Die Bedeutung der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie für die Diagnostik der Herzbeteiligung bei entzündlichen Systemerkrankungen

- eine phänomenologische Untersuchung -

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

Vorgelegt von Jessica Schlothauer
aus Eisenach

Gießen 2018

Aus dem Kerckhoff- Klinikum, Abteilung Kardiologie, Rheumatologie:
Prof. Dr. Helge Möllmann und PD Dr. Andreas Rolf

1. Gutachter: Prof. Dr. Möllmann

2. Gutachter: Prof. Dr. Schlamann

Tag der Disputation:
24.07.2017

1 Einleitung 5
1.1 Übersicht der vorliegenden Arbeit 5
1.2 Magnetresonanztomographie 6
1.2.1 Allgemeine Grundlagen der Magnetresonanztomographie 6
1.2.2 Kontrastmittelverstärkte MRT 9
1.2.3 Die kardiovaskuläre MRT 12
1.2.4 Gewebscharakteristik der Myokarditis mittels kardiovaskulärer MRT 13
1.3 Entzündliche Systemerkankungen 17
1.3.1 Kollagenosen 17
1.3.2 Vaskulitiden 21
1.3.3 Sarkoidose 22
1.4 Myokarditis 22
1.4.1 Diagnostik der Myokarditis 23
1.4.2 Dallas-Kriterien und immunhistologische Klassifikation 24
1.5 Hintergrund und Fragestellung 26
2 Methodik 27
2.1 Patientenkollektiv 27
2.1.1 Einschlusskriterien 27
2.1.2 Ausschlusskriterien 27
2.2 Durchführung der CMR-Untersuchung 27
2.2.1 Vorgehen bei der Schichtführung 30
2.2.2 SSFP 34
2.2.3 Ejektionsfraktion 35
2.2.4 T2-Ödem-Ratio 36
2.2.5 Early-Gadolinium-Enhancement 37
2.2.6 Late-Gadolinium-Enhancement 38
2.3 Signalintensitätsanalyse 39
2.3.1 T2-gewichtete Sequenz 40
2.3.2 T1-gewichtetes relatives EGE 41
2.3.3 Late-Gadolinium-Enhancement 42
2.4 Laborparameter 42
2.5 Elektrokardiogramm 42
2.6 Echokardiographie 43
2.7 Phänomenologische Ansatz der Arbeit 43
2.8 Auswertung und Statistik 43

3 Ergebnisse 44
3.1 Patientencharakteristika 44
3.2 Ergebnisse der T2-Ödem-Ratio 46
3.3 Ergebnisse des Early-Gadolinium-Enhancement 47
3.4 Ergebnisse des Late-Gadolinium-Enhancement 49
3.5 Ergebnisse der Ejektionsfraktion 50
3.6 Ergebnisse der Laborparameter 50
3.7 Ergebnisse der EKG-Untersuchung 50
3.8 Klinische Symptome 50
4 Diskussion 51
4.1 Diskussion der Ergebnisse 52
4.1.1 T2- Ödem-Ratio 52
4.1.2 Early-Gadolinium-Enhancement 53
4.1.3 Late-Gadolinium-Enhancement 55
4.2 Diskussion der Methode 57
4.3 Limitation der Studie 59
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick 60
4.5 Schematischer Ablauf für die Diagnosestellung 62
5 Zusammenfassung 63
5.1 Hintergrund 63
5.2 Methodik 63
5.3 Ergebnisse 64
5.4 Schlußfolgerung 64
6 Summary 65
7 Abkürzungsverzeichnis 67
8 Abbildungsverzeichnis 69
9 Tabellenverzeichnis 70
10 Literaturverzeichnis 71
11 Erklärung der Dissertation 79
12 Danksagung 80
13 Lebenslauf 81

1 Einleitung

1.1 Übersicht der vorliegenden Arbeit

Entzündliche rheumatologische Erkrankungen sind in Deutschland bei ca. 1,5 Millionen der erwachsenen Menschen manifestiert[88]. Dabei kann es zu einer Gelenk-, Muskel-, Gefäß- und zu Bindegewebsbeteiligung kommen. Auch Organsysteme, wie Herz, Lunge und Leber können betroffen sein. Die Kollagenosen und Vaskulitiden sind Untergruppen der rheumatologischen Erkrankungen und treten mit einer Häufigkeit von 0,1% auf[88]. Zu den Kollagenosen zählen das Sjögren-Syndrom, der systemische Lupus erythematodes (SLE), die Sklerodermie, das Sharp-Syndrom (die Mischkollagenosen), das CREST-Syndrom sowie die Dermatomyositis und Polymyositis. Bei einer Herzbeteiligung können alle Schichten des Herzens betroffen sein: das Perikard, das Myokard und das Endokard.

Die vorliegende Studie befasst sich mit nicht-infektiösen Perimyokarditiden, die im Rahmen von rheumatologischen Systemerkrankungen auftreten.

Eine Aussage über die Inzidenz der kardialen Beteiligung bei rheumatologischen und systemischen Erkrankungen ist schwer zu treffen, da der Verlauf von asymptomatisch bis fulminant variieren kann. Dabei können verschiedene Komplikationen auftreten. Zum Einen werden sekundäre pulmonale Hypertonie, Perikardergüße und Herzinsuffizienz beschrieben, zum Anderen Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Herztod[38]. Diese Comorbiditäten könnten durch frühzeitige Diagnostik und Therapie mit Immunsuppressoren reduziert und die Langzeitprognose verbessert werden[4].

Bislang ist eine Herzbeteiligung anhand von klinischen Symptomen, Laborparametern, Echokardiographie und Elektrokardiogramm (EKG) nicht verlässlich zu diagnostizieren, da eindeutige Kriterien zur Spezifität der rheumatologischen Herzbeteiligung fehlen. Die invasive Diagnostik mittels Endomyokardbiopsie (EMB) ist der aktuelle Goldstandard, birgt jedoch das Risiko von Komplikationen wie Ventrikelperforationen, Perikardtamponaden und Verletzungen des Klappenapparates[115]. Die Magnetresonanztomographie (MRT) gewinnt in verschiedenen diagnostischen Bereichen zunehmend an Bedeutung. Vor allem Weichteilgewebe und deren Pathologien lassen sich gut beurteilen. Mithilfe von Kontrastmittel sind die verschiedenen Entzündungsstadien darstellbar. Die kardiale

MRT ermöglicht die Darstellung myokardialer Ödeme (T2 gewichtete Bildgebung), des entzündungsspezifischen myokardialen Kapillarlecks (T1 gewichtete Bildgebung vor und unmittelbar nach Kontrastmittelgabe) sowie nekrotische und fibrotische Veränderungen mit Hilfe des Late-Gadolinium-Enhancements (LGE)[27] .

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wertigkeit der MR-Parametern in Korrelation zu klinischen Symptomen und Laborparametern zu betrachten. Damit soll gezeigt werden, welche Rolle die drei oben genannten Parameter in der Diagnose der rheumatischen Herzerkrankung und der Differenzierung Ihrer Aktivität spielen.

1.2 Magnetresonanztomographie

1.2.1 Allgemeine Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie gewann seit der frühen 1980er Jahre zunehmend an diagnostischer Bedeutung. 1973 wurden erstmals MRT-Bilder von C.Lauterbur zu diagnostischen Zwecken erzeugt. Im Unterschied zur Computertomographie werden an Stelle von ionisierenden Röntgenstrahlen ein starkes Magnetfeld sowie Hochfrequenzimpulse eingesetzt und die Schnittebenen frei variabel ausgewählt[49]. Der hohe Weichteilkontrast und die variable Schnittführung zählen beispielsweise zu den Vorteilen dieser Untersuchungstechnik[43].

Für die Bildgebung wird das Resonanzpotential der Wasserstoffkerne genutzt, die reichlich in Gewebsflüssigkeit und Fett zu finden sind. Der Kern besteht aus einem positiv gelandenen Proton, das durch Eigenrotation, dem Spin, ein Magnetfeld erzeugt (siehe Abbildung 1-1).

Wasserstoffproton im Magnetfeld

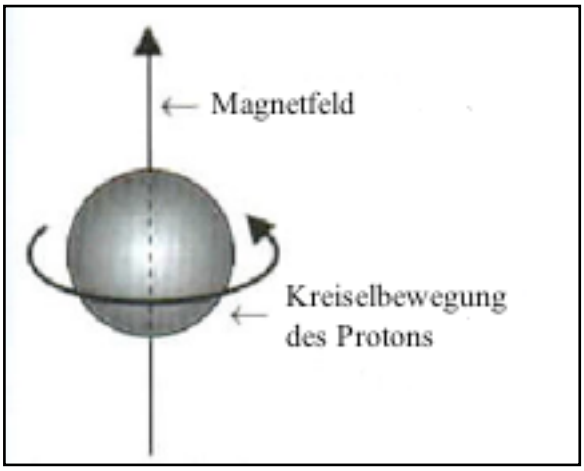


Abbildung 1-1 Wasserstoffproton erzeugt durch Eigenrotation ein Magnetfeld (modifiziert nach Hashemi)[37]

Während der Untersuchung befindet sich der Patient in einem großen homogenen Magnetfeld. Die Protonen richten sich zu diesem parallel aus und führen eine Kreiselbewegung mit einer Präzessionsfrequenz um die eigene Achse aus[76]. Dies ist die Larmorfrequenz $\omega = \gamma \times B$, welche proportional zur Stärke des externen Magnetfeldes (B) ist. Das gyromagnetische Verhältnis (γ) ist konstant. Die entstehende Magnetisierung verläuft in Längsrichtung zum äußeren Magnetfeld.

Bei der Untersuchung wird ein Hochfrequenzimpuls (HF) als Radiowelle mit der Larmorfrequenz (Resonanzfrequenz) eingestrahlt. Durch die Energieaufnahme der Protonen ändern sich die Gesamtmagnetisierung sowie die Richtung der Feldparallelen. Ein 90°-Impuls ist ein HF-Impuls, der die Magnetisierung um 90° dreht und die Längsmagnetisierung in eine Transversalmagnetisierung umwandelt.

Die Protonen gehen in den ursprünglichen Energiezustand zurück, sobald der HF-Impuls abgeschaltet wird. Dieser Prozess nennt sich Relaxation und besteht aus zwei Vorgängen die parallel ablaufen. Der Erste ist die Longitudinalrelaxation oder Spin-Gitter-Relaxation. Dabei geben die Protonen die Energie an die Umgebung ab und ordnen sich parallel zum Magnetfeld B an. Dieser Vorgang ist gewebsspezifisch und hängt von der T1-Zeitkonstante ab. Somit wird die Ausgangsmagnetisierung bei Geweben mit kurzer T1-Zeit (z.B. Fett) schneller wiederhergestellt als bei Geweben mit einer langen T1-Zeit (z.B. Wasser). Der zweite Vorgang ist die Spin-Spin-

Relaxation, bei der es zu einer schnellen Abnahme der Transversalkomponente kommt und als T2-Zeit angegeben wird.

Die Lamorfrequenz der Protonen ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes und nicht über das gesamte „field of view“ gleich groß. Aus diesem Grund kommt es zu einer Phasenverschiebungen zwischen einzelnen Protonen und damit zum Signalverlust. Mit einem 180°-Impuls kann die Dephasierung rückgängig gemacht werden und ein Spin-Echo-Signal entsteht. (Abb.1) [109]

Entstehung des Spin-Echo-Signals

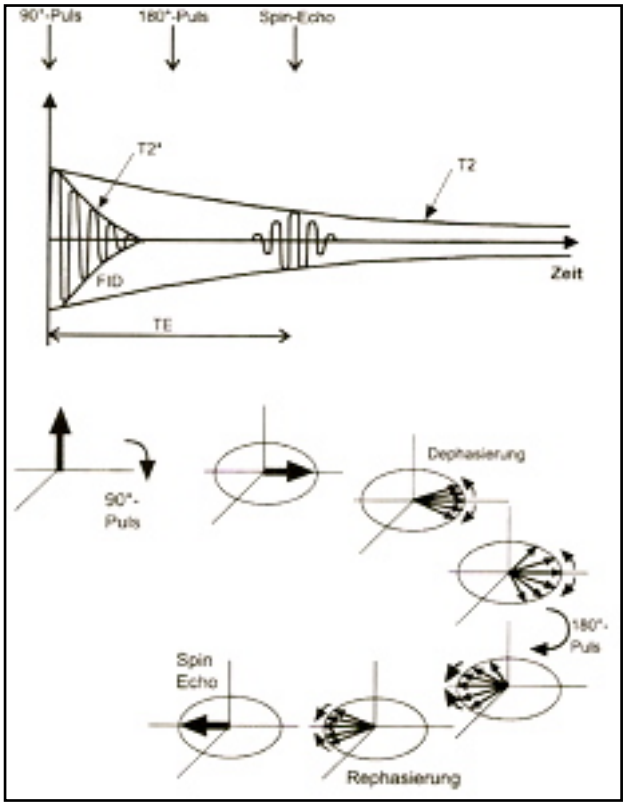


Abbildung 1-2 Der 180º-Impuls sorgt dafür, dass die dephasierten Magnetisierungsvektoren wieder zusammenlaufen und ein Spin-Echo-Signal erzeugen. Nachdem das Signal durch Magnetfeldinhomogenität verschwindet (T2-Effekt), erreicht es zum Zeitpunkt des Spin-Echo (TE) ein Maximum [76].

Die Sequenzfolge, d.h. die Abfolge, Amplitude und Dauer der eingestrahlten HF-Impulse sowie die Stärke der Gradienten beeinflussen das MRT-Signal aus dem Gewebe. Typische Parameter einer Pulssequenz sind die Repetitionszeit (TR) und die Echozeit (TE). Die Repititionszeit beschreibt die Zeit bis zum Wiederkehren des HF-Impulses. Unter der Echozeit versteht sich die Zeit zwischen dem HF-Impuls und dem Echo-Signal.

Für die Diagnostik sind verschiedene Sequenztypen zur Erzeugung von Schnittbildern von Bedeutung.

Die Spin-Echo-Sequenz (SE-Sequenz) hat einen 180°- sowie einen 90°- Impuls und ermöglicht die Darstellung von T1-, T2- und Protonendichte-gewichteten Bildern, indem das Verhalten von TE- und TR-Zeiten verändert und T1- oder T2- Kontraste hervorgehoben werden. Gewebe mit hohem Anteil von Lipiden, z.B. Hirngewebe oder bestimmte Raumforderungen (Lipome) haben ein hohes T1-Signal. Die Intensität des T2-Signals hingegen hängt vom Wassergehalt ab. Myokard und Skelettmuskel sind daher auf T1- gewichteten Sequenzen dunkel und auf T2- gewichteten Sequenzen hellgrau.

Bei der Gradienten-Echo-Sequenz (GE-Sequenz) ist der Kippwinkel kleiner als 90° und das Echo wird durch die Gradientenfelder erzeugt [76]. Der Kontrast von GE-Sequenzen hängt von der Wahl des Kippwinkels und der TE ab. Ein großer Kippwinkel mit kleiner TE erzeugt T1-gewichtete Bilder und ein kleiner Kippwinkel mit langer TE mehr T2- gewichtete Bilder.

1.2.2 Kontrastmittelverstärkte MRT

Kontrastmittel dient der Verstärkung des Kontrastes zwischen den verschiedenen Strukturen von Geweben und Organen. Als Kontrastmittel verwendet man das dreiwertige Gadoliniumion (Gd +), ein paramagnetisches Metallion, das bei der MRT als Chelatkomplex z.B. Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA) eingesetzt wird, da das freie Ion toxisch ist 107. Paramagnetische Verbindungen können in geringen Konzentrationen die T1- und in höheren Konzentrationen die T2-Relaxationszeit von Wasserstoffprotonen verkürzen. Die Plasmahalbwertszeit wird mit 1,5 Stunden angegeben, sodass nach 24 Stunden mehr als 90% renal aus dem Körper eliminiert ist. Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen treten in 1-2% der Fälle in Form von Übelkeit, Erbrechen, Wärmegefühl und lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle auf.

Tabelle 1-1 Nebenwirkung von Gadolinium-DTPA, zusammengestellt von Reimer et al.[87] nach Ergebnissen der „Postmarekting surveillance“ nach mehr als 20 Mio.Gaben von Gd-DTPA traten 8591 Nebenwirkungen auf [45],87) Die in der Tabelle dargestellten Häufigkeiten sind auf 20 Millionen Injektionen bezogen .

Der Einsatz von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln kann damit als sicher angesehen werden. Desweiteren wird in Studien das Auftreten von Nephrogener Systemischer Fibrose (NSF) beschrieben. Diese schwerwiegende Komplikation tritt allerdings nur bei niereninsuffizienten Patienten (Glomeruläre Filtrationsrate [GFR] kleiner 30ml/ Minute) und fast ausschließlich bei terminal niereninsuffizienten Patienten auf68, 77. NSF ist eine dermatologische und zugleich eine systemische Erkrankung, bei der eine krankhafte Bindegewebsvermehrung in Herz, Lunge, Nieren, Ösophagus, Haut und Knochen vorkommen kann 16, 29. Das Risiko für das Auftreten korreliert positiv mit der applizierten Menge und ist von der Kontrastmittelstruktur abhängig. Zyklische Verbindungen wie Gadopentat-Dimeglumine scheinen weniger häufig NSF zu verursachen als lineare ionische und nichtionische Strukturen wie z.B. Gadodiamide (Omniscan®)[68]. Dabei entsteht aus einer instabilen linearen Chelatform ein freies Gadolinium-Ion, das aufgrund der renalen Elimination vermutlich nephrotoxisch wirken kann[85]. Der protektive und therapeutische Versuch einer Dialyse nach Kontrastmittelgabe konnte das Risiko einer NSF nicht ausreichend reduzieren[9].

Art der Nebenwirkungen	Anzahl der Nebenwirkungen
Subjektive Symptome	**3247**
Reaktionen am Injektionsort	**203**
Erbrechen	**1090**
Kardiovaskuläre Reaktionen	**866**
Hautausschlag	**344**
Urtikaria	**1077**
Reaktionen an der Mukosa	**990**
Larynxödem	**80**
Angioödem	**14**
Dyspnoe	**473**
Lungenödem	**10**
Anaphylaktischer Schock	**55**
Sehstörungen	**24**
Krampfanfall	**66**
Tod – nicht aufgrund des Medikaments	**39**
Tod – möglicherweise aufgrund des Medikaments	**9**
Todesumstände unbekannt	**4**

Tabelle 1-1 Nebenwirkung von Gadolinium-DTPA, zusammengestellt von Reimer et al.[87] nach Ergebnissen der „Postmarekting surveillance“ nach mehr als 20 Mio.Gaben von Gd-DTPA traten 8591 Nebenwirkungen auf [45 87]

Der unterschiedliche Kontrast zwischen gesundem und fibrotisch, nekrotisch oder entzündlich verändertem Gewebe beruht auf verschiedenen Verteilungsvolumina des Konrastmittels und unterschiedlichen „wash-in wash-out“-Kinetiken des gesunden und des pathologisch verändertem Myokards. In fibrotischen Arealen ist das Interstitium gegenüber dem gesunden Gewebe so weit vergrößert, dass das gadoliniumhaltige Kontrastmittel hier nach 10-15 Minuten noch in höherer Konzentration als in gesundem Myokard nachweisbar ist.

Spezielle Sequenzen, sogenannte Inversion-Recovery-Sequenzen beruhen auf diesem Konzentrationsunterschied. Die Erholung der Longitudinalmagnetisierung ist in Myokardkompartimenten hoher Gadoliniumkonzentration wesentlich schneller, sodass hier ca. 300ms früher als in gesundem Myokard ein Signal gemessen werden kann. Die Messung wird genau dann durchgeführt, wenn die Longitudinalmagnetisierung des gesunden Myokards null und die des pathologisch alterierten Myokards deutlich größer als null ist. Dieser Zeitpunkt wird als optimale Inversionszeit bezeichnet und kann am Scanner eingestellt werden.[76, 99] Da der Kontrast beider Gewebekomponenten ca. 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe am größten ist, spricht man auch von dem Late-

Gadolinium-Enhancement (LGE)[61]. Zur Beurteilung einer möglichen Myokarditis und Herzbeteiligung bei systemischen Erkrankungen wie Amyloidose und Sarkoidose können grundsätzlich verschiedene Gadoliniumchelate zur Anwendung kommen[47, 111]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst Gadopentat-Dimeglumine Gd-DTPA (Magnevist®, Bayer Health Care) und später Gadotersäure Gd-DOTA (Dotarem) eingesetzt.

