acute Myocarditis- Comparison of Different Approaches. *Journal of the American College of Cardiology* 45(11): 1815–1822. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.069
2. Abdel-Aty H, Simonetti O, Friedrich MG (2007) T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Magnetic Resonance Imaging* 26(3): 452–459. doi: 10.1002/jmri.21028
3. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J et al (2004) Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation* 109(20): 2411–2416. doi: 10.1161/01.CIR.0000127428.10985.C6
4. Agewall S, Daniel M, Eurenus L et al (2012) Risk Factors for Myocardial Infarction With Normal Coronary Arteries and Myocarditis Compared With Myocardial Infarction With Coronary Artery Stenosis. *Angiology* 63(7): 500–503. doi: 10.1177/0003319711429560
5. Aletras AH, Tilak GS, Natanzon A et al (2006) Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. *Circulation* 113(15): 1865–1870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576025
6. Ammann P, Naegeli B, Schuiki E et al (2003) Long-term outcome of acute myocarditis is independent of cardiac enzyme release. *International Journal of Cardiology* 89(2-3): 217–222
7. Anandasabapathy S, Frishman WH (1998) Innovative drug treatments for viral and autoimmune myocarditis. *Journal of Clinical Pharmacology* 38(4): 295–308
8. Angelini, A., Calzolari V., Calabrese F., Boffa GM, Maddalena F., Chioin R., Thiene G. (2000) Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart* 84(3): 245–250. doi: 10.1136/heart.84.3.245
9. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD et al (1987) Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *American Journal of Cardiovascular Pathology* 1(1): 3–14

10. Baboonian C, Treasure T (1997) Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart* 78(6): 539–543
11. Baughman KL (2006) Diagnosis of Myocarditis: Death of Dallas Criteria. *Circulation* 113(4): 593–595. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589663
12. Benhamou Y, Lachkar S, Cailleux N et al (2009) Une myocardite à deux visages. Maladie de Whipple ou sarcoïdose? (A double-faced myocarditis: Whipple's disease or sarcoidosis?). *Rev Med Interne* 30(5): 430–433. doi: 10.1016/j.revmed.2008.12.011
13. Bhogal N, Grady AM, Ursell PC et al (2008) Hypersensitivity myocarditis presenting as atrioventricular block and wide complex tachycardia in a toddler. *Congenital Heart Disease* 3(5): 359–364. doi: 10.1111/j.1747-0803.2008.00185.x
14. Bock C, Klingel K, Kandolf R (2010) Human parvovirus B19-associated myocarditis. *New England Journal of Medicine* 362(13): 1248–1249. doi: 10.1056/NEJMc0911362
15. Bowles NE, Ni J, Kearney DL et al (2003) Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. *Journal of the American College of Cardiology* 42(3): 466–472. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00648-X
16. Bowles NE, Rose ML, Taylor P et al (1989) End-stage dilated cardiomyopathy. Persistence of enterovirus RNA in myocardium at cardiac transplantation and lack of immune response. *Circulation* 80(5): 1128–1136
17. Burchfield JS, Xie M, Hill JA (2013) Pathological Ventricular Remodeling: Mechanisms: Part 1 of 2. *Circulation* 128(4): 388–400. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878
18. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A et al (2007) A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *European Heart Journal* 28(11): 1326–1333. doi: 10.1093/eurheartj/ehm076
19. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E et al (2013) Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal* 34(33): 2636-48, 2648a-2648d. doi: 10.1093/eurheartj/eh210