1.2.3 Die kardiovaskuläre MRT

Die kardiovaskuläre MRT (CMR) gewann in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung und stellt die Anatomie des Herzens, der Herzklappen sowie der großen Gefäße dar. Auch Pathologien wie Herztumore und Perikardergüsse können hervorragend visualisiert werden[35, 95]. Insbesondere strukturelle myokardiale Veränderungen in Form von fibrotischen und entzündlichen Reaktionen können sichtbar gemacht werden[84, 103]. Außerdem stellt sich in den Steady-State-Free-Procession-Sequenzen (SSFP) ein hoher Kontrast zwischen dem Myokard und Blutfluss dar[50]. Zusammen mit einer hohen Ortsauflösung ist es möglich das Endokard präzise vom Epikard abzugrenzen um Morphologie, Funktion und Myokarddicke zu beurteilen[3]. In der Analyse von Wandbewegung und Wanddickenzunahme des rechten und linken Ventrikels, der Volumina und der Ejektionsfraktion ist die CMR mittlerweile Goldstandard[27]. Somit wird die CMR in der Diagnostik von angeborenen Herzfehlern, Erkrankungen der großen herznahen Gefäße, muskulären Störungen wie z.B. dilatativer und hypertropher Kardiomyopathien[75] sowie Myokarditis[1] und Perikarderkrankungen[81] angewendet. Die quantitative Messung der koronaren Durchblutung und die Beurteilung von Wandbewegung ermöglichen zusätzlich den Einsatz in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung[43].

Nachteile der CMR ist die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte infolge herzeigener Bewegung, Atemexkursion und Pulsation der Gefäße. Durch eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung und Techniken wie EKG-Triggerung/Gating sowie sehr schnellen Gradienten-Echo-Sequenzen (GRE) können Artefakte kompensiert werden. Desweiteren kommt die Atemanhaltetechnik und eine Navigatortechnik zur Anwendung. Dabei wird die Atembewegung erkannt und die Datenerfassung auf bestimmte Atemphasen abgestimmt. Die Synchronisation mit dem EKG kann prospektiv (Triggern) oder retrospektiv (Gating) durchgeführt werden. Beim

retrospektiven EKG-Gating wird die Messung kontinuierlich durchgeführt. Durch die gleichzeitige Aufzeichnung des EKGs werden die akquirierten Bilddaten bestimmten Phasen des Herzzyklus zugeordnet. Die prospektive EKG-Triggerung startet die Pulssequenz, d.h. die Messung und Rekonstruktion durch die R-Zacke im EKG. Da sich das menschliche Herz nicht achsenparallel im Körper befindet, ist eine doppelt angulierte Schnittführung erforderlich, die aufgrund ihrer Variabilität zu den Vorteilen der CMR gehört.[76, 96]

1.2.4 Gewebscharakteristik der Myokarditis mittels kardiovaskulärer MRT

Bei der Inflammation des Herzmuskels kann es zu einer Schrankenstörung kommen, die ebenso wie das entstehende kapilläre Leck den Wassereinstrom ins Interstitium und damit ein myokardiales Ödem verursachen[42, 43, 69]. Die CMR kann diese genannte Gewebsveränderung der Myokarditis aufzeigen und zusätzlich eine Hyperämie sowie eine Nekrose mit darauffolgender Fibrose sichtbar machen[55]. Im Folgenden werden die einzelnen Veränderungen näher erläutert und die Darstellung in der CMR beschrieben.

1.2.4.1 Ödem

Ein wichtiges Inflammationszeichen ist die vermehrte zelluläre Membranpermeabilität und das dadurch bedingte interstitielle Ödem[42, 43].

Die T2-gewichteten Sequenzen sind sensitiv für ein Gewebsödem, da das Wasserstoffproton im Wasser durch die lange T2- Zeit als Kontrast dient und als signalreiches Gewebe deutlich wird. Die Dreifach-Inversion-Recovery-Turbo-Spin-Echo-Sequenzen mit Lipid- und Blutsuppression erhöhen den Kontrast zwischen Ödem und physiologischem Myokard indem das Signal von Fett und Blutfluss unterdrückt wird[20, 56, 97]. Eine weitere Möglichkeit der Fettsuppression basiert auf der chemischen Verschiebung (englisch: chemical shift) der H^+-Protonen. Fettgebundene Protonen sind in größere Moleküle eingebunden und durch die umgebenden Elektronenwolken besser gegen das externe Magnetfeld isoliert. Daher weisen fettgebundene Protonen eine um 220 Hz geringere Larmorfrequenz auf als wassergebundene Protonen. Durch selektive Anregung dieser unterschiedlichen Frequenzspektren kann das Fettsignal unterdrückt werden. Auf dem chemical-shift basierende fettsupprimierte TSE-Sequenzen (Double-Inversion-Recoverey) haben ein etwas besseres Signal-Rausch-Verhältnis.[1, 34]

In vielen Fällen ist ein regionäres Ödem als Zeichen der Myokarditis nachweisbar und durch den Untersucher zu identifizieren. Im Falle eines globalen Ödems ist der visuelle Eindruck zur Detektion der Myokarditis nicht ausreichend. Daher wird die sogenannte T2-Ödem-Ratio aus dem mittleren Myokardsignal und dem mittleren Skelettmuskelsignal einer definierten Region of Interest (ROI) berechnet. Bei Patienten mit Arrhythmien und anderen Bewegungsartefakten kann häufig ein Ödem nicht mit ausreichender Sicherheit erkannt werden. [50]

1.2.4.2 Hyperämie und kapilläres Leck

Entzündetes Gewebe bedingt eine vermehrte regionale Durchblutung, sodass das erhöhte Blutvolumen in der frühen vaskulären Phase sichtbar wird. Zudem kommt es zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität im akuten Stadium einer Myokarditis und bedingt damit eine vermehrte Durchlässigkeit für das Kontrastmittel. Gd-DTPA diffundiert nach Applikation schnell in den interstitiellen Raum und ist nach wenigen Minuten ausgewaschen. Die Hyperämie und muskuläre Entzündung lässt sich durch eine konstrastmittelverstärkte Spin-Echo-T1-gewichtete Sequenz abbilden[82].
Mit der Early-Gadolinium-Enhancement-Ratio (EGEr) wird die Änderung des Verteilungsvolumens des Kontrastmittels im intravaskulären und im interstitiellen Raum während der frühen Einwaschphase deutlich[1, 26, 34].

1.2.4.3 Nekrose und Fibrose

Im Rahmen einer Inflammationsreaktion kann es durch irreversible Myokardschäden zu Nekrosen kommen. Postinflammatorisch wird nekrotisches Gewebe durch Fibrozyteneinwanderung ersetzt und führt zu einer interstitiellen Fibrose. Im frühen Nekrosestadium tritt das Kontrastmittel über frische Zellmembranschäden in die Zelle ein und akkumuliert. Beide Gewebsveränderungen, Fibrose und Nekrose, erhöhen damit das Verteilungsvolumen für Gadolinium. Nach etwa 10 Minuten ist Gadolinium aus gesundem Gewebe mit normalem Verteilungsvolumen ausgewaschen, während es in fibrotisch oder nekrotisch alteriertem Gewebe zu einer Beschleunigung der Longitudinalrelaxation führt. Durch Wahl der richtigen Inversionszeit (vgl. Kapitel 1.2.2) kann das Signal des gesunden Gewebes „genullt“ werden, während fibrotisches oder nekrotisches Gewebe ein starkes Signal gibt.[75] Dies wird als myokardiales Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) bezeichnet und veranschaulicht somit die nekrotischen und fibrotischen Folgeerscheinung der Entzündung [59, 62]. Die regionale

Verteilung des LGE ist in Abbildung 1.3 dargestellt. Histologische[86] und klinische[53, 54] Studien sowie tierexperimentelle Untersuchungen haben eine Korrelation des LGE mit den histologische Veränderungen belegt und damit die Rolle des LGE als Goldstandard in der in vivo Diagnostik bestätigt. Bei Myokarditispatienten zeigten mehrere Studien die hohe Spezifität des LGE durch den Nachweis der oben genannten Myokardveränderungen[1, 57, 62]. Die regionale Vermehrung des LGE kann ischämische von nicht-ischämischen Myokardschäden unterscheiden[63]. Typischerweise ist das LGE von Myokarditispatienten subepikardial oder intramural lokalisiert[63].

Möglicherweise ist die Sensitivität und Spezifität des LGE abhängig von der Aktivität der Erkrankung und unterscheidet sich bei aktiver und chronischer Entzündung [1, 17, 62]. Unter Anwendung der Dallas-Kriterien ergab die Studie von De Cobelli et al.[17], dass das LGE bei einer Borderline-Myokarditis mit 44% weniger sensitiv war als bei der aktiven Form mit 84%. Es ist denkbar, dass eine aktive Myokarditis nicht zwingend zu Gewebsnekrosen führt, die ausreichend groß sind um in der CMR visuell erkennbar zu sein.[17]

Im Gegensatz dazu zeigen Studien die signifikante Sensitivität des LGE für ischämische Nekrosen[12]. Das LGE wurde von Marholdt et al.[62] und Rieker et al.[91] als Technik für akute Myokarditis validiert und mit der EMB verglichen. Bei 88% der Patienten fand sich ein LGE. Desweiteren belegt Abdel-Aty et al.[1], dass die Kombination von MR-Sequenzen die diagnostischen Genauigkeit bei Myokarditisverdacht erhöht.

Regionale Verteilung des LGE

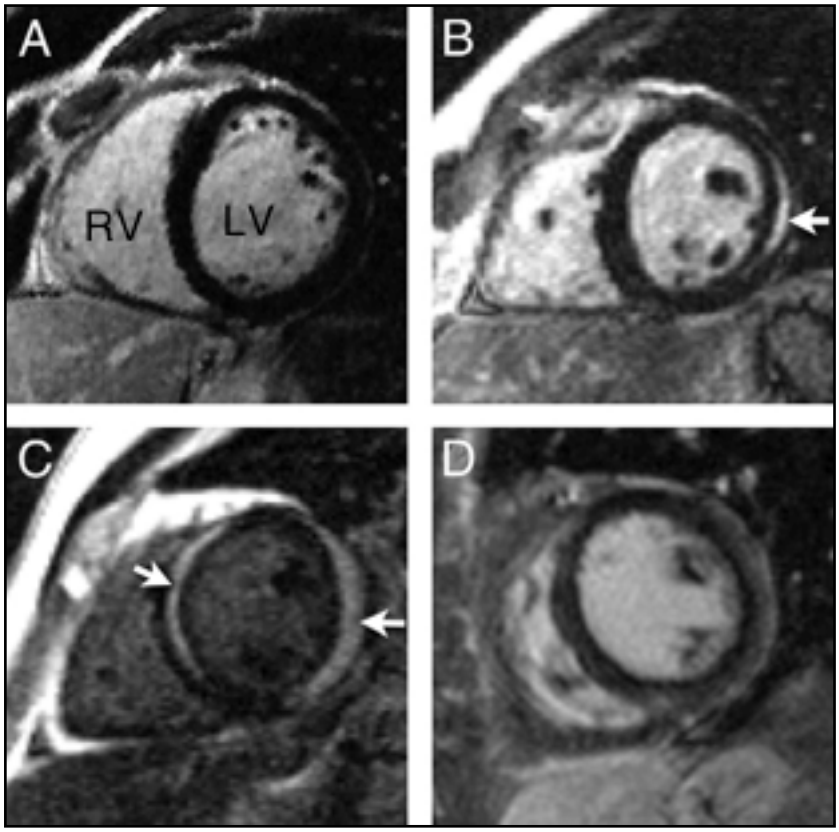


Abbildung 1-3 LGE in der kurzen Achse
(A) normales Myokard ohne Myokardschäden (RV= rechter Ventrikel, LV=linker Ventrikel)
(B) regionales subepikardiales Late-Gd-Enhancement der Lateralwand (Pfeil).
(C) Subepicardiales Late-Gd-Enhancement der Seiten- und Medialen Wand (Pfeil).
(D) Diffuses subepikardiales Late-Gd-Enhancement.[27]

1.2.4.4 Lake-Louise Kriterien

2009 wurde von Friedrich et al. das JACC-White Paper[27] veröffentlicht, in dem die Lake-Louise-Kriterien die Diagnostik einer Myokarditis mittels CMR definieren. Dafür werden die folgende Kriterien angegeben: T1-Early-Gadoliniium-Enhancement, T1-Late-Gadolinium-Enhancement vor und nach Kontrastmittelgabe (KM-Gabe), sowie die T2-Ödem-Ratio.

Das EGE vor und nach KM spiegelt die Hyperämie und das kapilläre Leck wider. Mit der T2-gewichteten Sequenz wird ein Myokardödem sichtbar. Das Ausmaß des Enhancements auf T2-gewichteten Bildern in Relation zum Skelettmuskelsignal wird als dimensionslose Zahl angegeben und als sogenannte Ödem-Ratio bezeichnet. Das

LGE nach KM-Gabe dient der Darstellung von Nekrose, Narben- bzw. fibrotischem Gewebe.

Friedrich et al. beschrieben zudem das weitere diagnostische Vorgehen. Zwei positive Kriterien sprechen mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Myokarditis, bei einem positiven Kriterium und dem klinischem Verdacht sollte die Untersuchung wiederholt werden. Das alleinige Bestehen des LGE ist ein Zeichen für eine inflammatorische Myokardveränderung bei einer möglichen akuten Myokarditis reicht zur Diagnosesicherung jedoch nicht aus. Besteht das LGE fort, ist dies ein retrospektiver Nachweis einer abgelaufenen Myokarditis bzw. irreversiblen Myokardschädigung.

Die folgenden Studien haben ebenfalls die T2-Relaxationsrate sowie frühe und späte T1-gewichtete Kontrastmittelverstärkung miteinander oder in Kombination verglichen. Abdel-Aty et al.[1] verwendete mehrere klinische Kriterien um eine aktive Myokarditis anzunehmen, während Gutberlet et al.[34] Patienten mit chronischer Myokarditis untersuchte und die CMR-Diagnostik mit histopathologischen Ergebnissen verglich. Beide Studien ergaben in Überstimmung mit Friedrich et al.[27], dass die drei oben genannten MR-Parameter zur Gewebscharakteristik valide sind und beim Vorliegen von mindestens zwei der drei Kriterien von einer Myokarditis auszugehen ist.

1.3 Entzündliche Systemerkankungen

1.3.1 Kollagenosen

Kollagenosen sind eine uneinheitliche Gruppe von Autoimmunerkrankungen, bei denen ein systemischer Befall vorwiegend das Bindegewebe und die Blutgefäße betrifft[39]. Zu den Kollagenosen werden das Sjögren-Syndrom, der Systemische Lupus Erythematodes, die Sklerodermie, das Sharp-Syndrom (die Mischkollagenosen), das CREST-Syndrom sowie die Dermatomyositis und Polymyositis gezählt. Epidemiologische Untersuchungen zeigten, dass mehr Frauen als Männer betroffen sind. Typischerweise ist eine genetische Disposition, eine Assoziation mit HLA-Antigenen und verschiedenen Antikörpern nachzuweisen [39]. Im Folgenden werden die einzelnen Erkrankungen beschrieben.

1.3.1.1 Systemischer Lupus Erythematodes

Der Systemische Lupus Erythematodes (SLE) ist eine Autoimmunerkrankung, die die Haut, das Gefäßbindegewebe, innere Organe wie z.B. Herz, Lunge, Niere, Bewegungsapparat und das zentrale Nervensystem betreffen kann. SLE kommt bei ca.10-100/100.000 Einwohnern/Jahr vor. Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr erkranken fünf- bis achtmal häufiger als Männer[100]. Ursächlich sind Ablagerungen von Immunkomplexen aus DNS, Anti-DNS-Antikörpern, gestörte Immunkomplexelimination und Autoantikörperbildung, sowie hormonelle und genetische Faktoren. Die Diagnose wird mit Hilfe der Klassifikationskriterien der American Rheumatism Association gestellt.[10, 40, 105] (Tabelle 1-2 Kriterien des American Rheumatism Association)

SLE-Kriterien des American Rheumatism Association von 1982 [105]
1. Schmetterlingserythem
2. Diskoide Hautveränderungen
3. Photosensibilität (Hautrötungen, in folge einer ungewöhnlichen Reaktion auf Sonnenlicht auftreten)
4. Orale oder nasopharyngeale Ulzerationen
5. Arthritis (nichterosive Arthritis von zwei oder mehr Gelenken)
6. Serositis (Pleuritis oder Perikarditis)
7. Nierenerkrankungen (Proteinurie >0,5g/d oder Zylindrurie)
8. Neurologische Erkrankungen (Krampfanfälle oder Psychosen)
9.Hämatologische Erkrankungen (hämolytische Anämie oder Leukozytopenie oder Lymphozytopenie oder Thromozytopenie, nicht durch Medikamente induziert)
10. Immunologische Erkrankungen (Anti-ds-DNA-AK positiv oder Anti-Sm-AK positiv oder Antiphospholipid-AK [Lupusantikoagulans oder falsch positiver Lues-Test])
11. Antinukleare Antikörper (ANA)

Tabelle 1-2 Kriterien des American Rheumatism Association

Die Krankheit ist durch Exazerbation und Remission gekennzeichnet, kann rasch progredient oder subklinisch verlaufen. Im Rahmen des SLE kann es in 60-70% zu einer kardiopulmonalen Manifestation kommen. Typischerweise zeigen sich folgende Symptome: in 30-50% Pleuritis und/ oder asymptomatische Perikarditis mit Perikarderguss in 10% Myokarditis, Libman-Sacks-Endokarditis, 10% Koronaritis, eventueller Myokardinfarkt, 10% Lupus-Pneumonitis[36]. Gefürchtete Folgen der Endokardbeteiligung sind Klappeninsuffizienzen der Aorten- und Mitralklappe sowie Embolien. Die Myokarditis tritt häufig mit Exazerbation der Krankheitsaktivität auf und zeigt wenig klinische Symptome im Sinne von Herzinsuffizienzzeichen. Der Befall der inneren Organe ist von prognostischer Bedeutung, da die häufigsten Todesfälle in den ersten zwei Jahren der Erkrankung auftreten und meist durch kardiovaskuläre (KHK und Myokardinfarkt), renale, neurologische Manifestation und Sepsis verursacht sind[39, 100].

Nichtinvasiv sind folgende diagnostische Maßnahmen möglich. Laboruntersuchungen können unspezifische Entzündungszeichen zeigen, beispielsweise erhöhte CRP- und BSG-Werte. Desweiteren treten in 95% der Fälle hohe Titer von ANA auf. Dazu gehören Anti-dsDNS-AK, welche in 60-90% der Fälle erhöht, jedoch nicht pathognomonisch sind. Zudem gibt es extrahierbare nukleäre Antigene (ENA), wie Anti-Sm. Diese steigen in 25 % der Fälle an und zeichnen sich durch ein hohe diagnostische Spezifität aus. Zusätzlich kommen in 60 % Anti-Ro-Antiköper oder andere zirkulierende Immunkomplexe vor[74]. SLE kann in 25% mit dem Sjögren-Syndrom assoziiert sein (siehe 1.3.1.5).

1.3.1.2 Sklerodermie/ Systemische Sklerose/ Progressive Systemische Sklerose (PSS)

Die Sklerodermie ist eine Systemerkrankung des Bindegewebes mit Kollagenanhäufung und Fibrose von Haut und inneren Organen sowie Angiopathie der kleinen Gefäße durch Intimaproliferation[39]. Betroffen sind ca. 1/100.000 Einwohner pro Jahr, meist Frauen zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Es zeigt sich ein vermehrtes Vorkommen von HLA-DR5-Antigenen bei selteneren diffusen Formen und HLA-DR1-, 4-, 8- Antigene bei der häufigen limitierten Form.