20. Carniel E, Sinagra G, Bussani R et al (2004) Fatal myocarditis: morphologic and clinical features. *Italian Heart Journal* 5(9): 702–706
21. Childs H, Friedrich MG (2011) Cardiovascular magnetic resonance imaging in myocarditis. *Progress in cardiovascular diseases* 54(3): 266–275. doi: 10.1016/j.pcad.2011.09.003
22. Clemson BS, Miller WR, Luck JC et al (1992) Acute myocarditis in fulminant systemic sclerosis. *Chest* 101(3): 872–874
23. Cobelli F de, Pieroni M, Esposito A et al (2006) Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology* 47 (8): 1649–1654. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.067
24. Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R (1997) Idiopathic giant-cell myocarditis-natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *New England Journal of Medicine* 336(26): 1860–1866. doi: 10.1056/NEJM199706263362603
25. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. (2007) The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology* 2007(Vol.50, No. 19): 1914–1931
26. Corvisart des Marets JN (1806), 182: Essai sur les maladies et les lésions organiques du coeur
27. Cunningham MW, Antone SM, Gulizia JM et al (1992) Cytotoxic and viral neutralizing antibodies crossreact with streptococcal M protein, enteroviruses, and human cardiac myosin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89(4): 1320–1324
28. Dabrowski R, Pedzich-Placha E (2010) Poprawa funkcji lewej komory podczas terapii skojarzonej karwedilolem, ramiprilem i spironolaktonem po zapaleniu mięśnia sercowego u chorej leczonej wcześniej chemioterapią z powodu chłoniaka Hodgkina - obserwacja 3-letnia (Improvement of left ventricular function during combined carvedilol, ramipril and spironolactone therapy after myocarditis in patient treated earlier by chemotherapy due to Hodgkin's lymphoma - 3-years follow-up). *Kardiologia polska* 68(7): 810-3; discussion 814

29. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A et al (2001) The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 85(5): 499–504
30. Dec GW, Palacios I, Yasuda T et al (1990) Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 16(1): 97–104
31. Dec GW, Palacios IF, Fallon JT et al (1985) Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *New England Journal of Medicine* 312(14): 885–890. doi: 10.1056/NEJM198504043121404
32. Dec GW, Waldman H, Southern J et al (1992) Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 20(1): 85–89
33. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL (1992) Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *Journal of the American College of Cardiology* 19(1): 43–47
34. Di M Giulia Gagliardi MBPRSPRPCM (1991) Usefulness of Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Acute Myocarditis in infants and children, and comparison with endomyocardial biopsy. *American Journal Of Cardiology* (68): 1089–1991
35. Doolan A, Langlois N, Semsarian C (2004) Causes of sudden cardiac death in young Australians. *The Medical journal of Australia* 180(3): 110–112
36. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y et al (1991) Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *American Journal of Cardiology* 68(13): 1388–1392
37. Hahn E.A., Hartz V.L., Moonj E., O'connella B., Herskowitz B., McManusi M.,Mason W. (1995) The Myocarditis Treatment Trial-design,methods & patient enrolment. *European Heart Journal* (1995) 16 (Supplement O.) 162-167
38. Fabre A (2005) Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 92(3): 316–320. doi: 10.1136/hrt.2004.045518
39. Fechner H, Pinkert S, Geisler A et al (2011) Pharmacological and Biological Antiviral Therapeutics for Cardiac Coxsackievirus Infections. *Molecules* 16(12): 8475–8503. doi: 10.3390/molecules16108475

40. Feldman AM, McNamara D (2000) Myocarditis. *New England Journal of Medicine* 343(19): 1388–1398. doi: 10.1056/NEJM200011093431908
41. Felix SB, Staudt A, Dörffel WV et al (2000) Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *Journal of the American College of Cardiology*. 35(6): 1590–1598
42. Felker GM, Thompson RE, Hare JM et al (2000) Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* 342(15): 1077–1084. doi: 10.1056/NEJM200004133421502
43. Felker G. M., Boehmer J. P., Hruban R. H. (2000) Echocardiographic Findings in Fulminant and Acute Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 2000(Vol 36, No.1): 227–232
44. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E et al (2013) T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC. Cardiovascular imaging* 6(10): 1048–1058. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.008
45. Fowles RE, Mason JW (1982) Endomyocardial biopsy. *Annals of internal medicine* 97(6): 885–894
46. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J et al (2009) Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *Journal of the American College of Cardiology* 53(17): 1475–1487. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007
47. Friedrich M. G. SOSJMHLFCaRDR (1998) Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis.pdf. *Circulation* (97): 1802–1809
48. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C et al (2002) Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 105(22): 2611–2618
49. Gauntt CJ, Higdon AL, Arizpe HM et al (1993) Epitopes shared between coxsackievirus B3 (CVB3) and normal heart tissue contribute to CVB3-induced murine myocarditis. *Clinical Immunology and Immunopathology* 68(2): 129–134
50. Gerzen P, Granath A, Holmgren B et al (1972) Acute myocarditis. A follow-up study. *British Heart Journal* 34(6): 575–583

51. Gore I, Saphir O. (1947) Myocarditis; a classification of 1402 cases. *American Heart Journal* 34(6): 827–830
52. Gravanis MB, Sternby NH (1991) Incidence of myocarditis. A 10-year autopsy study from Malmö, Sweden. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 115(4): 390–392
53. Grothues F, Braun-Dullaeus R (2009) Serial assessment of ventricular morphology and function. *Heart failure clinics* 5 (3): 301-14, v. doi: 10.1016/j.hfc.2009.02.007
54. Grumbach IM, Heim A, Pring-Akerblom P et al (1999) Adenoviruses and enteroviruses as pathogens in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Acta cardiologica* 54(2): 83–88
55. Gurjar M, Singhal S, Poddar B et al (2010) Acute cardiogenic shock in a girl with systemic lupus erythematosus. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 14 (4): 209–211. doi: 10.4103/0972-5229.76087
56. Gutberlet M, Spors B, Thoma T et al (2008) Suspected Chronic Myocarditis at Cardiac MR: Diagnostic Accuracy and Association with Immunohistologically Detected Inflammation and Viral Persistence. *Radiology* 246(2): 401–409. doi: 10.1148/radiol.2461062179
57. Hasegawa A, Sekiguchi M, Hasumi M et al (1990) High incidence of significant pathology in endomyocardial biopsy and familial occurrence in cases with arrhythmia and/or conduction disturbance. *Heart and Vessels Supplement* 5: 28–30
58. Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD (1989) Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clinic Proceedings* 64(10): 1235–1245
59. Hauser AM, Gordon S, Cieszkowski J et al (1983) Severe transient left ventricular "hypertrophy" occurring during acute myocarditis. *Chest* 83(2): 275–277
60. Hayakawa M, Inoh T, Yokota Y et al (1983) A long-term follow-up study of acute viral and idiopathic myocarditis. *Japanese Circulation Journal* 47(11): 1304–1309
61. Hayakawa M, Inoh T, Yokota Y et al (1984) A long-term follow-up study of acute myocarditis an electrocardiographic and echocardiographic study. *Japanese Circulation Journal* 48(12): 1362–1367

62. Herold G. (2011) *Innere Medizin*. Gerd Herold, Köln
63. Hinojar R, Foote L, Arroyo Ucar E et al (2015) Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR. *JACC. Cardiovascular imaging* 8(1): 37–46. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.07.016
64. Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S et al (2001) Transient ventricular wall thickening in acute myocarditis: a serial echocardiographic and histopathologic study. *Japanese circulation journal* 65(10): 863–866
65. Hufnagel G., Pankuweit S., Richter A., Schönian U., Maisch B. (2000) The European Study of Epidemiology and treatment of cardiac inflammatory disease (ESETCID). *Herz* 2000(3): 279–286
66. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al (2009) 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 119 (14): e391-e479. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192065
67. Jin O, Sole MJ, Butany JW et al (1990) Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Circulation* 82(1): 8–16
68. Kawai C (1999) From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 99(8): 1091–1100
69. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB et al (1999) Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 100(19): 1992–2002
70. Kim RJ, Shah DJ, Judd RM (2003) How We Perform Delayed Enhancement Imaging. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 5(3): 505–514. doi: 10.1081/JCMR-120022267
71. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R et al (2008) Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis. *Circulation* 118(6): 639–648. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769489

72. Kishimoto C, Crumpacker CS, Abelmann WH (1988) Ribavirin treatment of murine coxsackievirus B3 myocarditis with analyses of lymphocyte subsets. *Journal of the American College of Cardiology* 12(5): 1334–1341
73. Kühl U, Noutsias M, Seeberg B et al (1996) Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart* 75(3): 295–300
74. Kühl U, Pauschinger M, Bock T et al (2003) Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 108(8): 945–950. doi: 10.1161/01.CIR.0000085168.02782.2C
75. La Chapelle C, Kossmann CE (1954) Myocarditis. *Circulation* 1954(10): 747–765
76. Laissy J (2002) MRI of Acute Myocarditis: A Comprehensive Approach Based on Various Imaging Sequences. *Chest* 122(5): 1638–1648. doi: 10.1378/chest.122.5.1638
77. Laissy J, Hyafil F, Feldman LJ et al (2005) Differentiating Acute Myocardial Infarction from Myocarditis: Diagnostic Value of Early- and Delayed-Perfusion Cardiac MR Imaging. *Radiology* 237(1): 75–82. doi: 10.1148/radiol.2371041322
78. Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA et al (2005) Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *American Journal of Cardiology* 95(2): 261–263. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.09.014
79. Lash AD, Wittman AL, Quismorio FP (1986) Myocarditis in mixed connective tissue disease: clinical and pathologic study of three cases and review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 15(4): 288–296
80. Lauer B, Niederau C, Kühl U et al (1997) Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 30(5): 1354–1359
81. Liu PP, Mason JW (2001) Advances in the Understanding of Myocarditis. *Circulation* 104(9): 1076–1082. doi: 10.1161/hc3401.095198
82. Liu PP, Yan AT (2005) Cardiovascular Magnetic Resonance for the Diagnosis of Acute Myocarditis Prospects for Detecting Myocardial Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology* 45(11): 1823–1825. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.002