Die limitierte Verlaufsform bezeichnet man auch als CREST-Syndrom, da hier eine C/Kalzifizierung der Haut, **R**aynaud-Syndrom, **E/Ö**sophagusbeteiligung, **S**klerodaktylie, **T**eleangiektasie sowie eine pulmonale Hypertonie und in 70 %

Antizentromer-Antikörper (ACA) auftreten. Zu den klinischen Symptomen zählen Hautveränderungen in drei Stadien: Ödem, Induration und Atrophie. Desweiteren kommt es zum sekundären Raynaud-Syndrom (90%), Rattenbissnekrosen an den Fingerspitzen, mimischer Gesichtsstarre und radiäre Faltenbildung um den Mund, den sogenannten „Tabaksbeutelmund“[39].

Die kardiale Manifestation der Sklerodermie besteht in einer Verengung der intramuralen Koronararterien durch konzentrische Intimaverdickung, fibroider Nekrose und Vasospasmen. In Folge der ischämischen Myokardveränderung kommt es zu diffusen und fokalen intramyokardialen Nekrosen und Fibrosen.[46]

Die kardiopulmonale Beteiligung manifestiert sich in KHK, asymptomatischen Perikarditiden, pulmonaler Hypertonie und Myokarditiden. Typischerweise wird die KHK durch eine myokardiale Dysfunktion, selten durch Angina pectoris und transmurale Infarkte klinisch bedeutsam. Selten treten akute Myokarditiden auf, die vorwiegend durch eine diastolische und/oder systolische Dysfunktion sowie supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien symptomatisch werden[47]. Mögliche Folgen der Sklerodermie sind sekundäre restriktive Kardiomyopathien, aber auch subakute exsudative-konstriktive Perikarditiden. Bei der restriktiven Kardiomyopathie findet eine Myokardfibrosierung statt, die die Dehnung und Füllung des Ventrikels behindert und durch eine diastolische Funktionsstörung gekennzeichnet ist. Das verminderte Herzzeitvolumen verursacht eine verminderte Belastbarkeit und Dyspnoe. Im EKG sind Niedervoltage, Arrhythmien, unspezifische Veränderungen der ST-Strecke und T-Welle zu finden. [36, 47] Die Prävalenz der kardialen Beteiligung wird auf 15-35%[101] geschätzt, da der Krankheitsverlauf asymptomatisch sein und sich der Diagnosestellung entziehen kann. Zudem ist ein Perikarderguss im Rahmen einer Perikarditis leichter durch echokardiographische Untersuchungen zu diagnostizieren als die Entzündung kleiner Koronarien bzw. des Myokards.

1.3.1.3 Polymyositis und Dermatomyositis

Die Polymyositis ist eine Systemerkrankung der Skelettmuskulatur mit perivasukulären lymphozytären Infiltrationen und möglicher Hautbeteiligung (Dermatomyositis). Frauen sind zweimal häufig betroffen als Männer und weisen meist HLA-B8- und HLA-DR3- Antigene auf. 30% der Patienten leiden unter einer idiopathischen Polymyositis, die durch Schwäche der proximalen Extremitätenmuskulatur gekennzeichnet ist. Bei weiteren 30% kommt die Polymyositis zusammen mit einer

Kollagenose im Sinne eines „Overlap-Syndroms“ vor. Es kann zu einer Beteiligung der inneren Organe kommen, die den Ösophagus, die Lunge und das Herz im Rahmen einer interstitiellen Myokarditis mit Arryhthmien, Troponin-Anstieg und EKG-Veränderungen betreffen. Laborchemisch zeigen sich unspezifische Entzündungsparameter wie BSG-Erhöhung, Leukozytose, Anstieg der Muskelenzyme (CK, LDH, GOT) sowie Autoantikörper ANA, anti-Jo 1 und bei Herzbeteiligung anti-SRP [39, 47].

1.3.1.4 Sharp-Syndrom

Das Sharp-Syndrom ist eine gemischte Bindegewebserkrankung und wird auch als „mixed connective tissue disease“ (MCTD) bezeichnet. Dieses Krankheitsbild zeigt eine überlappende Symptomatik aus dem SLE, der Sklerodermie, der Polymyositis und der rheumatoiden Arthritis mit seltener Beteiligung innerer Organe wie Niere, ZNS und Herz meist als Perikarditis und pulmonaler Hypertonie[47]. Das Auftreten eines Raynaud-Syndroms ist obligat. Serologisch finden sich häufig ANA und IgG-Ablagerungen an den Kernen der Keratinozyten in der Hautbiopsie[39].

1.3.1.5 Sjögren-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom ist eine chronische Entzündung der Tränen- und Speicheldrüsen sowie anderer exokrinen Drüsen. Leitsymptome sind Keratokonjunktivitis sicca mit Xerophtalmie (Trockene Augen) und Xerostomie (Trockener Mund)[39]. Eine lymphozytäre Infiltration der Drüsen und des perivaskulären Gewebes führt zu Entzündungen, Hornhautulzerationen, idiopathischen Pneumonien und Vaskulitiden. Das Sjögren-Syndrom ist die zweithäufigste rheumatische Erkrankung, tritt neunmal häufiger bei Frauen auf und ist assoziert mit HLA-DR2- und DR3- Antigenen. In bis zu 70 % finden sich SS-B-, SS-A-Antikörper, Rheumafaktoren und Kryoglobuline[39].

1.3.2 Vaskulitiden

Die Vaskulitiden sind autoimmunologische Entzündungen der Blutgefäße mit Beeinflussung der Organe. 1992 wurde bei der Chapel Hill Consensus Conference eine Klassifikation der primären Vaskulitiden festgelegt. Es können kleine, mittelgroße und große Gefäße beteiligt sein. Davon unterscheiden sich sekundäre Vaskulitiden, die im Rahmen von Rheumatoider Arthritis, Kollagenosen (siehe 1.3.1) und anderen

Autoimmunerkrankungen auftreten können.[39] Jährlich kommt es zu vier bis fünf Neuerkrankungen unter 100.000 Menschen. Dabei sind vorwiegend ältere Menschen und zweimal häufiger Frauen betroffen.[88]

1.3.3 Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Systemerkrankung und betrifft in mehr als 90% der Fälle die Lunge sowie andere Organsysteme. In Europa wird aktuell eine Prävalenz von 50/100.000 Einwohnern geschätzt, vorwiegend bei bei 20-40 Jährigen. Im Rahmen der chronischen Verlaufsform kann es zu kardialer Beteiligung kommen, die in 30% autoptisch nachgewiesen wird. Mögliche Symptome, wie Arrhythmin, AV-Blockierung und Perikarderguss steigern das Risiko für plötzlichen Herztod.[39]

1.4 Myokarditis

Die Weltgesundheitsorganisation definiert die Myokarditis als entzündliche Herzmuskelerkrankung, die die Kardiomyozyten, das Interstitium und die Koronarien betreffen kann und durch histologische, immunologische sowie immunhistochemische Merkmale diagnostiziert wird[90]. Anhand der Ätiologie unterscheidet man infektiöse von nichtinfektiösen Myokarditiden. Infektiöse Myokarditiden werden in 50% von Viren, wie Coxsackie B1-B5-, Parvo-, Adeno-, Herpes- oder Influenzaviren, Bakterien, wie Staphylokokken, Enterokokken, Streptokokken der Gruppe A, Pilzen, Protozoen oder Parasiten hervorgerufen.

Nichtinfektiöse Entzündungen können bei Rheumatischer Arthritis, Kollagenosen, Vaskulitiden, Sarkoidose, nach radioaktiver Bestrahlung, Traumen und als Nebenwirkung von Medikamenten (unter anderem Cyclophosphamid, Katecholamine, Trizyklische Antidepessiva, Antibiotika) auftreten. Die Diagnose kann durch die histologische Untersuchung von Endomyokardbiopsien (EMB) nach den Dallas-Kriterien (siehe Kapitel 1.4.2.) gesichert werden[47]. Zu den histologischen Kriterien der Myokarditis zählen die lymphozytäre Infiltration, eine Fibrose und der Nachweis nekrotischer Areale. Die Dallas-Kriterien beruhen auf lichtmikroskopischen Befunden nach Hämatoxylin-Eosin-Färbung. In Weiterentwicklung der klassischen Dallas-

Kriterien wird heute der immunhistochemische Nachweis von Lymphozyten (CD3), Makrophagen (CD68) und MHC-II- (HLA-DR-alpha) Komplexen gefordert. [65]

Eine akute Myokarditis kann in eine Dilatative Kardiomyopathie übergehen und damit Ursache von einem Drittel der Herzinsuffizienzen werden. Aufgrund der eingeschränkten systolischen links- und rechtsventrikulären Pumpfunktion kommt es zur Dilatation und Hypertrophie des Ventrikels. Dieser Vorgang wird als Remodelling bezeichnet. Die Autoimmunreaktion bewirkt das Absterben von Kardiomyozyten. Anschließend wird das Myokard durch fibrotisches Gewebe ersetzt.[47]

Das klinische Bild der Rechts- und Linksherzinsuffizienz ist gekennzeichnet durch Dyspnoe, periphere Ödeme und unbestimmten Thoraxschmerz. Zudem können im EKG ventrikuläre Arrhythmien, Sinustachykardien und Vorhofflimmern, unspezifischen Veränderungen der ST-Strecke und T-Welle auftreten. Differentialdiagnostisch lässt sich kardial bedingte Dyspnoe durch erhöhte Werte des NT-proBNP von pulmonaler Dyspnoe unterscheiden.

1.4.1 Diagnostik der Myokarditis

Die oben genannten Symptome einer Myokarditis sind unspezifisch und unterscheiden sich nicht von einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz. Oft verläuft eine Myokarditis oligsymptomatisch[89]. Der Verdacht einer akuten Myokarditis besteht, wenn die Symptome Thoraxschmerzen, Dyspnoe und Herzrhytmusstörungen bestehen und gleichzeitig EKG-Veränderungen und/oder Erhöhung der Biomarker in Abwesenheit anderer Ursachen zu finden sind[39]. Insbesondere ein NSTEMI sollte invasiv ausgeschlossen werden. Bislang gelingt anhand der klinischen Symptome, EKG-Veränderungen und Laboruntersuchungen sowie der bildgebenden Verfahren als einzige diagnostische Methode keine absolute Sicherheit bei der Diagnosestellung für die Myokarditis. [27]

Die EMB stellte den Goldstandard der Myokarditisdiagnostik dar. Dabei werden invasiv mittels Punktion Proben aus dem Myokard entnommen und histopathologisch untersucht. Diese Technik hat aus methodischen Gründen nur eine geringe Sensitivität und führt bei fokaler Inflammation nur eingeschränkt zum Nachweis einer Entzündung. Obwohl mindestens fünf Myokardproben an verschiedenen Stellen entnommen werden, besteht häufig das Problem des „Sampling Errors“ (Entnahmefehler oder Verfehlen der entzündeten Region)[6, 102]. Selbst unter sorgfältigster Durchführung der

Biopsie kann es in seltenen Fällen zu Komplikationen, wie beispielsweise einer Perikardtamponade, Klappenverletzungen, Arrhythmien kommen[66]. Die Risiken der EMB könnten durch sonographische oder MR-Steuerung reduziert werden. Aus diesem Grund wird in den aktuellen Leitlinien die EMB zur Diagnostik nur noch bei Patienten mit Herzinsuffizienz empfohlen[14, 15, 115]. Bei Patienten mit geringen klinischen Symptomen und chronischen Erkrankungen, wie Rheumatischen Erkrankungen sollten andere Verfahren bevorzugt werden. Intial können durch eine Echokardiographie lokale und globale Wandbewegungsstörungen, ödematöse Wanddickenzunahme sowie ein Perikarderguss festgestellt werden.[35, 98] Das Auftreten dieser Befunde ist nicht spezifisch für eine Myokarditis und kann bei leichteren oder chronischen Formen fehlen.

1.4.2 Dallas-Kriterien und immunhistologische Klassifikation

1987 wurden von Aretz et al. die Dallas-Kriterien zur histopathologischen Klassifikation der Myokarditis durch eine EMB definiert[5] (siehe Tabelle 1-3 Dallas-Kriterien [19, 65]). Da in der Dallas-Klassifikation die Abgrenzung der chronischen Myokarditis zur Borderline-Myokarditis fehlt wurde die Einteilung 1997 von der ISFC Task force angepasst. Mithilfe der EMB können anhand der Myozytolyse (siehe unten) die Diagnosen akute Moykarditis, Borderline- oder keine Myokarditis gestellt werden. Wenn mehrere Biopsien entnommen werden, kann man das Aktivitätsstadium im Sinne von akut, heilende und abgeheilte Inflammation sowie retrospektiv die Diagnose Myokarditis erfassen. [65]

Durch das Vorhandensein von mehr als 14 Lymphozyten/mm^2 (T-Lymphzyten/CD3 oder aktivierten T-Lymphozyten/CD45RO) wird eine akute Myokarditis nachgewiesen. Dabei können vier Makrophagen mitgezählt werden. Auch mehr als drei gehäufte Lymphozyten außerhalb des Gefäßsystems können eine lokale Entzündung darstellen.

Eine chronische Inflammation wird durch fokale, diffuse oder konfluierende Infiltrate häufig mit Nekrose und möglicher Fibrose angezeigt. Keine Myokarditis besteht, wenn weniger als 14 Lymphozyten/mm^2 vorhanden sind. Persistierende Inflammation kann anhand mehrerer Biospien gezeigt werden, in denen die gleichen Kritierien gelten wie oben beschrieben [65]. Fokal oder diffus auftretende Lymphzyten in fibrotischem Gewebe in der Verlaufsbiopsie deuten auf eine abklingende Myokarditis im

Reparaturprozeß hin. Zusätzlich dienen PCR und/oder Insitu-Hybridisierung der serologischen Erregerdiagnostik. [65]

Konventionell-histologische Diagnostik der Myokarditis nach den Dallas-Kriterien	
Erste Endokardbiopsie	
Akute Myokaridtis	Myozytolyse, >14Lymphozyten/mm^2 Lymphomonozytäres Infiltrat (diffus, fokal oder konfluierend, Nekrose obligat, Fibrose möglich Interstitielles Ödem
Borderlinemyokarditis **„ongoing myocarditis“**	Spärliche Ansammlung von Lymphozyten (Kontrollbiopsie)
Kontrollbiopsie	
Anhaltende Myokarditis	Unveränderter Nachweis einer Myokarditis
Heilende Mykokarditis	Rückgang der lymphomonozytären Infiltration
Abgeheilte Myokarditis	Keine Myozyten Keine Nekrose Keine vermehrte lymphomonozytären Zellen

Tabelle 1-3 Dallas-Kriterien [19, 65]

1.5 Hintergrund und Fragestellung

Eine kardiale Beteiligung kann bei entzündlichen Systemerkrankungen im Verlauf auftreten. Besonders pulmonale Hypertonie und Herzinsuffizienz sowie Arrhthmien mit plötzlichem Herztod stellen gefürchtete Komplikationen der Myokarditis dar[38]. Eine frühzeitige Diagnose hat somit eine unmittelbare therapeutische Konsequenz, da Immunsuppressoren die Langzeitprognose der Erkrankungen verbessern können[4]. Die kardiale Beteiligung ist jedoch nicht leicht zu diagnostizieren. Es gibt keine spezifischen Kriterien der etablierten diagnostischen Verfahren (Echokardiographie, EKG, Laboruntersuchungen), die eine verlässliche Diagnose ermöglichen.

Die CMR ist ein mögliches Verfahren, um diese diagnostische Lücke zu schließen. Unter anderem belegte Alifakih et al. die Bedeutung der CMR als eine Methode zur Beurteilung von Myokardfunktionen und Gewebecharakteristika[3]. In einer weiteren Studie von Abdel-Aty et al.[2] wurden bereits mittels CMR SLE-Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Kombination aus T2-gewichteten Sequenzen, Early- und Late-Gadolinium-Enhancement eine geeignete Technik ist, um Herzbeteiligung bei SLE zu detektieren. Dennoch wird der relative Beitrag der einzelnen MR-Parameter zur Diagnostik entzündlicher Herzerkrankungen kontrovers diskutiert.

Diese Arbeit verwendet einen phänomenologischen Ansatz, um den Wert der einzelnen MR-Parameter in der Diagnostik der autoinflammatorischen Myokarderkrankungen zu untersuchen. Die Ergebnisse der Messung der T2-Ödem-Ratio, der Early-Gadolinium-Enhancement-Ratio und des Late-Gadolinium-Enhancements werden daher mit klinischen Parametern und Laborwerten korreliert.

2 Methodik

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Auswertung einer konsekutiv angelegten Datenbank. Die Untersuchungen im Rahmen der Studie wurden durch die Ethikkommission der Universität Gießen genehmigt.

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Einschlusskriterien

In diese retrospektive, explorative Studie wurden 67 konsekutive Patienten im Zeitraum von 2006-2012 eingeschlossen. Die Patienten der rheumatologischen Klinik erhielten aufgrund eines akuten Schubes ihrer entzündlichen Systemerkrankung und Symptomen wie Thoraxschmerz, Dyspnoe oder Arrhythmie eine CMR.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, im Falle von akquirierten Bildern mit unzureichender diagnostischer Qualität und/oder bei anderen bekannten kardialen Grunderkrankungen (Koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathie, Herzklappenfehler). Aus der Studie ausgeschlossen wurden die Patienten ebenfalls, wenn in der CMR eine andere Ätiologie (z.B. ischämisch) der kardialen Erkrankung anzunehmen war, obwohl bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine kardiale Grunderkrankung bekannt war. Alle durchgeführten CMR-Untersuchungen wurden aufgrund einer klinischen Indikation durchgeführt. Klinische Kontraindikationen waren Platzangst, Allergie gegen das verwendete gadoliniumhaltige Kontrastmittel, Metallimplantate im Körper oder Herzschrittmacherimplantation sowie eine Niereninsuffizienz mit einer GFR kleiner als 30 ml/min.

2.2 Durchführung der CMR-Untersuchung

Die Patienten wurden ausführlich über den Ablauf der CMR-Untersuchung, die Kontrastmittelapplikation und deren Nebenwirkungen aufgeklärt. Zunächst wurde eine Anamnese erhoben, die unter anderem die Patientendaten, Gewicht, Körpergröße, Allergien, mögliche Metallimplantate, Herzschrittmacher und vorangegangene

Operationen umfasste. Die nicht-invasive Blutdruckmessung erfolgte mittels automatischen eines Blutdruckmessgerätes.

Es wurden drei CMR geeignete EKG-Elektroden zur Überwachung des Patienten, Aufnahme des Herzzyklus und EKG-Triggerung der HF-Impulssignale sowie eine Pulsoxymetrie angelegt. Zum Schallschutz bekamen die Patienten Kopfhörer. Bei jedem Untersuchungsteilnehmer wurde eine Venenverweilkanüle vorrangig in die Vena brachiales gelegt. Darüber erfolgte die Applikation von 0,2 mmol/kg Körpergewicht des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels Magnevist® oder Dotarem® (Schering, Germany) mittels MR-Power-Injektionssystems (Medrad).

Für die CMR-Untersuchung mit dem 1,5-Tesla Scanner (Sonata, Siemens, Erlangen, Deutschland) wurden die Patienten in Rückenlage dem Routineuntersuchungsprotokoll entsprechend mit angelegten Armen positioniert. Die Aufnahmen erfolgten mit Hilfe einer Phased-Array Körperspule (cardiac phased-array body surface coil) in Atemhaltetechnik in Expiration. Die Messungen wurden mit vier verschiedenen Einstellungen (Tabelle 2-1) und die Übersichtsaufnahmen (Localizer) mittels Atemhaltetechnik Real-Time- und Steady-State-Free-Precession-Sequenzen (SSFP) durchgeführt. SSFP-Aufnahmen im Zwei- und Vier-Kammerblick dienten der Beurteilung der globalen ventrikulären Funktion.