83. Longmore DB, Klipstein RH, Underwood SR et al (1985) Dimensional accuracy of magnetic resonance in studies of the heart. *Lancet* 1(8442): 1360–1362
84. Lurz P, Eitel I, Adam J et al (2012) Diagnostic Performance of CMR Imaging Compared With EMB in Patients With Suspected Myocarditis. *JACC: Cardiovascular Imaging* 5(5): 513–524. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.11.022
85. Mahrholdt H, Sechtem U (2009) Noninvasive Differentiation Between Active and Healed Myocarditis by Cardiac Magnetic Resonance. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2(2): 139–142. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.10.009
86. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC et al (2006) Presentation, Patterns of Myocardial Damage, and Clinical Course of Viral Myocarditis. *Circulation* 114(15): 1581–1590. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509
87. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM et al (2002) Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. *European Heart Journal* 23(8): 602–619. doi: 10.1053/euhj.2001.3038
88. Mahrholdt H., Goedecke C., Wagner A., Meinhardt G., Athanasiadis A., Vogelsberg H., Fritz P., Klingel K., Kandolf R., Sechtem U. (2004) Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis: A Comparison to Histology and Molecular Pathology. *Circulation* 109(10): 1250–1258. doi: 10.1161/01.CIR.0000118493.13323.81
89. Maisch B, Bauer E, Cirsi M et al (1993) Cytolytic cross-reactive anti-bodies directed against the cardiac membrane and viral proteins in coxsackievirus B3 and B4 myocarditis. Characterization and pathogenetic relevance. *Circulation*(87): S. IV49-65
90. Maisch B, Drude L, Hengstenberg C et al (1991) Are antisarcolemmal (ASAs) and antimyolemmal antibodies (AMLAs) "natural" antibodies? *Basic Research in Cardiology* 86 Supplement 3: 101–114
91. Maisch B, Herzum M, Hufnagel G et al (1996) Immunosuppressive and immunomodulatory treatment for myocarditis. *Current Opinions in Cardiology* 11(3): 310–324
92. Maisch B, Schönian U, Crombach M et al (1993) Cytomegalovirus associated inflammatory heart muscle disease. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases Supplementum* 88: 135–148

93. Maisch B., Portig I., Ristic A., Hufnagel G., Pankuweit S. (2000) Definition of Inflammatory Cardiomyopathy (Myocarditis): On the Way to Consensus A Status Report. A Status Report. *Herz* 25: 200-209
94. Maisch B. (1987) The sarcolemma as antigen in the secondary immunopathogenesis of myopericarditis. *European Heart Journal* (8): 155–165
95. Maisch B., Portig I., Ristic A., Hufnagel G., Pankuweit S. (2000) Definition of Inflammatory Cardiomyopathy(Myocarditis): On the Way to Consensus. A Status Report. *Herz* 2000(25): 200–209
96. Margari ZJ, Anastasiou-Nana MI, Terrovitis J et al (2003) Indium-111 monoclonal antimyosin cardiac scintigraphy in suspected acute myocarditis: evolution and diagnostic impact. *International Journal of Cardiology* 90(2-3): 239–245
97. Martin AB, Webber S, Fricker FJ et al (1994) Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation* 90(1): 330–339
98. Martino TA, Liu P, Sole MJ (1994) Viral infection and the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Circulation Research* 74(2): 182–188. doi: 10.1161/01.RES.74.2.182
99. Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A., Rose N.R. McManus B.M., Billingham M.E., Moon T.E., the Myocarditis Treatment Trial Investigators* (1995) A Clinical Trial of Immunosuppressive Therapy for Myocarditis. *New England Journal of Medicine* 5: 269-275
100. Matsumori A, Kawai C (1980) Coxsackie virus B3 perimyocarditis in BALB/c mice: experimental model of chronic perimyocarditis in the right ventricle. *Journal of Pathology* 131(2): 97–106. doi: 10.1002/path.1711310202
101. Matsumori A, Ono K, Nishio R et al (1997) Amiodarone inhibits production of tumor necrosis factor-alpha by human mononuclear cells: a possible mechanism for its effect in heart failure. *Circulation* 96(5): 1386–1389
102. Matsumori A, Suzuki H, Kawai C (1990) Beneficial effects of captopril in coxsackievirus myocarditis. *Circulation* 82(5): 1882–1883
103. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H et al (1994) Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *British Heart Journal* 72(6): 561–566

104. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL (2000) Long-Term Outcome of Fulminant Myocarditis as Compared with Acute (Nonfulminant) Myocarditis. *The New England Journal of Medicine* 342 (10):690-695
105. McCrohon JA, Moon JCC, Prasad SK et al (2003) Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 108(1): 54–59. doi: 10.1161/01.CIR.0000078641.19365.4C
106. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC et al (2001) Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 103(18): 2254–2259
107. McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM et al (1997) Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation* 95(11): 2476–2478
108. Mobini R, Staudt A, Felix SB et al (2003) Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *Journal of Autoimmunity* 20(4): 345–350
109. Monney PA, Sekhri N, Burchell T et al (2011) Acute myocarditis presenting as acute coronary syndrome: role of early cardiac magnetic resonance in its diagnosis. *Heart* 97(16): 1312–1318. doi: 10.1136/hrt.2010.204818
110. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L et al (1992) Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am. Heart J.* 124(2): 455–467
111. Nef HM, Mollmann H, Kostin S et al (2007) Tako-Tsubo cardiomyopathy: intra-individual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *European Heart Journal* 28(20): 2456–2464. doi: 10.1093/eurheartj/ehl570
112. Noutsias M, Pauschinger M, Ostermann K et al (2002) Digital image analysis system for the quantification of infiltrates and cell adhesion molecules in inflammatory cardiomyopathy. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 8(5): MT59-71
113. Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP et al (1999) Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation* 99(16): 2124–2131

114. Noutsias M., Pauschinger M., Schultheiss H.-P., Kühl U. (2002) Advances in the immunohistological diagnosis of inflammatory cardiomyopathy. *European Heart Journal* 154–162 2002(4): 154–162
115. O'Connell JB (1987) The role of myocarditis in end-stage dilated cardiomyopathy. *Texas Heart Institute Journal* 14(3): 268–275
116. Ona MA, Bashari DR, Tharayil Z et al (2012) A Case of Fatal Fulminant Myocarditis Presenting as an Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Persistent Ventricular Tachyarrhythmia Associated with Influenza A (H1N1) Virus in a Previously Healthy Pregnant Woman. *Cardiology* 123(2): 103–107. doi: 10.1159/000342076
117. Otto A, Stähle I, Klein R et al (1998) Anti-mitochondrial antibodies in patients with dilated cardiomyopathy (anti-M7) are directed against flavoenzymes with covalently bound FAD. *Clinical and experimental Immunology*. 111(3): 541–547
118. Pankuweit S, Lamparter S, Schoppet M et al (2004) Parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimen. *Circulation* 109(14): e179. doi: 10.1161/01.CIR.0000124881.00415.59
119. Pankuweit S, Portig I, Lottspeich F et al (1997) Autoantibodies in sera of patients with myocarditis: characterization of the corresponding proteins by isoelectric focusing and N-terminal sequence analysis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 29(1): 77–84. doi: 10.1006/jmcc.1996.0253
120. Park KT, Hong KS, Han SJ et al (2011) Myopericarditis in a korean young male with systemic lupus erythematosus. *Korean Circulation Journal* 41(6): 334–337. doi: 10.4070/kcj.2011.41.6.334
121. Perdrix L, Mansencal N, Cochetoux B et al (2011) How to calculate left ventricular mass in routine practice? An echocardiographic versus cardiac magnetic resonance study. *Archives of cardiovascular Diseases* 104(5): 343–351. doi: 10.1016/j.acvd.2011.04.003
122. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A et al (1988) Echocardiographic findings in myocarditis. *American Journal of Cardiology* 62(4): 285–291
123. Puranik R, Chow CK, Duflou JA et al (2005) Sudden death in the young. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2(12): 1277–1282. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.09.008