CMR-Protokoll

Sequenz	*Cine Sequenz*	*T1-gewichtetes EGE*	*T1-inversion recovery LGE*	*T2-gewichtete Ödem-Ratio (ER) STIR*
Sequenztyp	Segmente der 2D SSFP Cine	nicht fett-gesättigte Double-Inversion-Recovery turbo spin echo Sequenz, Echo Train length 11	3D – inversion recovery FLASH spoiled gradientenecho-Sequenz 10 bis 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe	fettgesättigte Triple inversion recovery (TIRM) Turbo spin echo Sequenz, cho train length 11
Spule	phased array body surface coil	phased array body surface coil	phased array body surface coil	phased array body surface coil
TE (ms)	1,5 ms	6,7 ms	1,2 ms	69 ms
TR (ms)	3,0 ms	1 RR-Intervall	3,9 ms	2 RR-Intervalle >1200ms
TI (ms)			260- 320 ms, zur optimalen Nullung des Myokard-signals	150 ms
Matrix (Pixel)	980 Hz/ Pixel	235 Hz/Pixel	390 Hz/Pixel	235 Hz/Pixel

FOV(mm)	350-400 mm	350-400 mm	350-400 mm	350-400 mm
SD (mm)	8 mm	8-10 mm, Lücke von 2 mm	8-10 mm, Lücke von 2 mm	8-10 mm, Lücke von 2 mm
Anwendung	Links-ventrikuläre Funktion: EF, Volumina, Kinetik-störungen	Hyperämie, kapilläres Leck, Kontrolle der anatomischen Strukturen (global relative Enhance-ment)	Fokale Myokard-schäden, Regionale Fibrose	Perikard-erguss, myokardialer Wassergehalt-Ödem(T2-Ratio)

Tabelle 2-1 Technische Daten zu den Sequenzen
TE= Time to Echo, TR= Time to Repetition, TI = Inversion Time, FOV= Field of view, SD= Schichtdicke, SZ= Schichtenanzahl, EF= Ejektionsfraktion

2.2.1 Vorgehen bei der Schichtführung

Am Anfang jeder Untersuchung steht die Gewinnung von jeweils drei transversalen, sagittalen und koronaren Localizern zur Darstellung des Thorax in verschiedenen Ebenen. Für die Localizer wurden SSFP-Single-Shot-Sequenzen verwendet. Daraus können die Herzhauptachse sowie die Anatomie des Thorax, des Herzens und der Gefäße bestimmt werden.

Anhand des transversalen Localizers mit der besten Darstellung von Vorhof und Ventrikel wird der vertikale „Langachsen-Scout" geplant (Abbildung 2-1). Die Schnitte werden mit den SSFP-Sequenzen gewonnen. Die Bildebene schneidet den Apex des linken Ventrikels mit der Mitte der Mitralklappe, sodass der linke Ventrikel und Vorhof mittig geteilt werden.

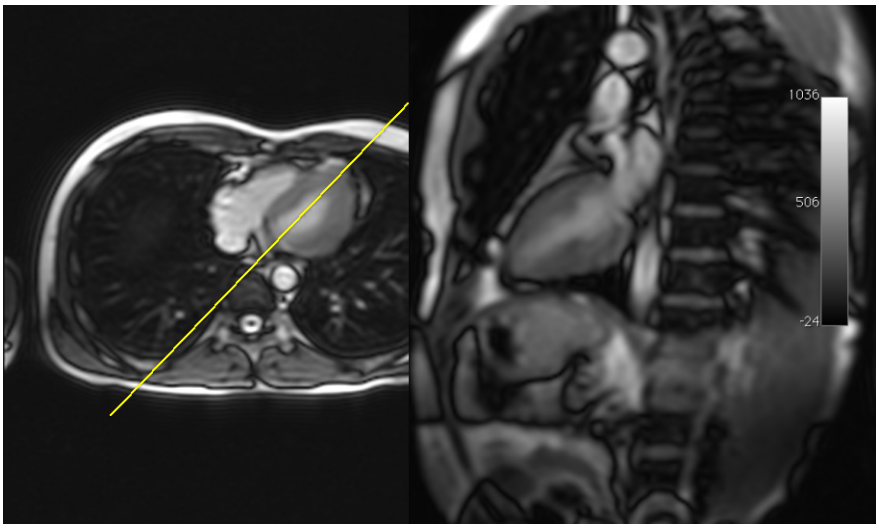


Abbildung 2-1 vertikaler Langachsenschnitt[51]

Anhand des vertikalen Langachsenschnitt wird die horizontale Langachsenebene geplant, indem sich die Apex des linken Ventrikels und der Mitralring schneiden (Abbildung 2-2).

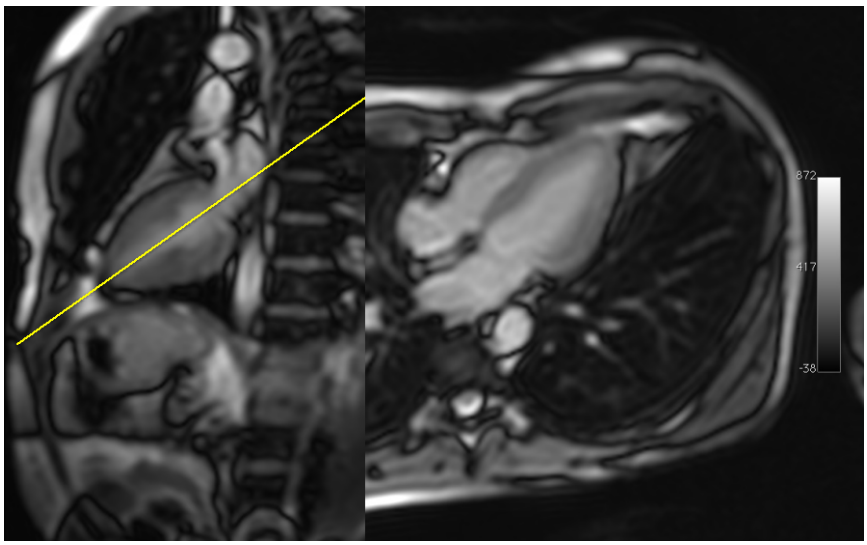


Abbildung 2-2 horizontaler Langachsenschnitt[51]

Aus den vertikalen und horizontalen Schnitten wird jeweils eine Serie aus 10 SSFP-Single-Shot-Bildern berechnet, die die Kurzachsenschnitte umfassen. Dabei werden die horizontale und vertikale Langachse senkrecht im 90° Winkel zum Septum interventrikulare geschnitten. Die Mitte der Bildserie bildet der Mitralklappenring (Abbildung 2-3)

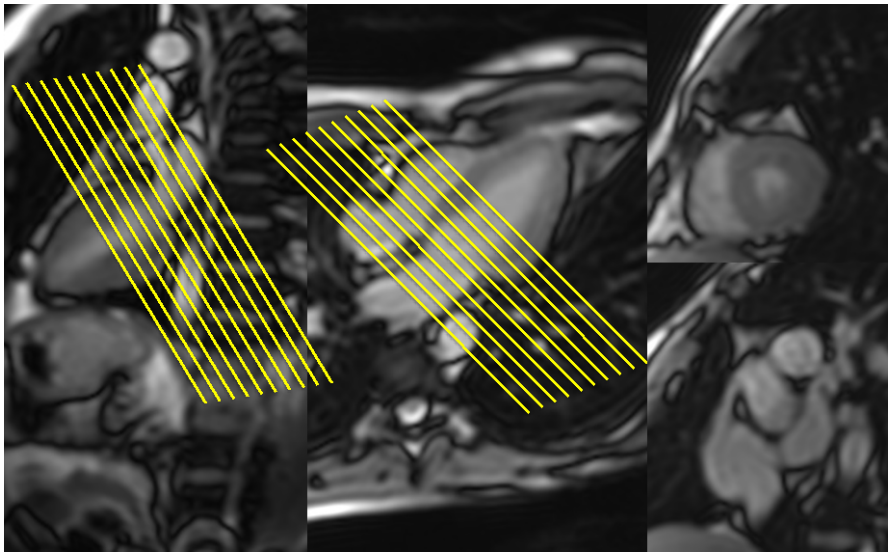


Abbildung 2-3 Kurzachsenschnitt[51]

Zwei-, Drei- und Vier-Kammerblick : Bei jeder Untersuchung wurden Langachsen-schnitte mit Zwei-, Drei- und Vier-Kammerblick erhoben. Der Drei-Kammerblick wird auf Grundlage eines basalen Kurzachsenschnittes geplant, bei dem sich die proximale Aorta und der linke Vorhof oder Ventrikel mittig schneiden. Auf dem horizontalen Langachsenschnitt wird das Bild parallel zum Septum ausgerichtet (Abbildung 2-4).

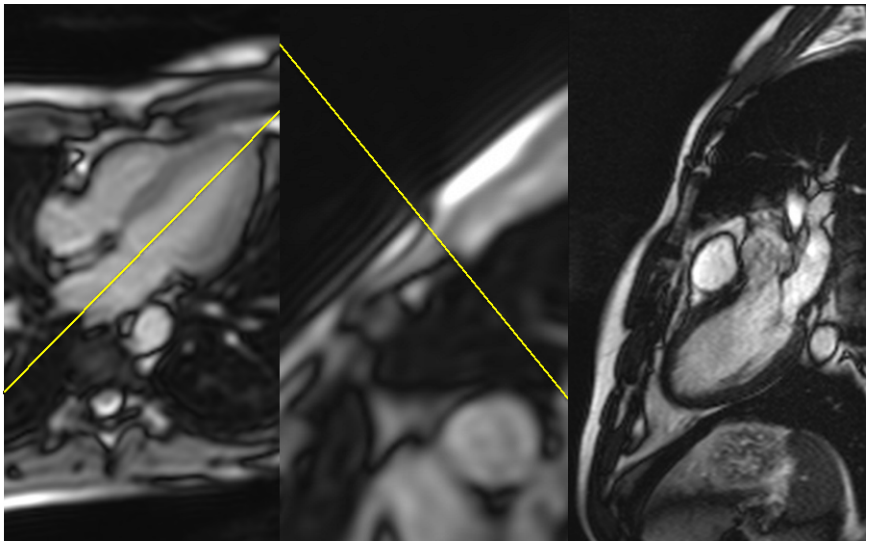


Abbildung 2-4 Drei-Kammerblick[51]

Zwei-Kammerblick : Der Zwei-Kammerblick wird so auf Höhe der Papillarmuskelspitze geplant, dass die Ebene parallel zum Septum zwischen dem linken und rechten Ventrikel liegt. Auch hier wird der horizontale Langachsenschnitt parallel zum Septum angefertigt (Abbildung 2-5).

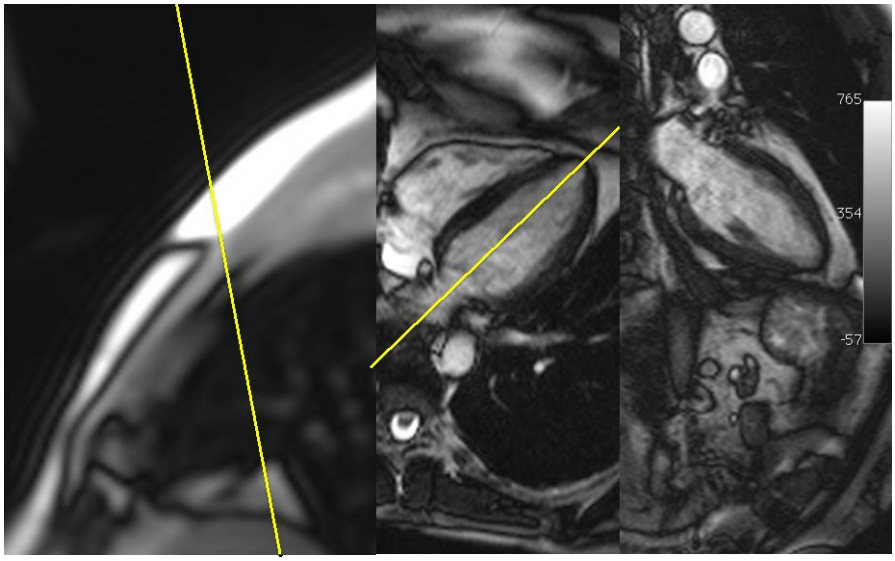


Abbildung 2-5 Zwei-Kammerblick[51]

Der Vier-Kammerblick wird auf die Höhe des Papillarmuskels gelegt. Anschließend schneidet die Spitze der freien Wand des rechten Ventrikels den linken Ventrikel in der Mitte. Nun wird die Ebene auf dem Zwei-Kammerblick so gedreht, bis der linke Vorhof und Ventrikel in der Mitte geschnitten sind und zugleich der Apex sowie der Mitralklappenring zu sehen sind (Abbildung 2-6).

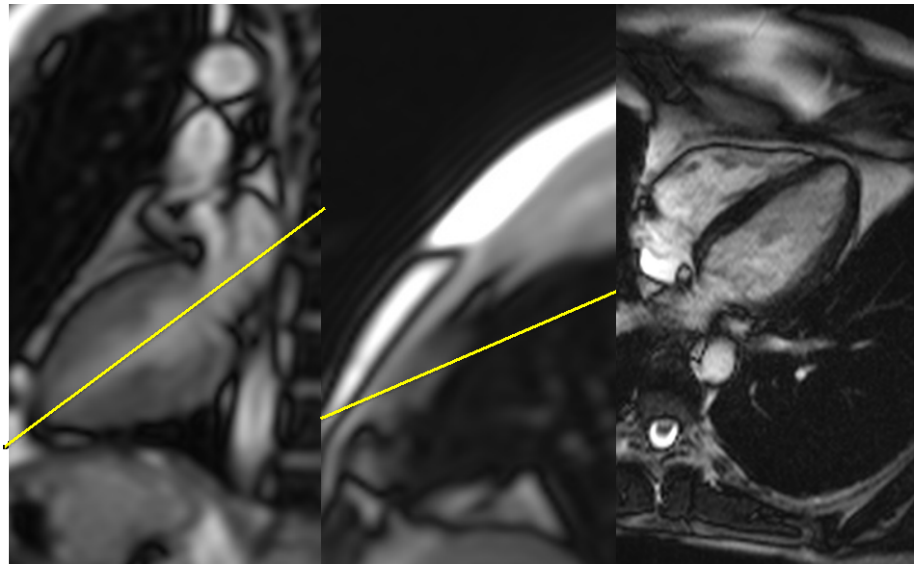


Abbildung 2-6 Vier-Kammerblick[51]

2.2.2 SSFP

Die Cine-Sequenzen des gesamten Herzzyklus im Zwei-, Drei und Vierkammerblick dienen der Beurteilung der linksventrikulären Funktion und der Detektion von bestehenden Kinetikstörungen. Es werden Schnittbilder in schneller Folge an derselben Stelle erzeugt und ergeben einen kinematographischen Film („cine“). Die Cines werden mit SSFP-Sequenzen erstellt, indem retrograd getriggert die gesamte Diastole und Systole aufgenommen wird. Zur Lokalisierung der Einschränkungen wurde das 16-Segment-Modell der American Heart Association herangezogen (siehe Abbildung 2-7). Entsprechend der Schnittebenen unterteilen sich die Achsen in basale, mittventrikuläre und apikale Kurzachsen sowie horizontale Langachsenschnitt im Vier-Kammerblick und vertikale Langachsenschnitt im Zwei-Kammerblick.[11]

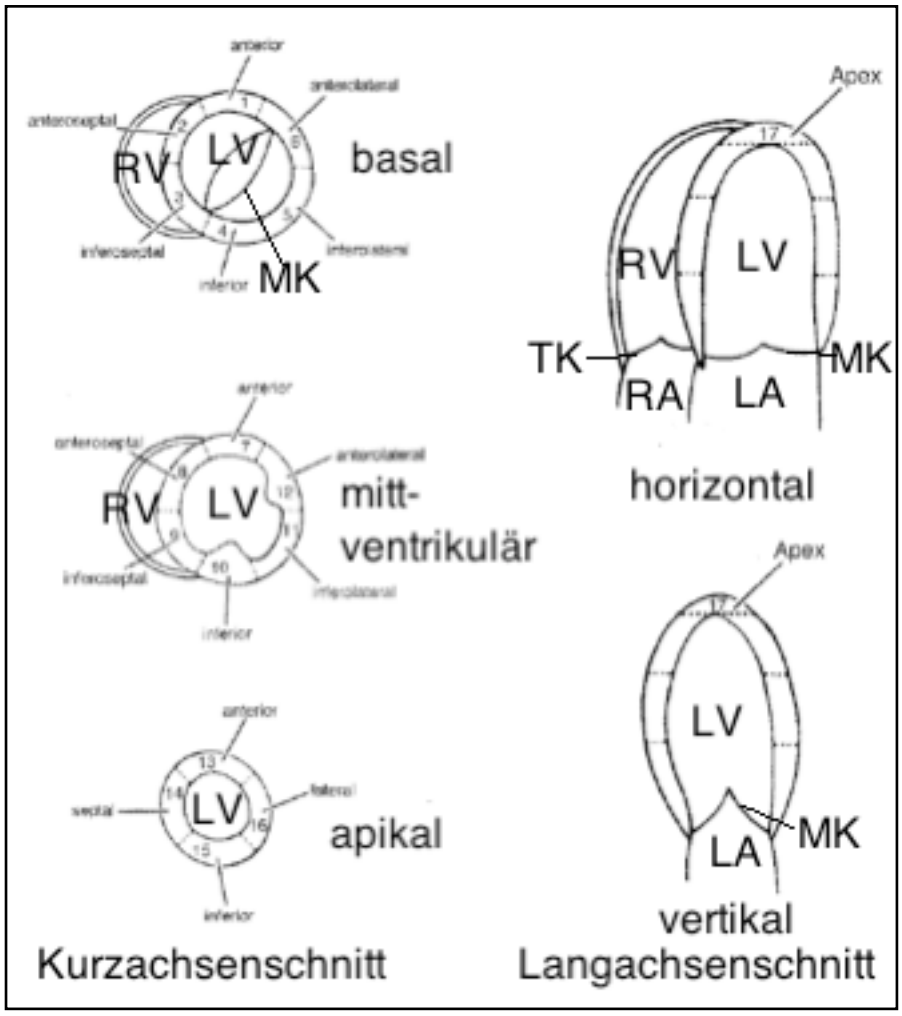


Abbildung 2-7 16-Segment-Modell der American Heart Association (AHA)[11]
LV- linker Ventrikel; LA- linkes Atrium; RV- rechter Ventrikel; RA- rechtes Atrium; TK- Trikuspidalklappe; MK- Mitralklappe

2.2.3 Ejektionsfraktion

Zur Berechnung der linksventrikulären Funktion werden zusammenhängende Kurzachsenschnitte mit einem Abstand von 2 mm angefertigt, die den gesamten linken Ventrikel abdecken. Die enddiastolischen und endsystolischen Volumina werden dann nach der sogenannten Simpson-Methode summiert.

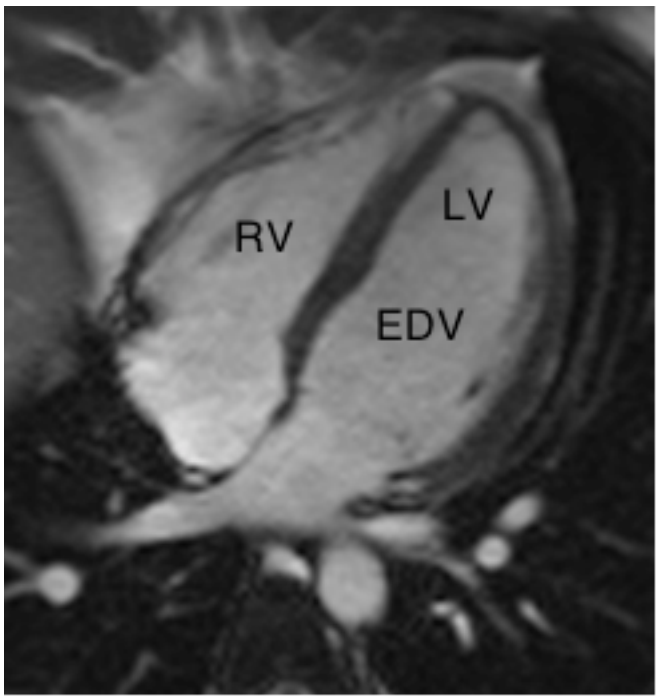


Abbildung 2-8 Volumetrie und Ejektionsfraktion, endiastolisches Volumen (EDV), linker (LV) und rechter Ventrikel (RV)[51]

In den Kurzachsenschnitten wird die Fläche jeder einzelnen Schicht des linken Ventrikels gemessen, indem man die Endokard- und Epikardgrenzen unter Aussparung der Papillarmuskeln manuell einzeichnet. Die Summation der Einzelflächen in Enddiastole sowie in der Endsystole ermöglicht die Berechnung von Ventrikelvolumen und Myokardmasse (Simpson-Verfahren)[104]. Aus der Differenz der enddiastolischen (EDV) und endsystolischen (ESV) Volumina errechnet sich das Schlagvolumen (SV).