124. Radunski UK, Lund GK, Stehning C et al (2014) CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging. *JACC. Cardiovascular imaging* 7(7): 667–675. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.02.005.
125. Rehwald WG, Fieno DS, Chen E et al (2002) Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation* 105(2): 224–229
126. Richard V, Murry CE, Reimer KA (1995) Healing of myocardial infarcts in dogs. Effects of late reperfusion. *Circulation* 92(7): 1891–1901
127. Richardson P, McKenna W, Bristow M et al (1996) Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93(5): 841–842
128. Rieker O, Mohrs O, Oberholzer K et al (2002) MRT des Herzens bei Verdacht auf Myokarditis (Cardiac MRI in suspected myocarditis). *Röntgenforschung* 174(12): 1530–1536. doi: 10.1055/s-2002-35999
129. Rolf A, Nef HM, Mollmann H et al (2009) Immunohistological basis of the late gadolinium enhancement phenomenon in tako-tsubo cardiomyopathy. *European Heart Journal* 30(13): 1635–1642. doi: 10.1093/eurheartj/ehp140
130. Roller FC, Harth S, Schneider C et al (2015) T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 187(9): 760–770. doi: 10.1055/s-0034-1399546
131. Röttgen R, Christiani R, Freyhardt P et al (2011) Magnetic resonance imaging findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters. *European Radiology* 21(6): 1259–1266. doi: 10.1007/s00330-010-2022-1
132. Sato Y YTMA (2003) Hepatitis C virus and cardiomyopathy. *Cardiomyopathies and Heart Failure: Biomolecular, Infectious, and Immune Mechanisms*: 325–339
133. Schuleri E, Cira V (1973) On a case of "eosinophilic" interstitial myocarditis, probably allergic (penicillin), appearing in myxedema and ending in sudden death (On a case of "eosinophilic" interstitial myocarditis, probably allergic (penicillin), appearing in myxedema and ending in sudden death). *Medicină internă (Bucur)* 25(8): 1011–1018

134. Schumm J, Greulich S, Wagner A et al (2014) Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 16(1): 14. doi: 10.1186/1532-429X-16-14
135. See DM, Tilles JG (1992) Treatment of Coxsackievirus A9 myocarditis in mice with WIN 54954. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 36(2): 425–428
136. Seko Y, Tsuchimochi H, Nakamura T et al (1990) Expression of major histocompatibility complex class I antigen in murine ventricular myocytes infected with Coxsackievirus B3. *Circulation research* 67(2): 360–367
137. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW et al (1997) Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 95(1): 163–168
138. Stensaeth KH, Fossum E, Hoffmann P et al (2011) Clinical characteristics and role of early cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected ST-elevation myocardial infarction and normal coronary arteries. *International Journal of Cardiovascular Imaging* 27(3): 355–365. doi: 10.1007/s10554-010-9671-7
139. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S et al (2012) Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. *Circulation. Cardiovascular imaging* 5(1): 102–110. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.967836.
140. Tominaga M, Matsumori A, Okada I et al (1991) Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy. Beneficial effect of carteolol in mice. *Circulation* 83(6): 2021–2028
141. Uchida Y, Nakamura F, Hirose J et al (1996) Cardioscopic spectrum of the left ventricular endocardial surface and its relation to histologic changes in idiopathic myocarditis. *American Heart Journal* 131(1): 107–114
142. Voigt A, Elgeti T, Durmus T et al (2011) Cardiac magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy in adults--towards identification of myocardial inflammation. *European Radiology* 21(5): 925–935. doi: 10.1007/s00330-010-1985-2
143. Wagner A, Schulz-Menger J, Dietz R et al (2003) Long-term follow-up of patients with acute myocarditis by magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 16(1): 17–20. doi: 10.1007/s10334-003-0007-7