SV (ml) = EDV – ESV

Die Ejektionsfraktion EF ergibt sich als Quotient des Schlagvolumens und des enddiastolischen Volumens.[41]

$$EF(\%) = \frac{SV}{EDV} x100$$

2.2.4 T2-Ödem-Ratio

Die Triple-Inversion-Recovery-Sequenz (TIRM) ist eine T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz, die den Anteil der Gewebsflüssigkeit aufzeigt. Zunächst wurden drei Kurzachsenschnitte des linken Ventrikels auf Höhe des Apex, mittventrikulär und an der Basis mit einer TE von 67 ms markiert. Die Schichtdicke betrug 8-10 mm mit einer Lücke von 0-2 mm. Die Matrix konnte zwischen 256 x 224/192 Pixel variieren. Die TR bestand aus zwei RR-Abständen und die TI war 150 ms. Als Referenz diente eine Region of Interest des Skelettmuskels. Aus beiden mittleren Signalintensitäten wurde die T2-Ödem-Ratio als Quotient berechnet. Als Cut-Off dieses Quotienten, beziehungsweise der Grenzwert für einen positiven Ödembefund, wurde nach den Lake-Louise-Kriterien[27] auf $\geq 1{,}9$ festgelegt.

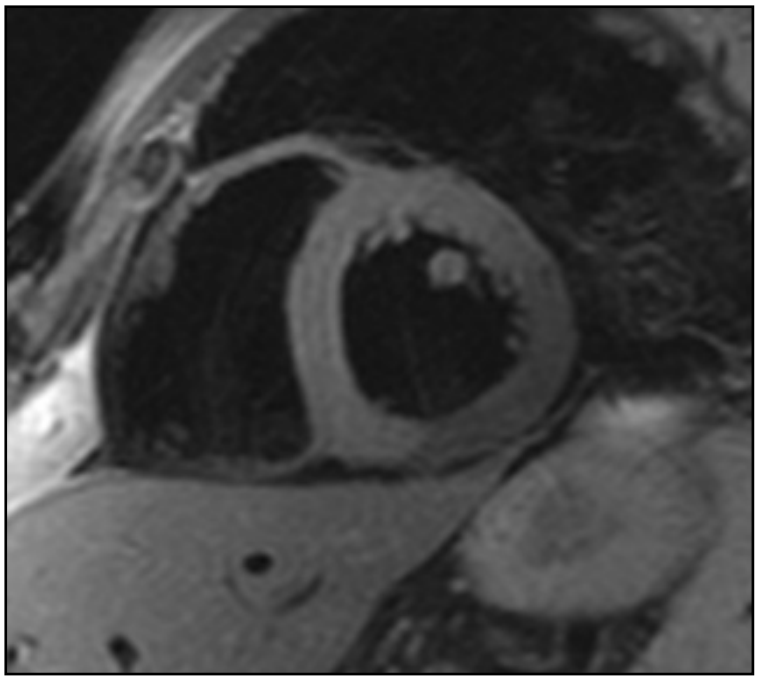


Abbildung 2-9 T2-gewichteter Kurzachsenschnitt auf mittventrikulärer Ebene[51]

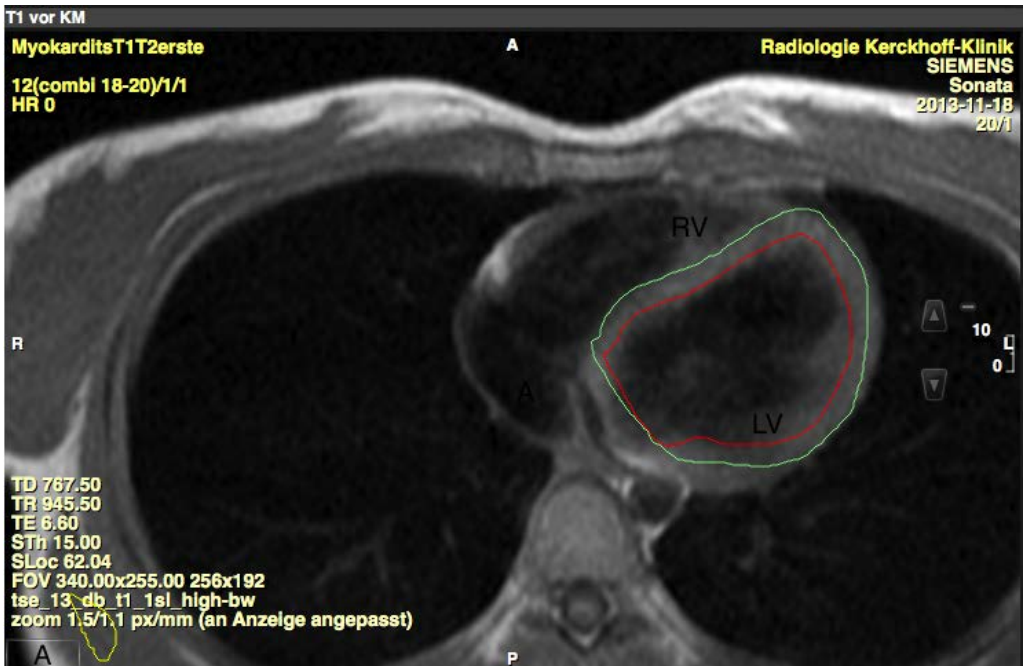
2.2.5 Early-Gadolinium-Enhancement

Mit dem Early-Gadolinium-Enhancement wird die Änderung des Verteilungsvolumens des Kontrastmittels im intravaskulären und interstitiellen Raum sichtbar gemacht und stellt damit eine Hyperämie und ein kapilläres Leck dar. Die T1-gewichtete Sequenz wurde als nicht-fett-gesättigte Doubel-Inversion-Recovery-Sequenz in drei transversalen Achsenschnitten vor und nach dem Firstpass der KM-Applikation von Gd-DTPA (0.2 mmol/kg KG mit einer Flussrate von 4 ml/s, gefolgt von 15-25 ml NaCl-Lösung) verwendet.

Die Schichtdicke zwischen den Einzelaufnahmen betrug 8-10 mm und 1-2 mm Lücke[26]. Die Matrix konnte zwischen 256 x 224/192 Pixel variieren. Die TE betrug 3,1 ms, die TR 6,5 ms und die TI 260-320 ms.

Ebenso, wie unter den T2-gewichteten TSE-Sequenzen beschrieben, wurden bei dem EGE eine Region des Myokards zwischen Endo- und Epikardium eingezeichnet und die mittlere Signalintensität ermittelt. Als Referenz dient eine Region of Interest des Skelettmuskels. Aus den Quotienten beider Intensitätsmittelwerte wird die sogenannte Early-Gadolinium-Enhancement-Ratio berechnet. Das Cut-off bzw. die Grenze eines positiven Befundes für eine Inflammation wurde auf ≥4,0 festgelegt.

$$EGE = \frac{EGE(Myokard)}{EGE(Skelettmuskel)}$$



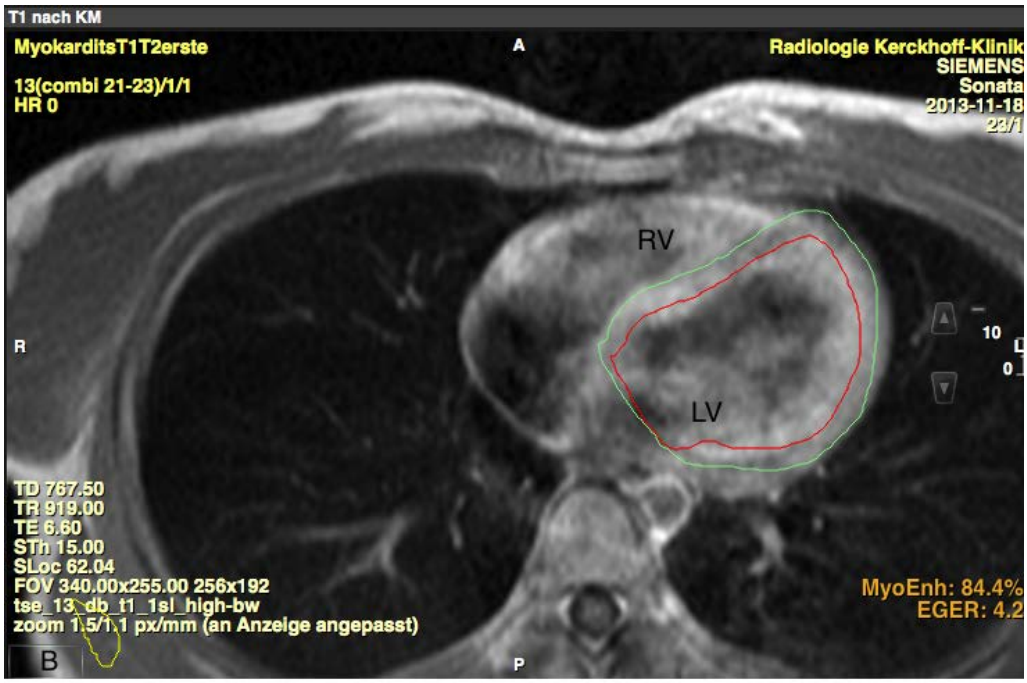


Abbildung 2-10 EGE Vor [A] und wenige Sekunden bis Minuten nach [B] KM-Applikation[51]

2.2.6 Late-Gadolinium-Enhancement

Die letzte Bildserie des Myokarditisprotokolls ist das Late-Gadolinium-Enhancement (LGE). LGE soll die fokalen Myokardschäden, Nekrosen und regionale Fibrose in mindestens zwei Ebenen (einem Kurzachsen- und einem Langachsenschnitt) darstellen. Unter Verwendung einer 3D-FLASH-spoiled-Gradientenecho (GRE)-Sequenz 10-15 Minuten nach KM-Injektion wurde die LGE-Sequenz erstellt. Die Inversionszeit wurde so angepasst, dass sich gesundes Myokard signalarm zeigt, um die Gadoliniumanreicherung des pathologisch veränderten Gewebes darzustellen. Mit 260-320 ms beginnt die TI-Inversionszeit in der Auswaschphase. Durch fettgesättigte Pulssequenzen lassen sich subepikardial gelegene Nekrosen und Fibrosen besser von epikardialem Fett unterscheiden. Die Anzahl der Trigger-RR-Intervalle sollte an die Herzfrequenz angepasst werden, das heißt bei hoher Herzfrequenz wurde eine höhere Zykluszahl verwendet, um eine möglichst vollständige Erholung der Longitudinalmagnetisierung zu erreichen. Die Anzahl der pro Zyklus eingelesenen K-Raum-Segmente wurde ebenfalls an die Frequenz angepasst, um bei hoher Frequenz Bewegungsartefakte zu vermeiden und bei niedriger Frequenz die Atemhaltedauer zu verringern.

Die Schichtdicke betrug 8-10 mm, mit einer Lücke von 0-2 mm zwischen den Einzelaufnahmen. Die Matrix konnte zwischen 256 x 224/192 Pixel variieren. Die

zusätzlich vergrößerte Wanddicke erleichterte die transmurale Beurteilung und verringerte die Anzahl der notwendigen Schichten.

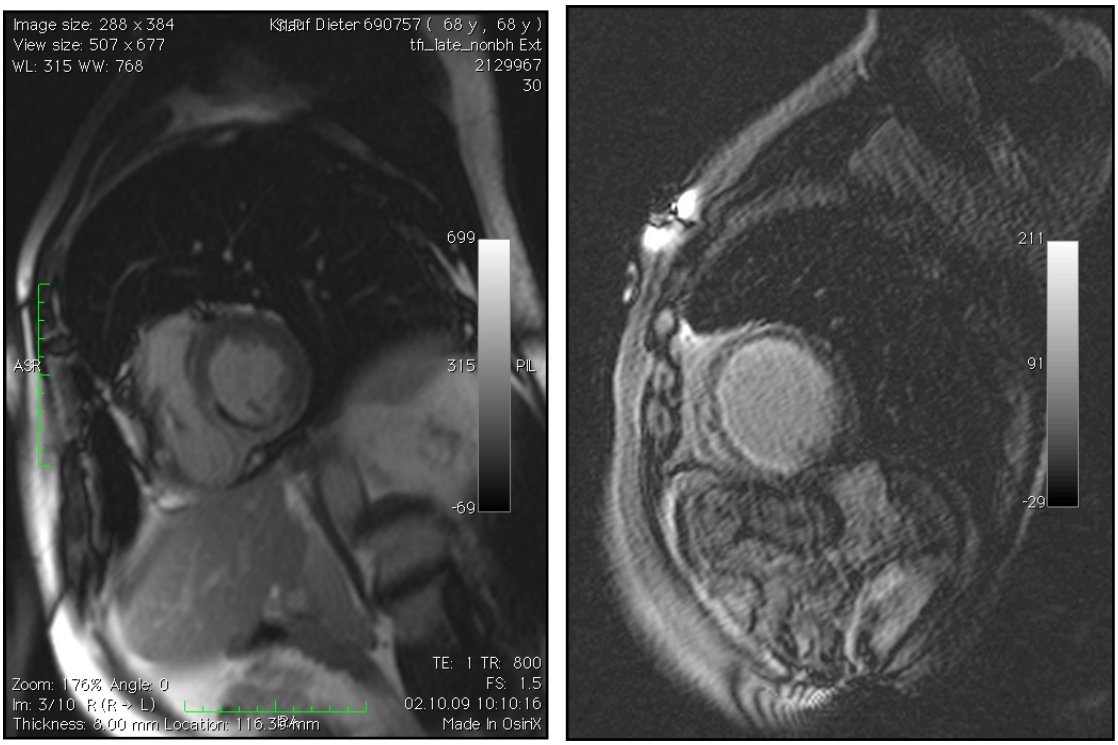


Abbildung 2-11 Vor[A] und Late-Gadolinium-Enhancement [B] ca.10 Minuten nach KM-Applikation[51]

2.3 Signalintensitätsanalyse

Die Analyse der Signalintensität erfolgte mit der Software CAAS, Pie Medical bv. Maastricht, Niederlande in der Version 3.6 an einer Offline Workstation. Die Konturen des Endokards und Epikards wurden manuell eingezeichnet, sollten einerseits möglichst viel Myokardgewebe einschließen und andererseits Fett, Flüssigkeit sowie Artefakte ausgrenzen (siehe Abbildung 2-12). Um die regionalen Veränderungen der Myokardintensität und –kontraktilität zu beschreiben, wurde das 16-Segment-Modell der American Heart Association angewendet (siehe Abbildung 2-7). Das Skelettmuskelsignal wurde möglichst herznah gemessen.

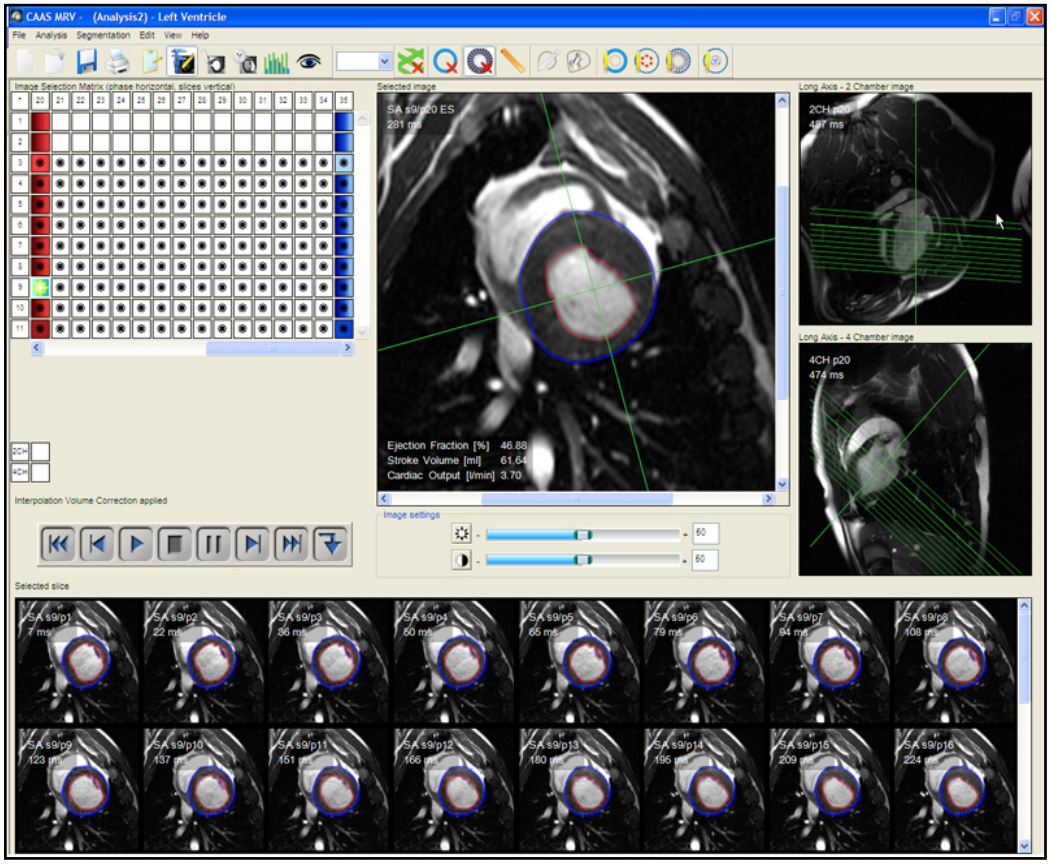


Abbildung 2-12 Schnittflächen im CAAS MRV Programm. Schnittpunkte mit den Bildern der langen Achsen für die räumliche Orientierung. Die rote Kontur zeigt die Endokardgrenze, die blaue Kontur die Epikardgrenze.