144. Wakafuji S, Okada R (1986) Twenty year autopsy statistics of myocarditis incidence in Japan. *Japanese circulation journal* 50(12): 1288–1293
145. Wee L, Liu P, Penn L et al (1992) Persistence of viral genome into late stages of murine myocarditis detected by polymerase chain reaction. *Circulation* 86(5): 1605–1614. doi: 10.1161/01.CIR.86.5.1605
146. Weiss LM, Liu XF, Chang KL et al (1992) Detection of enteroviral RNA in idiopathic dilated cardiomyopathy and other human cardiac tissues. *Journal of Clinical Investigation* 90(1): 156–159. doi: 10.1172/JCI115830
147. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wodniecki J et al (1998) Immunohistological diagnosis of myocarditis. Potential role of sarcolemmal induction of the MHC and ICAM-1 in the detection of autoimmune mediated myocyte injury. *European Heart Journal* 19(10): 1564–1572
148. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C et al (2001) Randomized, Placebo-Controlled Study for Immunosuppressive Treatment of Inflammatory Dilated Cardiomyopathy. Two-Year Follow-Up Results. *Circulation* 104(1): 39–45. doi: 10.1161/01.CIR.104.1.39
149. World Health Organisation (2015) Chagas disease (American trypanosomiasis). Fact sheet N°340. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>. Zugegriffen: January 2016
150. Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boyé P et al (2009) Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2(2): 131–138. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.09.014
151. Zagrosek A, Wassmuth R, Abdel-Aty H et al (2008) Relation between myocardial edema and myocardial mass during the acute and convalescent phase of myocarditis--a CMR study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 10: 19. doi: 10.1186/1532-429X-10-19
152. Zaragoza C, Ocampo C, Saura M et al (1998) The role of inducible nitric oxide synthase in the host response to Coxsackievirus myocarditis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A* 95(5): 2469–2474

Publikationsverzeichnis

Es erfolgte keine Publikation der Ergebnisse im Rahmen einer Veröffentlichung, allerdings wurde ein Poster/Abstract auf der 79. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (4. April 2013) unter der Thematik „Nutzen des MRT in der kardialen Diagnostik“ präsentiert.

Poster

Lake Louise Cardiovascular Magnetic Resonance Criteria for Chronic Myocarditis, Can They Be Attributed to Histopathology? A. Rolf, H. Möllmann, M. Werle, W.-K. Kim, C. Liebetrau, S. Szardien, T. Zajonz, H. M. Nef, G. Krombach, C. W. Hamm (Bad Nauheim, Gießen), 79. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 2013, Mannheim/Deutschland

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum, Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich hiermit an erster Stelle bei Herrn Prof. Dr. med. Holger Nef, stellvertretender Klinikdirektor der Kardiologie und Leiter des Herzkatheterlabors der Universitätsklinik Gießen und Marburg bedanken, dass ich die hier vorgelegte Arbeit unter seiner Leitung, Expertise und freundlicher Unterstützung durchführen durfte.

Herrn Dr. med. Andreas Rolf danke ich außerordentlich für die Bereitstellung des Themas, die stete enge Betreuung, für das zur Seite stehen bei Fragen und Problemen und das immer offene Ohr.

Mein Dank gilt besonders auch der Arbeitsgruppe der kardialen Bildgebung der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim mit allen Mitarbeitern für die freundliche Unterstützung, Hilfsbereitschaft und das familiäre Arbeitsgefühl, durch welches das Gelingen der Arbeit deutlich leichter fiel.

Von Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester bedanken, die mir während des Studiums, der Dissertation und im Berufsleben stets den Rücken gestärkt und freigehalten haben, so dass ich auch in schweren Phasen das Ziel nicht aus den Augen verlor. Ich kann meiner Dankbarkeit keinen Ausdruck verleihen.

Meiner Familie gilt das selbige.

Meiner Freundin Lisa danke ich für all die Unterstützung, Liebe und die nicht endende Motivation zu jeder Tages- und Nachtzeit.

Meiner Tochter Greta, die sowieso und zu jeder Zeit unglaublich ist.

Nicht vergessen will ich meine Freunde, Kolleginnen/Kollegen und Kommilitonen, die den Weg erleichtert und ihren Anteil am Gelingen der Arbeit haben.