2.3.1 T2-gewichtete Sequenz

Die Kurzachsenschnitte auf apikaler, mittventrikulärer und basaler Ebene wurden mit manuell gezeichneten Region of Interest (ROI) ausgewertet (siehe Abbildung 2-13). Die Einzeichung des Myokard des linken Ventrikels und der Skelettmuskel (z.B. M.pectoralis major) erfolgte im selben Schnitt und beide Signalintensitäten zur Errechnung der T2-Ödem-Ratio (siehe unten) verwendet. Das Verhältnis der T2-Ödem-Ratio wurde aus dem Quotienten des mittleren myokardialen Signals und des Referenzsignals des Skelettmuskels berechnet. In einigen Fällen treten Schwierigkeiten bei fettgesättigten Sequenzen auf den Skelettmuskel von subkutanem Fett zu unterscheiden. In diesem Fall vergleicht man die ROI mit den gleichen Regionen in SSFP und T1-Aufnahmen, um Skelettmuskel und Myokard auf einem Schnitt zu beurteilen zu können[27]. Eine positive T2-Öem-Ratio wurde nach den Lake-Louise-Kriterien[27] auf ≥1,9 festgelegt.

$$T2-ER=\frac{SI(Myokard)}{SI(Skelettmuskel)}$$

T2-ER= T2-Ödem-Ratio

SI= Signalintensität

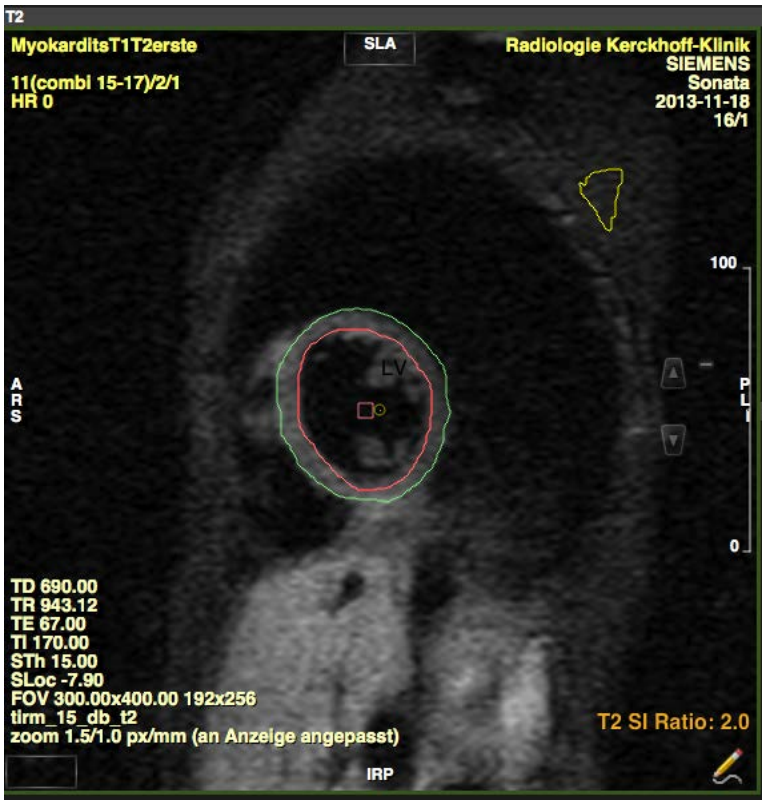


Abbildung 2-13 mittventrilulärer Kurzachsenschnitt mit eingezeichneter Region of Interest des Myokards (rote Linie- Endokard; grüne Linie-Epikard) und Skelettmuskels (Gelbe Linie); LV linker Ventrikel[51]

2.3.2 T1-gewichtetes relatives EGE

Die manuell gezeichneten ROI des linken Ventrikels wurden im axialen Vier-Kammerblick analysiert. Die Grenzen des Myokards und Skelettmuskels (M. erector spinae oder M. lattisimus dorsi) wurden im selben Schnitt vor KM-Gabe manuell eingezeichnet und in die post-KM-Aufnahme kopiert, damit die zu analysierenden Region in ihrer Fläche und Position identisch sind. Anschließend wurde das relative EGE folgendermaßen errechnet. Das relative Early-Gadolinium-Enhancement (EGEr)

setzt sich aus dem Quotient von absolutem myokardialen und Skelettmuskel-Enhancement zusammen. Das relative EGE wurde nach den Lake-Louise-Kriterien [27]auf ≥4,0 festgelegt.

$$absolutes EGE = \frac{SI(postKM) - SI(vorKM)}{SI(vorKM)}$$

$$relatives EGE = \frac{EGE(Myokard)}{EGE(Skelettmuskel)}$$

2.3.3 Late-Gadolinium-Enhancement

Das LGE wurde ausschließlich qualitativ beurteilt. Der Nachweis galt als positiv, wenn Areale von wenigstens fünf zusammenhängenden hyperintensen Pixeln in zwei verschiedenen Ebenen zu sehen waren. Die Lokalisierung und Ausdehnung wurde mit dem 16-Segment-Modell der American Heart Association dokumentiert und in subepikardial, intramural und transmural unterteilt (siehe Abbildung 2-7).

2.4 Laborparameter

Bei den Patienten wurde eine Blutentnahme von ca. 16 ml venösem Blut durchgeführt. Zur klinischen Einschätzung der kardialen Beteiligung wurden die Laborparameter CRP, Troponin und NT-proBNP bestimmt.

Grenzwerte für postive Ergebnisse lagen bei :

CRP : > 6mg/l

Troponin I : > 0,4 µg/l

NT-proBNP : bei weiblichen Patienten unter 50 Jahren : >155 pg/ml

bei männlichen Patienten unter 50 Jahren: > 84 pg/ml

2.5 Elektrokardiogramm

Bei jedem Patienten wurde ein 12-Kanal-EKG und ein Langzeit-EKG angefertigt. Anschließend wurden die Daten auf tachy- oder bradykarde Rhythmusstörungen, Extrasystolie, ST-Streckenveränderungen, T-Negativierung und Schenkelblockbilder überprüft.

2.6 Echokardiographie

Alle Patienten erhielten eine Echokardiographie, bevor eine CMR-Untersuchung durchgeführt wurde. Die Echokardiographie erfolgte standardisiert nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography. Für die vorliegenden Untersuchungen wurden lediglich der dichotome Nachweis einer eingeschränkten LV-Funktion und/oder eines Perikardergusses berücksichtigt. Schwere Veränderungen der Herzklappen galten als Ausschlusskriterium (siehe Kapitel 2.1.2).

2.7 Phänomenologische Ansatz der Arbeit

Die Patienten wurden nach einem phänomenologischen Ansatz, d.h. anhand der klinischen Variablen, wie Laborparameter und klinische Symptome charakterisiert.
Die Laborvariablen CRP, NT-proBNP und Troponin wurden für den Vergleich mit MR-Parametern herangezogen. Akuter Thoraxschmerz und Dyspnoe wurden im Sinne der akuten und chronischen klinischen Symptome für die Auswertung verwendet.
Je nach positivem oder negativen Befund der Variablen wurde das Patientenkollektiv in Laborparameter positiv vs. Laborparameter negativ oder nicht gemessen, sowie klinisches Symptom vorhanden bzw. nicht vorhanden eingeteilt und mit MR-Parametern statistisch ausgewertet.

2.8 Auswertung und Statistik

Alle Sequenzen wurden geblindet von zwei unabhängigen Untersuchern ausgewertet. In Übereinstimmung mit den Lake-Louise-Kriterien für Myokarditis wurden die Aufnahmen analysiert und interpretiert.
Es wurden alle erhoben Befunde unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs in die Beurteilung aufgenommen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS (SPSS 16 für Macintosh, Chicago, Illinois, USA). Die kontinuierlichen Daten wurden entweder als absolute Häufigkeit oder als relative Häufigkeit (in Prozent) angegeben. Die stetigen Variablen, das EGEr, T2-Ödem-Ratio und Laborparameter wurden mithilfe des T-Tests auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen geprüft und als arithmetisches Mittel +/- Standardabweichung dargestellt. Der Chi-Quadrat-Test und Kreuzungstabellen wurden zum Vergleich der diskreten Variablen, des LGE und der EKG-Veränderungen herangezogen und auf signifikante Unterschiede analysiert. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) wurde mit $\leq 0{,}05$ angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Von 67 konsekutiven Patienten mit entzündlichen Systemerkrankungen waren 49 Patienten (73%) weiblich, das mittlere Alter betrug 48 Jahre. 50 Patienten (76%) leiden an Kollagenosen, davon 4 Patienten mit Overlap-Syndrom (5,97%), 2 Patienten mit Myositis (2,99%), 13 Patienten mit SLE (19,4%), 16 Patienten mit Sklerodermie (23,88%), 4 Patienten mit Sharp-Syndrom (5,97%), 2 Patienten mit Sjögren-Syndrom (2,99%), 5 Patienten mit Spondylarthritis (7,46%) und 4 Patienten mit unspezfischer Kollagenose (5,97%). 9 Patienten (13%) wiesen eine Vaskulitis auf und 8 Patienten (11%) eine Sarkoidose (siehe Abbildung 3-1 Verteilung der Systemerkrankungen).

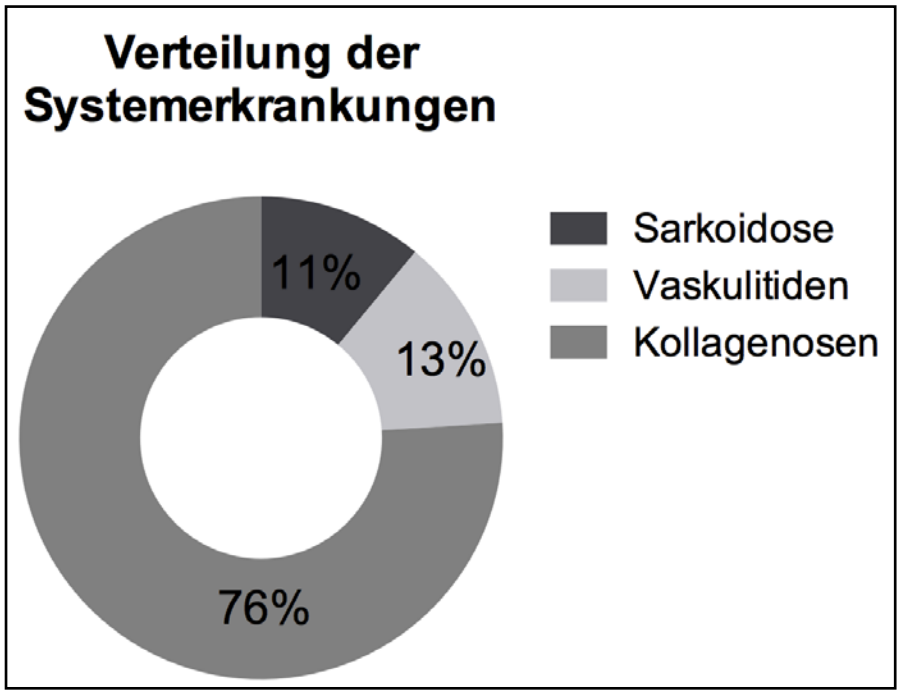


Abbildung 3-1 Verteilung der Systemerkrankungen

Eine CMR-Untersuchung erhielten 14 Patienten mit akutem Thoraxschmerz, 36 Patienten mit Dyspnoe, 23 Patienten mit Arrhythmien oder mit einer Kombination aus diesen Symptomen (siehe Tabelle 3-1 Patientencharakteristika).

Patientencharakteristika	
Alter (Jahren)	48 ± 14
Geschlecht (weiblich)	49 (73%)
Troponin in µg/l (x UNL)	1,9 ± 3,7
NT-proBNP in pg/ml (x UNL)	2,8 ± 7,7
CRP in mg/l (x UNL)	2,2 ± 4,4
EF in %	56 ± 11
Akuter Thoraxschmerz	14 (21%)
Dyspnoe	36 (55%)
Arrhythmien	23 (38%)

Tabelle 3-1 Patientencharakteristika

3.2 Ergebnisse der T2-Ödem-Ratio

T2-gewichtete Bilder wurden bei allen Patienten akquiriert, davon waren 62 Patienten mit diagnostischer Bildqualität. Der Grund für die nicht auswertbaren T2-gewichteten Aufnahmen waren meist arrhythmiebedingte Triggerartefakte.

Der Mittelwert der T2-Ödem-Ratio der Patientgruppe mit akutem Thoraxschmerz lag mit 1,8 ± 0,5 deutlich über den Patienten ohne Thoraxschmerz 1,5 ± 0,47. Das Ergebnis zeigt mit einem p-Wert von 0,09 einen Trend. Ähnlich verhält sich die Gruppe mit positiver Troponinerhöhung von 1,7 ± 0,43 im Vergleich zu der Troponin-negativen Gruppe 1,5 ± 0,49. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,37 nicht signifikant.

Ebenso ist die T2-Ödem-Ratio bei NT-proBNP- postiven Patienten nicht signifikant erhöht im Vergleich zu NT-proBNP-negativen Patienten. (Vergleich siehe Abbildung 3.2)

Das Kollektiv mit positiven CRP-Werten zeigt einen Mittwert der T2-Ödem-Ratio- von 1,6 ± 0,54 im Gegensatz zur negativen Gruppe 1,4 ± 0,4 auf. Da der p-Wert bei 0,19 lag, ist somit kein signifikanter Unterschied zu belegen.

Der Mittelwert der Patientengruppe mit Dyspnoe lag bei 1,56 ± 0,52 und unterschied sich bei einem p-Wert von 0,76 nicht signifikant von der Gruppe ohne Dyspnoe 1,53 ± 0,46.

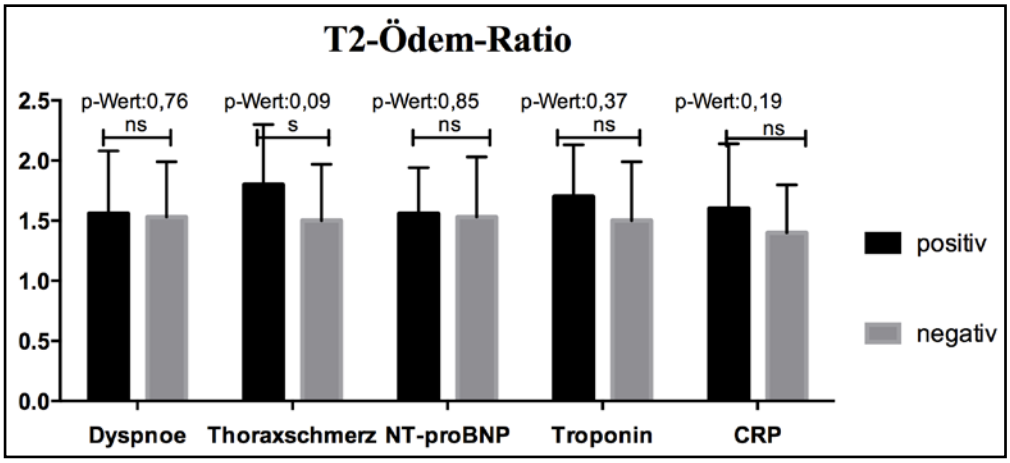


Abbildung 3-2 Vergleich der T2-Ratio Y-Achse: T2-Ratio, X-Achse:Symptome, Laborparameter, p-Wert

3.3 Ergebnisse des Early-Gadolinium-Enhancement

Die Analyse der T1-gewichteten Sequenz zur Beurteilung des EGE wurde bei allen 67 Patienten durchgeführt. Wie diagnostische Qualität war bei 54 Patienten ausreichend. Zunächst erfolgte die Ermittlung des absoluten EGE und anschließend die Errechnung der EGE-Ratio. Die Patienten mit positivem Troponin zeigten ein signifikant erhöhtes absolutes EGE mit einem Mittelwert von 0,51 ± 0,19 im Gegensatz zur Vergleichsgruppe ohne Troponin-Erhöhung. Der p-Wert bertrug 0,019. Zudem wurde bei Patienten mit akutem Thoraxschmerz 0,49 ± 0,19 ein signifikant höheres absolutes EGE im Vergleich zu den Patienten ermittelt, die keinen Thoraxschmerz 0,41 ± 0,1 beklagten. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p lag bei 0,03. In den Patientengruppen, die erhöhte NT-proBNP-, CRP-Werte oder Dyspnoe aufwiesen, konnten keine signifikanten Unterschiede des T1-EGE zur Vergleichsgruppe erhoben werden (siehe Abbildung 3.3).

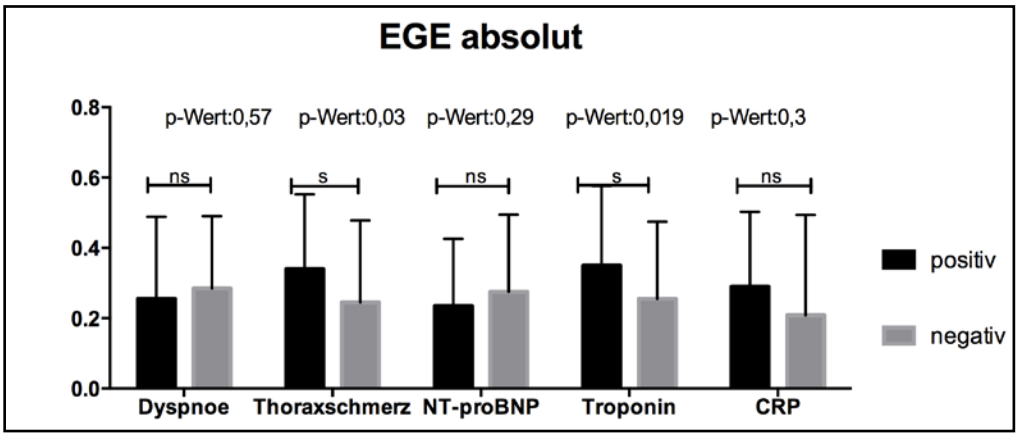


Abbildung 3-3 Vergleich des EGE bei Patienten mit Symptomen der Myokarditis
Y-Achse: absolutes EGE, X-Achse: Symptome, p-Wert

Die EGE-Ratio wurde bei allen Patienten als Quotient aus des EGE (Myokard) und EGE (Skelettmuskel) ermittelt. Der Mittelwert der EGE-Ratio bei Troponin-Erhöhung lag bei 4,5 ± 3,1, im Vergleich zu 3,3 ± 2 bei der Patientengruppe mit negativem Befund. Mit p = 0,1 zeigt sich hier nur ein Trend zwischen den Gruppen. Bei den verglichenen Thoraxschmerz- und CRP-Gruppen lag der p-Wert bei 0,9, sodass die Mittelwerte der EGE-Ratio beider Gruppen keinen signifikanten Unterschied erbrachten.

Patienten mit Dyspnoe wiesen im Mittelwert eine relatives EGE von 3,3 ± 2,2 auf. Im Vergleich dazu hatten Patienten ohne Dyspnoe im Mittel ein relatives EGE von 3,7 ± 2,3. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ergab 0,49 und somit keine signifikante Aussage. 2,9, ±1,4 betrug der Mittelwert für die NT-proBNP-positive Gruppe und 3,5 ± 2,3 für NT-proBNP-negative Gruppe. Mit einem p-Wert von 0,5 ist das Ergebniss nicht signifikant. (Vergleich Abbildung 3.4)

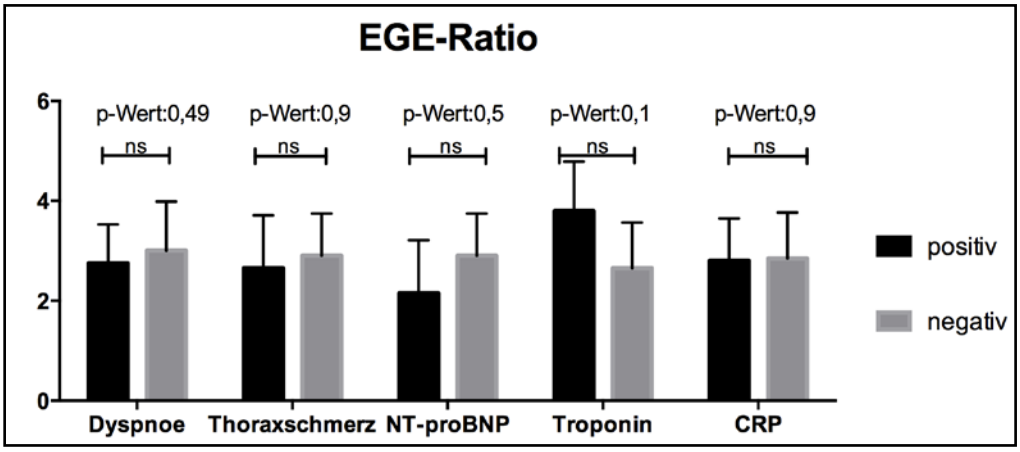


Abbildung 3-4 EGE-Ratio Y-Achse: EGE-Ratio, X-Achse: Symptome und Laborparameter im Vergleich, p-Wert

3.4 Ergebnisse des Late-Gadolinium-Enhancement

Die Analyse der Inversion-Recovery Late Gadolinium Enhancement Sequenzen (LGE) erfolgte bei allen Patienten.

Patienten mit Thoraxschmerz hatten mit 71% singnifikant häufiger den Nachweis von positivem LGE als Patienten, die nicht unter Thoraxschmerzen litten (im Vergleich 41%). Der p-Wert lag bei 0,045. Ergänzend dazu konnte auch bei Troponin-Erhöhung mit 72% häufiger ein LGE gezeigt werden als bei Patienten ohne Troponin-Erhöhung 44%. Mit 0,09 Irrtumswarscheinlichkeit ist der Unterschied im Trend signifikant.

Bei 55% der Patienten mit Dyspnoe und 37% ohne Dyspnoe konnte ein LGE nachgewiesen werden. Da die Irrtumswahrscheinlichkeit p = 0,16 betrug, ist der Unterschied nicht signifikant.

In der Patientengruppe mit positiven NT-proBNP-Werte zeigten 66% ein LGE im Gegensatz zu den Patienten ohne erhöhtes NT-proBNP, bei denen in 46 % ein LGE mit einem p-Wert von 0,26 beschrieben wurde.

Bei Patienten mit CRP-Erhöhung wurde bei 51% ein LGE und ohne CRP-Elevation bei 46% festgestellt. Aufgrund des p-Wertes von 1, konnte keine Signifikanz gezeigt werden. (Vergleich Abbildung 3.5).

Patienten mit positivem Troponin hatten überwiegend ein subepikardiales oder fokales LGE, nur in einem Fall ein intramurales „midwall sign“, dieser Unterschied war aber nicht signifikant. Auch Patienten die wegen akuter Thoraxschmerzen untersucht wurden hatten mehrheitlich ein subepikardiales oder fokales LGE, auch hier konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

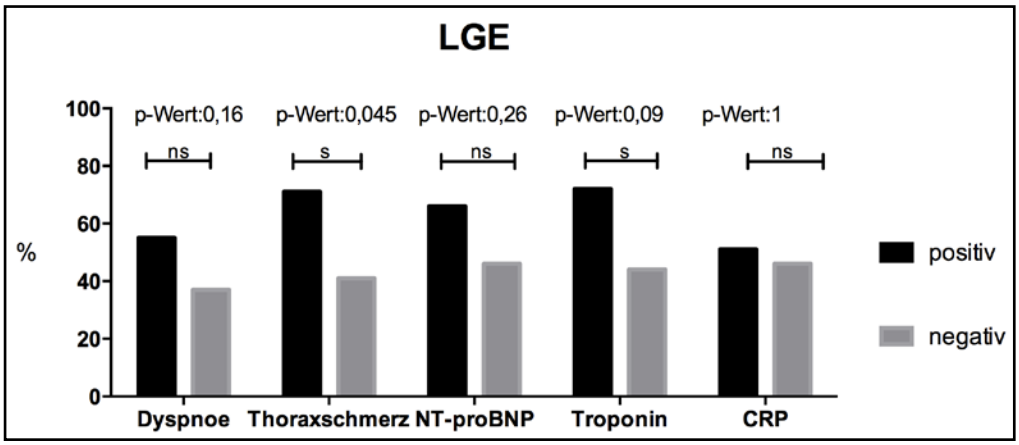


Abbildung 3-5 Vergleich des LGE bei verschiedene Merkmalen, Y-Achse: LGE in%, X-Achse: Symptome, Laborparameter, p-Wert

3.5 Ergebnisse der Ejektionsfraktion

Es wurde von allen Patienten eine Analyse der Ventrikelfunktion durchgeführt und die Ejektionsfraktion (EF) berechnet. Der mittlere Wert in diesem Patientenkollektiv lag bei 56% ± 11%. 9 Patienten (13,4%) wiesen eine EF von unter 45% auf.

3.6 Ergebnisse der Laborparameter

Die Analyse der Laborparameter ergab einen Troponin-Mittelwert von 1,9 µg/l. 11 von 67 Patienten wiesen eine Troponin-Erhöhung auf. Der NT-proBNP-Mittelwert lag bei 2,8 pg/ml, dabei konnte bei 9 von 67 Patienten eine NT-proBNP-Erhöhung festgestellt werden. Bei 35 von 67 Patienten zeigte sich ein CRP-Anstieg, der CRP-Mittelwert lag bei 2,2 mg/dl.

3.7 Ergebnisse der EKG-Untersuchung

Arrhythmien in Form von Tachykardien und Blockdeformationen konnte bei 23 Patienten (37,7 %) Patienten festgestellt werden.

3.8 Klinische Symptome

Das Auftreten von Dyspnoe konnte bei 36 (53,7%) von 67 Patienten anamnestisch ermittelt werden. Thoraxschmerz wurde bei 14 (20,9%) von 67 Patienten dokumentiert.

4 Diskussion

Diese Studie befasst sich mit der kardialen Magnetresonanztomographie als Untersuchungsmethode der Herzbeteiligung bei entzündlichen Systemerkrankungen. Ziel dieser Studie war die Wertigkeit der MR-Parameter anhand eines phänomenologischen Ansatzes zu untersuchen.
Eingeschlossen wurden in diese Auswertung 67 konsekutive Patienten, die sich aufgrund einer Exazerbation, der zuvor gesicherten Systemerkrankung in stationärer Behandlung befanden und mit dem Verdacht einer Herzbeteiligung die CMR erhielten. Die Untersuchungen der Studie basieren auf klinischen Charakteristika. Anhand einer Initialdiagnostik der Laborwerte und klinischer Symptomatik wurde das Patientenkollektiv in jeweils zwei Gruppen unterteilt : in positiver oder negativer Befund des Laborparameters oder des klinischen Symptoms bzw. in akute und chronische Herzbelastung im Rahmen einer kardialen Beteiligung.

Folgende Ergebnisse konnten ermittelt werden :

1) Die T2-Ödem-Ratio zeichnete sich durch einen deutlichen und im Trend signifikanten Anstieg beim Vorliegen von akutem Thoraxschmerz aus. Ebenso war die T2-Ödem Ratio bei Patienten mit positivem Troponin höher als bei Patienten ohne Troponin-Erhöhung, dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Es fand sich keine positive Assoziation mit Dyspnoe, CRP- oder NT-proBNP-Werten.
2) Das absolute Early-Gadolinium-Enhancement (EGE) zeigte signifikant erhöhte Werte bei Patienten mit akutem Thoraxschmerz und Myokardzelluntergang gemessen anhand von Troponin-Erhöhung.
Im Gegensatz dazu konnte beim Auftreten von Symptomen die eher mit Zeichen der chronischen Herzbeteiligung und Herzinsuffizienz assoziiert sind, wie Dyspnoe und NT-proBNP, keine Assoziation mit dem EGE gezeigt werden.
3) Das Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) konnte bei Patienten mit akuten Myokardschädigungen, sowie bei Patienten mit chronischen Symptomen wie Dyspnoe und Herzinsuffizienzzeichen nachgewiesen werden. In der Gruppe mit den akuten Symptomen Thoraxschmerz und Troponin-Erhöhung trat das LGE signifikant häufiger auf.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die drei Kriterien (T2-Ödem-Ratio, EGE, LGE) in verschiedenen klinischen Stadien eine unterschiedliche Ausprägung aufweisen. Dabei können die T2-Ödem-Ratio und das EGE ein Hinweis auf eine akute Inflammation sein. Das LGE konnte bei Patienten im akuten Symptome signifikant häufiger nachgewiesen werden, kommt jedoch auch bei chronisch herzinsuffizienten Patienten vor.

4.1.1 T2- Ödem-Ratio

Die T2-gewichtete Sequenz ist ein Indikator für den Anteil der Gewebsflüssigkeit und ist bei Inflammation und Nekrose von Geweben erhöht, vor allem bei Myokardinfarkt und Myokarditis[27, 28, 91]. Im Rahmen einer Entzündung kommt es zu einer globalen Ödembildung des Myokards. Aus diesem Grund wird der Quotient aus der Signalintentsität des Myokards und des möglichst nicht entzündlich veränderten Skelettmuskels errechnet. Ab einer T2-Ödem-Ratio größer gleich 1,9 spricht man von einem positiven Befund für ein globales myokardiales Ödem[27]. Studien zeigen eine Sensitivität und Spezifität für die T2-Ödem-Ratio, die von 45-100% und 50-100% reichen[35]. Abdel-Aty et al. [2] haben ausschließlich SLE-Patienten bezüglich der kardialen Beteiligung im CMR untersucht und diese Ergebnisse mit dem klinischen Score ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) korreliert. Dabei zeigte sich eine T2-Ödem-Ratio von 2,0 bei Patienten, die klinisch auf eine kardiale Beteilung hinwiesen und 1,8 bei Patienten mit geringer klinischer Wahrscheinlichkeit für eine Myokarditis. Im Gegensatz zum SLE gibt es für andere Systemerkrankungen keinen einheitlichen klinischen Score wie ECLAM, an Hand dessen eine Korrelation stattfinden könnte. Die gezeigten erhöhten Werte der T2-Ödem-Ratio sprechen für ein globales myokardiales Ödem[57, 63], dass bei der kardialen Beteiligung vorliegt und durch die Flüssigkeitsverschiebung im Rahmen des Inflammationsprozesses zu erklären ist. In anderen Studien konnte bei Sklerodermiepatienten die Assoziation von Myokarditis und Myositis sowie eine Verbessung unter kortikosteroidaler Therapie gezeigt werden[52, 114].

In Ermangelung eines Referenzstandards im Sinne der histologischen Untersuchung haben wir in dieser Studie einen phänomenologischen Ansatz gewählt, um die Aktivität einer möglichen Myokarditis zu untersuchen.

Als klinische Symptome einer akuten Inflammation wurden zum Einen der akute Thoraxschmerz und zum Anderen eine Troponinerhöhung gewertet.

In der vorliegenden Studie beträgt der T2-Ödem-Ratio-Mittelwert für Patienten mit einer Troponin-Erhöhung 1,7 ± 0,43 während Patienten ohne eine Troponin-Erhöhung lediglich eine T2-Ödem-Ratio von 1,5 ± 0,49 aufgewiesen haben. Allerdings war dieser Unterschied bei nur 11 troponinpositiven Patienten im Kollektiv nicht signifikant. Patienten, die wegen eines akuten Thoraxschmerzes untersucht wurden, hatten eine T2-Ödem-Ratio von 1,8 ± 0,5, die im Trend höher lag, als bei Patienten, die keine akuten Thoraxschmerzen hatten (1,5 ± 0,47, p = 0,09).

In der Gruppe mit Myozytenschädigung gemessen anhand der Troponin-Erhöhung oder mit akuten Thoraxschmerzen lagen die Werte insgesamt höher als im übrigen Kollektiv. Im Gegensatz dazu konnten bei Patienten mit Symptomen einer chronischen Herzbelastung, wie chronischer Dyspnoe oder in einer NT-proBNP-Erhöhung, keine signifikant erhöhten T2-Ödem-Ratio-Werte nachgewiesen werden.

Die Werte der T2-Ödem-Ratio lagen dennoch niedriger als die in den Lake-Louise-Kriterien festgelegte Cut-off-Wert. Grund dafür könnte die Beteiligung der Skelettmuskulatur bei Systemerkrankungen sowie scannereigene Grenzwerte sein[4, 80]. Eine Möglichkeit der Quantifizierung stellt das T1- und T2- Mapping dar[106, 110]. Dabei werden absolute T1- und T2-Zeiten gemessen, um diffuse Myokardschäden zu ermitteln. Damit ist eine verbesserte Erkennung von myokardialem Ödem und Fibrose denkbar.

Das CMR ist durch die Kombination der MR-Parameter eine geeignete Methode dieses Gewebscharakteristika noninvasiv sichtbar und messbar zu machen[1, 27, 34, 92]. Aus prognostischer Sicht ergeben sich durch die Erfassung des globalen Ödems, welches durch Steigerung der myokardialen Dichte sekundär die Kontraktilität beeinträchtigt, Vorteile bei der frühzeitigen Detektion und Therapie einer linksventrikulären Dysfunktion und somit bei der Reduktion von Komplikationen der Myokarditis[71, 94].

4.1.2 Early-Gadolinium-Enhancement

Das frühe myokardiale Enhancement gibt eine erhöhte Signalintensität in der frühen Auswaschphase nach Kontrastmittelapplikation an und spiegelt die entzündungsbedingte Permeabilitätssteigerung und Hyperämie wider. Durch das kapilläre Leck kann das streng extrazelluläres Kontrastmittel im interstitiellen Raum akkumulieren. Dieser Vorgang wurde schon 1998 durch Friedrich et al. [26] beschrieben.

Im Verlauf der Myokarditis zeigt sich eine erhöhte EGE-Ratio in den ersten 28 Tagen der klinischen Symptomatik. Wagner et al. beschrieben eine signifikant erhöhte EGE-Ratio und T2-Ödem-Ratio in den ersten 2-14 Tagen nach Symptombeginn einer Virusmyokarditis, welche sich nach 3 bis 30 Monaten allmählich normalisiert haben[26, 111]. In anderen Studien[2, 27, 35, 70, 72] wurden Sensitiväten und Spezifitäten über eine große Varianz von 49-85% und 68-100% ermittelt[27]. Die Untersuchungen von Abdel-Aty et al.[2] ergaben eine EGE-Ratio von 4,5 ± 2,0 und konnten eine positive Korrelation der EGE mit der SLE-Aktivität anhand des klinischen Scores ECLAM nachweisen[2]. Eine signifikante Korrelation der kardialen Beteiligung mit der EGE-Ratio konnte von Abdel-Aty et al. nicht aufgezeigt werden. Grund dafür scheint die hohe Inzidenz der subklinischen Myokarditiden zu sein[2]. In Autopsiestudien konnte belegt werden, dass weniger als 10% der SLE-Patienten kardiale Symptome aufwiesen, jedoch bei 33% postmortem eine Myokarditis gsichert wurde[83]. Weitere Untersuchungen von Kollegenosepatienten, wie Skerodermie und anderen entzündlichen Systemerkrankungen, zeigten erhöhte EGE-Werte mit einer geringeren Sensitivität von 62% bei chronischen Entzündungen[34, 70, 72, 73].

In unserer Studie wurden signifikant erhöhte Werte des absoluten myokardialen Enhancements in der Patientengruppe mit Troponin-Erhöhung (0.51 ± 0.19) und akutem Thoraxschmerz (0.49 ± 0.19) ermittelt. Diese kann durch eine gesteigerte Kapillarpermeabilität im Rahmen einer akuten Myozytenschädigung erklärt werden. Die EGE-Ratio der Patienten mit Troponin-Erhöhung lag bei bei 4,5 ± 3,1. Im Vergleich zu den Patientengruppen mit Symptomen einer chronischen Myokardschädigung (Dyspnoe- und NT-proBNP) konnte eine erhöhte, jedoch keine signifikant erhöhte EGE-Ratio dokumentiert werden. Die Höhe der hier gemessenen EGE-Ratio ist vergleichbar mit den von Abdel Aty et al. publizierten Werten bei SLE-Patienten.

Ebenso wie für die T2-Ödem-Ratio gilt auch für die EGE-Ratio, dass die Werte bei erhöhter Kontrastmittelaufnahme des Skelettmuskels niedriger ausfallen, da sich eine falsch negative Normalwert-Ratio ergibt. Eine Skelettmuskelbeteiligung ist bei entzündlichen Systemerkrankungen häufig und kommt daher als eine wahrscheinliche Erklärung für die höheren absoluten EGE-Werte und die vergleichsweise hohen, jedoch nicht signifikant veränderten Werte der EGE-Ratio. Insgesamt weisen unsere Daten daraufhin, dass das EGE absolut und als Ratio helfen kann, akute inflammatorische Prozesse zu detektieren.

4.1.3 Late-Gadolinium-Enhancement

Zwei histopathologische Charakteristika der Myokarditis, die auch in den Dallas-Kriterien zugrundegelegt sind, sind die Nekrose und die Fibrose[5]. Es entsteht kollagenreiches extrazelluläres Narbengewebe, das zu Störungen der Ventrikelfunktion führen kann[58, 79]. In diesem fibrotischen Gewebe, das ein wesentlich höheres Verteilungsvolumen für gadoliniumhaltiges Kontrastmittel hat, kann das Kontrastmittel ca. 10-20 min nach seiner Gabe als sogenanntes Late-Gadolinium-Enhancement nachgewiesen werden[63]. Am Beispiel der Sklerodermie konnte eine Autopsiestudie die kardiale Beteiligung und fibrotischen Gewebsveränderungen[62] bei bis zu 80% der Patienten nachweisen[24]. Proliferative Vaskulopathien im Sinne einer Zunahme der Lamina intima und media können zu Lumeneinengung der kleinen und großen Arterien[32] führen und Mikrovasospasmen der Koronarien auslösen[25]. Die Studie von Naßenstein et al.[78] zeigte, dass fibrotische Veränderungen bei Sklerodermiepatienten vorwiegend intramural unter Aussparung des subendokardialen und subepikardialen Myokards in Form von fleckigem unscharf begrenztem LGE lokalisiert sind. Damit ließ sich eine myokardiale Fibrose bei Sklerodermie noninvasiv nachweisen[78].

Auch in Studien zu SLE zeigte sich ein LGE, das intramural und subepikardial im linken Ventrikel, dem Septum interventrikulare, in inferolateralen und selten in anteroseptalen Segmenten vorkommt sowie das Subendokardium ausspart[2, 93]. Ebenso konnte bei anderen entzündlichen Systemerkrankungen eine LGE nachgewiesen werden. [1, 4, 7, 48, 70, 73, 112]

Der Regenerationsprozess der Virusmyokarditis gleicht dem eines ischämischen Myokardinfarktes. Die Studien von Mahrholdt et al.[63] und Hunold et al.[44] zeigten die Bedeutung des LGE für die noninvasive Unterscheidung von ischämischen und nicht-ischämischen Veränderungen und somit die Gewebscharakterisierung sowie deren Ätiologie und Prognose. Ischämische Schäden lassen sich meist auf das Versorgungsgebiet einer Koronararterie zurückführen [34, 54] und sind im Gegensatz zur Myokarditis flächig subendokardial lokalisiert. Verschiedene Herzerkrankungen können mit einer Fibrose einhergehen[7]. Neben dem ischämischen Infarkt und der Myokarditis, konnte auch bei chronischer Herzinsuffizienz im Rahmen einer dilatativen Kardiomyopathie myokardiale Fibrosierung nachgewiesen werden[7]. Das LGE kann als MR-Parameter irreversible Gewebsschäden darstellen und aufgrund der Verteilungsstruktur Hinweis auf deren Ätiologie geben.

Ein weiterer Aspekt ist die Unterscheidung des Inflammationsalters. Während sich die T2-Ödem-Ratio und des EGE im Rahmen einer akuten oder subakuten Entzündung im Verlauf normalisieren, bleibt das LGE im abgeheilten oder chronischen Stadium bestehen[26, 62]. In einer Follow-up Studie erweißt sich das LGE als stärkster prognostischen MR-Parameter für die kardiale sowie für die Gesamtmortalität[33] und ist damit für Verlaufskontrollen geeignet[35].

In unserer durchgeführten Studie trat mit 71% das LGE signifikant häufiger bei Patienten mit akutem Thoraxschmerz auf und war tendentiell häufiger mit erhöhtem Troponin assoziert. Es zeigte sich eine fokale subepikardiale Anreicherung bei 21 von den 32 Patienten mit positiven LGE. Die restlichen 11 Patienten wiesen überwiegend ein intramurales LGE auf. Insgesamt konnten den einzelnen entzündlichen Systemerkrankungen keine spezifischen Verteilungsmuster zugeordnet werden.

Schlußfolgernd lässt sich daher mit Vorhandensein des LGE eine kardiale Beteiligung zeigen, jedoch nicht auf die Aktivität der Inflammation oder die Genese schließen.

Häufig stellt sich die Frage, ob das dokumentierte LGE primär mit der inflammatorischen Grunderkrankung assoziiert ist oder als sekundäre Folge des ventrikulären Remodellings bei Herzinsuffizienz bedingt ist. Aus unseren Ergebnissen lässt sich keine eindeutige Aussage ableiten. Zwar konnte das subepikardiale oder fokale LGE bei Patienten mit akutem Thoraxschmerz und positivem Troponin häufiger, aber nicht signifikant häufiger detektiert werden.

Die Darstellung von akuten und chronisch entzündungsbedingten Gewebsveränderung durch das LGE konnte ebenso in anderen Studien festgestellt werden[1, 34, 64]. Einige zeigten das Auftreten von fleckigen Anreicherungen bei Vaskulitis[48] und ein typisches intramurales Enhancement bei dilatativer Kardionmyopathie und Sklerodermie[108]. Außerdem konnte festgestellt werden, dass das Ausmaß des LGE mit der Schwere kardialer Ereignisse sowie der Dauer und Aggressivität der Grunderkrankung korreliert. [108] In der Studie von Allanore et al.[4] wurde der therapeutische Aspekt näher beleuchtet. Nach der Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Cyclophosphamid/Azathioprin reduzierte sich das EGE und LGE signifikant. Damit wird die Bedeutung der CMR für die Verlaufkontrolle und/oder die Dauer einer immunsuppressive Therapie deutlich.

Für das klinische Procedere kann man damit ableiten, dass der Nachweis von LGE zwar für strukturelle Veränderungen des Myokards spricht, die Aktivität und die

Behandlungsindikation jedoch nur in Zusammenschau mit den übrigen MR-Parametern gestellt werden kann.
Insbesondere, wenn das LGE ein subepikardiales oder fokales Muster hat und zusätzlich die T2-Ödem-Ratio und/oder EGE erhöht sein sollten, wäre eine immunsuppressive Therapie indiziert.

4.2 Diskussion der Methode

In dieser Studie wurde anhand klinischer Symptomatik die Wertigkeit der drei in der Myokarditis-Diagnostik etablierten MR-Parameter T2-Ödem-Ratio, EGE (-Ratio) und LGE bezüglich einer myokardialen Beteiligung bei systemischen Inflammationsprozessen untersucht.
Bislang werden zur Myokarditisdiagnostik vorallem das EKG, die Echokardiografie und Blutuntersuchungen eingesetzt.
In der noninvasiven kardialen Diagnostik ist die Echokardiographie leicht verfügbar, kostengünstig, strahlenfrei und dient der Beurteilung der systolischen und diastolischen Pumpfunktion, Wandbewegungsstörungen, eines myokardiales Ödems durch Wanddickenmessung und dem Vorhandensein eines Perikardergusses[35].
Inflammatorische Veränderungen des Myokards können zu einer dialtativen Kardiomyopathie mit Wandbewegungsstörungen führen und das Auftreten kardialer Arrhythmien begünstigen. Eine unauffällige Echokardiographie reicht daher nicht zum Ausschluss einer kardialen Beteiligung aus. [21, 67]
Weitere Möglichkeiten der Bildgebung stellen nuklearmedizinscher Verfahren wie z.B. die 110-Indium-Antimyosinkörper und 67-Gallium-Szintigraphie dar. Beide Verfahren sind durch die Strahlenbelastung, geringe Spezifität und Auflösung sowie die begrenzte Verfügbarkeit der Substanzen eingeschränkt[18, 27].
Bislang galt die Endomyokardbiospie (EMB) als Goldstandard für die Myokarditisdiagnostik. Die Invasivität mit der Gefahr von Klappenverletzungen, Perikardtamponade und Ventrikelperforation, sowie das Risiko des "sampling errors" bei nur 5 Biopsien limitieren die EMB, sodass in den aktuellen Leitlinien die Durchführung der EMB nur noch für Patienten mit Herzinsuffizienz empfohlen wird. In Autopsiestudien konnte gezeigt werden, dass mindestens 17 Biopsie für eine ausreichende Spezifität notwendig sind. [14, 15, 73, 115]

Anhand der aktuellen Studienlage nimmt die Wertigkeit der CMR seit der 1980er Jahre zu und scheint das ideale Verfahren zu sein, um die diagnostische Lücke bei Myokarditisverdacht zu schließen[27]. Die CMR hat gegenüber anderen Verfahren den Vorteil, dass entzündliche Gewebsveränderungen wie Ödem, Hyperämie und Nekrose/Fibrose nachgewiesen werden können. Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung bestehen nur wenige. Die Verträglichkeit des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels ist höher als die von jodhaltigem Kontrastmittel[87, 95]. Die Nebenwirkungsrate für Gd-DPTA und Gd-DOTA wird mit 1-2,5% angegeben und liegt damit um das 2-3-fache niedriger als herkömmliche Röntgenkontrastmittel.

Die CMR ist einzigartig in ihrer Aussagekraft über Veränderungen der Weichteilgewebe[71]. Im Gegensatz zur Echokardiographie ist nicht nur eine qualitative Differenzierung der morphologischen Veränderungen möglich, sondern auch ein zeitlicher Verlauf zu beobachten. Auf dieser Basis können Entzündungsstadien differenziert werden. Die T2-Ödem-Ratio kann ein Weichteilödem im Rahmen der Inflammation detektieren. Durch die T1-gewichteten Sequenzen kann ein kapilläres Leck mit dem frühen Austritt des Kontrastmittels als Aktivitätsmerkmal dargestellt werden. Eine verspätete Anreicherung detektiert fibrotisches oder nekrotisches Gewebe. Eine Stadieneinteilung, von akut bis abgeheilt, wäre mit einer histopathologischen Biopsie möglich, jedoch kann dabei keine Aussage über ein mögliches myokardiales Ödem getroffen werden. Sodass die CMR im Vegleich risikoärmer ist und Informationen zur Gewebsfunktion liefert. Die erhobenen Ergebnisse unserer Studie stimmen mit der allgmeinen Studienlage überein und belegen den Stellenwert der CMR als Ersatzverfahren oder/und Ergänzung der EMB[62].

Da Patienten mit entzündlichen Systemerkrankungen bislang unterdiagnostiziert sind und im Verlauf der Erkrankungen häufiger subklinische Verläufe der Herzbeteiligung[30, 31] auftreten, besteht die Gefahr, dass primäre und sekundäre Komplikationen mit möglichem Herztod zu spät erkannt werden. Durch eine frühzeitige Therapie z.B. mit Kortikosteroiden kann die Prognose verbessert werden[4].

Eine wichtige Frage, die sich im Laufe des Behandlungspfades von Patienten mit kardialer Beteiligung einer systemischen Inflammation stellt, ist, ob eine akute oder chronische Entzündung vorliegt. Davon hängt häufig die Therapieindikation ab. Diesbezüglich konnten wir zeigen, dass insbesondere die EGE gut geeignet ist, diese Differenzierung vorzunehmen. Das LGE kann ein Remodelling des Myokards darstellen. Allerdings konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des

Verteilungsmusters des LGE nachgewiesen werden. Insgesamt trat das LGE bei Patienten mit akutem Phänotyp häufiger auf. Zusammenfassend konnten die Ergebnisse zeigen, dass die CMR eine geeignete Methode ist, um noninvasiv den Verdacht einer Herzbeteiligung bei einer Exazerbation der Grunderkrankung abzuklären und die Entscheidung für oder gegen eine immunsuppressive Therapie zu unterstützen.

4.3 Limitation der Studie

In unsere durchgeführten Studie zeigte sich ein signifikanter Zusammmenhang von Auftreten von akutem Thoraxschmerz und Troponin-Anstieg mit einer Erhöhung des EGEs, sowie dem Nachweis von LGE als Hinweis auf eine Herzbeteiligung bei entzündlichen Systemerkrankungen.

Die verwendeten Daten stammen aus einem konsekutiv angelegten Datenpool und wurden retrospektiv verarbeitet. Somit besteht das Patientenkollektiv ausschließlich aus Patienten mit klinischem Myokarditisverdacht. Eine Kontrollgruppe aus gesunden Probanden konnte aufgrund der retrospektiven Datenauswertung nicht eingeschlossen werden. Die Kollektivegröße von 67 Patienten ist im Vergleich zu anderen Studien größer [2,4,73].

In Ermangelung eines Referenzstandards für Kollagenosen und andere Systemerkrankungen, wie die Endomyokardbiopsie mit histopathologischer Untersuchung, führten wir eine Korrenlation der MR-Parameter mit dem Vorkommen von klinischen Symptomen und Laborparametern durch. Dies scheint gerechtfertigt, da die Endomyokardbiopsie mit dem Sampling Error Limitationen aufweist. Autopsiestudien zeigten, dass mindestens 17 Biopsie für eine ausreichende Sensitivität und Spezifität notwendig sind. Diese Durchführung würde das Risiko von traumatischen Herzverletzungen erhöhen und wäre bei chronischen oder rezidivierenden Veräufen nicht möglich. [6, 13, 102] Eine EMB sollte nicht bei geringem Myokarditisverdacht ohne das Vorliegen von Herzinsuffizienz oder als Verlaufskontrolle durchgeführt werden, da die oben genannten Risiken bestehen. Diese Studie zeigt jedoch die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen im Bereich der entzündlichen Systemerkrankungen und rechtfertigt folgende Studien mit einer „gesunden Kontrollgruppe".

Die Auswertung der erhobenen Daten wurde durch zwei unabhängige, erfahrene Mitarbeiter vorgenommen. Eine subjektive Beurteilung kann jedoch nicht vollkommen ausgeschlossen werden.

Bei Herzbeteiligung infolge einer systemischen Inflammation ist im Gegensatz zur viralen Myokarditis wesentlich häufiger mit einer Beteiligung der Skelettmuskulatur zu rechnen. Die Werte der T2-Ödem- und die EGE-Ratio sind daher möglicherweise niedriger als bei viralen Myokarditiden. Im Rahmen des SLE kann in bis zu 10 % eine Assoziation der Skelettmuskulatur auftreten[8]. In unserem Patientenkollektiv wurden unter anderem Patienten mit SLE, Sharp-Syndrom, Polymyositis und Dermatomyositis eingeschlossen. Um mögliche Fehler durch Skelettmuskelbeteiligung zu vermindern wurde in diesem Studienaufbau das relative Enhancement berechnet und der absolute Signalanstieg der EGE erfasst.

Die Fallzahlen der Studien mit Patienten entzündlicher Systemerkrankungen sind begrenzt und erschweren die Ermittlung valider Ergebnisse von CMR-Studien bei Myokarditisverdacht. Aus diesem Grund wurden Kollagenosen, Vaskulitiden und andere Systemische Entzündungen mit gleichen Epiphänomenen in einem Patientenkollektiv zusammengefasst. Um die Aussagekraft weiter zu steigern wäre eine Multi-Center-Studie empfehlenswert, in der nach einheitlichem Protokoll die oben genannte Patientengruppe untersucht wird. Anschließend könnte mit einem Kurz- und Langzeitfollow up der Krankheitsverlauf, die Entwicklung von Folgeschäden und die Häufigkeit von stummen Myokarditiden untersucht werden, ohne Nebenwirkungen wie Strahlenexpostion und Interventionskomplikationen der EMB in Kauf zu nehmen. In unserer Studie waren aufgrund des retrospektiven Studienaufbaus keine Follow up-Untersuchungen möglich.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass eine Kombination von MR-Parametern die Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von myokarditistypischen Gewebsverändungen erhöht werden kann[1, 34, 35, 60]. Friedrich et al. und andere Studien empfehlen, dass für die Diagnose einer Virusmyokarditis mindestens zwei der drei MR-Parameter positiv sein sollten (T2-Ödem-Ratio, erhöhtes EGE und mindestens ein fokales nicht-ischämisches LGE)[1, 27, 34, 92]. Mit dem Vorhandensein bzw. Fehlen von

positiven MR-Parametern lassen sich entzündliche Aktivitäten und myokardiale Schäden mit einer Genauigkeit von ca. 78% nachweisen[27].

Die vorliegende Studie untersuchte die drei oben genannten Parameter im Bezug auf myokardialer Inflammation im Rahmen systemischer Entzündungsprozesse. Anhand von klinischen Symptomen und Laborparametern konnte das Patientenkollektiv in zwei Gruppen mit akutem und chronischem Phänotyp einer kardialen Beteiligung eingeteilt werden.

Es scheint gerechtfertigt, aufgrund dieser Ergebnisse T2-Ödem-Ratio und EGE als Indikatoren für akute Myokarditiden anzunehmen. Das LGE kann bei akuten und chronischen Entzündungsstadien auftreten. Häufig findet sich im akuten Stadium ein fleckiges und subepikardiales LGE. Ein spezifisches Verteilungsmuster, das eine Abgrenzung zwischen akut und chronisch erlaubt, ließ sich hier nicht nachweisen.

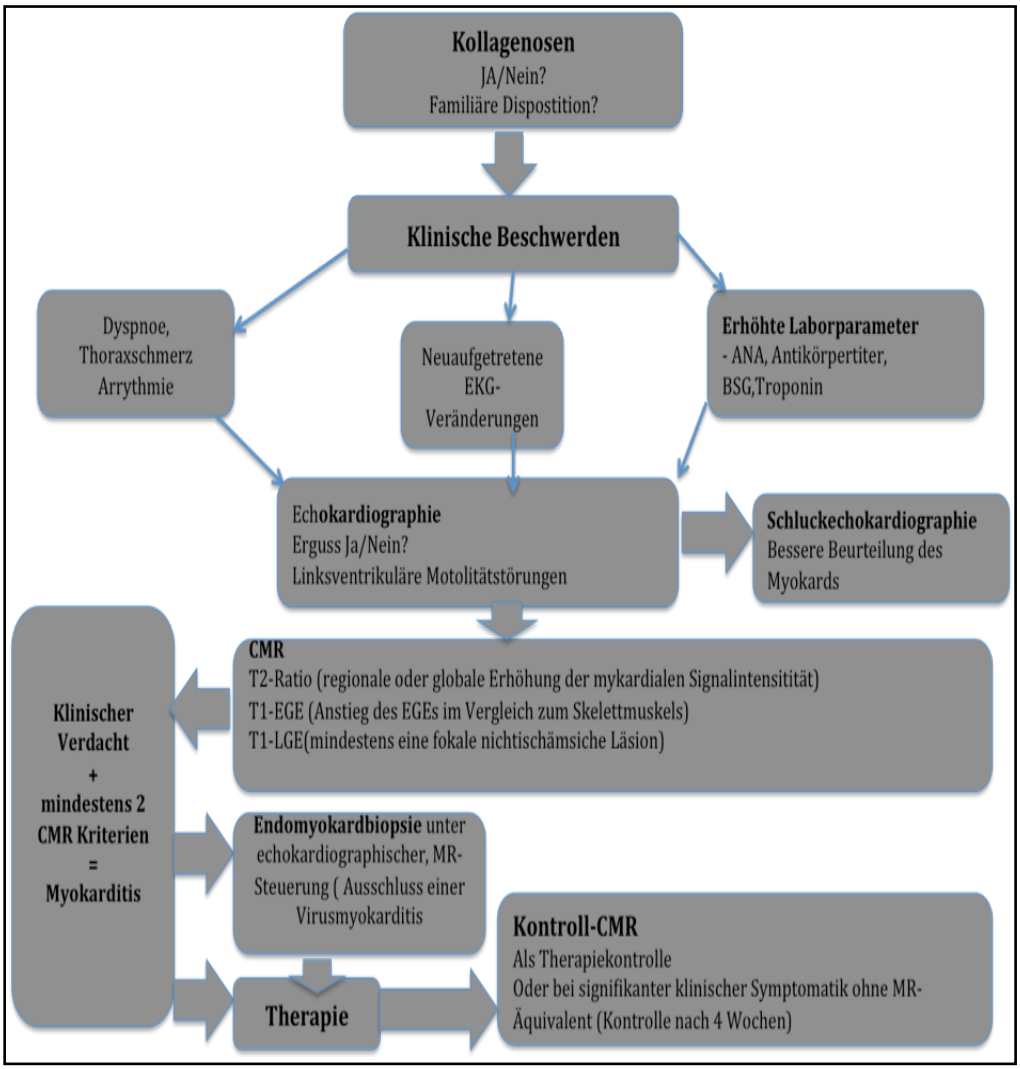
Die erzielten Ergebnisse erlauben Überlegungen zu therapeutische Maßnahmen. Wenn bei Patienten in der CMR ein positives LGE, EGE und T2-Ödem-Ratio nachzuweisen ist, liegt sehr wahrscheinlich eine akute Myokarditis vor, bei der eine immunsuppressive Therapie gerechtfertigt ist[27]. Wird im CMR ein positives EGE und eine erhöhte T2-Ödem-Ratio festgestellt, ohne gleichzeitiges Auftreten von LGE, kann von einer akuten kardialen Beteiligung ausgegangen werden. In einer Studie von Lurz et al. wurde eine mittlere Sensitivität von ca. 86% und eine Spezifität von ca. 75% für die Diagnose einer Myokarditis beschrieben, wenn mindestens zwei von drei MR-Parametern erhöht sind[60]. Empfehlenswert ist zusätzlich die Einbeziehung der LV-Funktion, dem Vorkommen eines Perikardergusses, der klinischen Symptomatik und der Laborparameter, da die beiden obengenannten MR-Parameter artefaktanfälliger sind als das LGE. Tritt das LGE allein, ohne das Vorkommen von EGE und T2-Ödem-Ratio auf, kann nicht sicher von einer akuten kardialen Beteiligung ausgegangen werden, insbesondere wenn ein intramyokardiales, septales LGE (midwall sign) nachzuweisen ist. Weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen wären in diesem Fall von den Laborparameter der spezifischen Krankheitsaktivität abhängig und bei einer verminderter LV-Funktion eine myokardiale Biopsie zu erwägen.

Mit neueren Sequenzen zur parametrischen Messung der T1- und T2-Zeiten (Mapping Verfahren) könnten die Sensitivität und Spezifität einer akuten myokardialen Beteiligung in Zukunft möglicherweise noch verbessert werden[22, 23, 79].

Etwaige Folgen der Myokarditis können Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Schenkelblöcke und plötzlicher Herztod darstellen. Durch frühzeitige Diagnostik und

Diagnosestellung mittels CMR könnte die zeitnahe Therapieeinleitung mit hochdosierter Steriodgabe die Krankheitsprognose positiv beeinflussen und oben genannte frühe und/ oder Spätfolgen reduziert werden[73]. Auch asymptomatische und atypische Myokarditiden könnten bei positivem CMR-Befund therapiert, Folgeschäden vermieden bzw. vermindert und der Therapieverlauf kontrolliert werden. Wichtig wären weiterführende Outcome-Studien dieser Parameter durchzuführen, um nicht nur eine sichere Diagnose stellen zu können, sondern auch die Prognose und das individuelle Risiko der Patienten beurteilen zu können.

4.5 Schematischer Ablauf für die Diagnosestellung



(modifiziert nach[27])

5 Zusammenfassung

5.1 Hintergrund

Entzündliche Sytemerkrankungen sind eine Gruppe von Autoimmunerkrankungen, bei denen es zu einem inflammatorischem Befall des Bindegewebes und der Blutgefäße kommen kann. In bis zu 60% der Fälle findet sich eine kardiale Beteiligung. Häufig treten dabei Peri- und Myokarditiden und seltener eine Vaskulitis der Koronararterien oder eine Endokarditis auf. Eine der gefürchtesten Folgen ist der plötzliche Herztod.
Klinisch äußert sich eine Myokarditis durch eine unspezifische Symptomatik, wie Thoraxschmerz, Dyspnoe, Rhytmusstörungen oder einen allgemeinen Leistungsknick. Der Verlauf ist variabel, akute und chronische Verläufe mit schwerer Herzinsuffizienz sind möglich. Die Pathophysiologie der Herzbeteiligung ist durch Ablagerung von Immunkomplexen und Infiltration von mikrovaskulären Strukturen gekennzeichnet. Die inflammationsbedingte Schrankenstörung bewirkt ein kapilläres Leck und verursacht ein interstielles Ödem. Nach Ablauf der Entzündung findet sich häufig eine Fibrosierung des Myokards als Folge von irreversiblen Myokardschäden. Diese Gewebsveränderungen lassen sich im CMR durch eine Änderung der T2-Ödem-Ratio (T2-ER), des relativen Early-Gd-Enhancements (EGEr) und dem Late-Gd-Enhancements (LGE) darstellen. Diese Studie untersuchte den Nutzen der verschiedenen MR-Parameter als diagnostisches Verfahren bei der Frage nach myokardialer Beteiligung der entzündlichen Systemerkrankung anhand eines phänomenologischen Ansatzes.

5.2 Methodik

Eingschlossen wurden 67 Patienten konsekutive Patienten mit einer bekannten entzündlichen Systemerkrankung, die mit akutem Verdacht auf eine myokardiale Beteiligung eine CMR-Untersuchung erhielten. Es traten Symptome auf wie Dyspnoe, Thoraxschmerz oder Arrhythmie auf ohne, dass eine ischämische Genese, z.B. infolge von KHK vorlag. Die Patienten wurden nach dem positiven oder negativen Vorkommen der Charakteristika in jeweils zwei Gruppen eingeteilt : Troponin-, NT-proBNP-Erhöhung, Dyspnoe und akuter Thoraxschmerz. Die T2-Ödem-Ratio wurde aus T2-TIRM Kurzachsenschnitten als Verhältnis der Myokard- und Skelettmuskelsignalintensität berechnet. Aus axialen T1w-TSE Sequenzen vor und unmittelbar nach KM-Gabe wurde das EGE absolut für das Myokard und als Ratio

berechnet. In IR-Flash-GRE Sequenzen wurde 10 bis 15 Minuten nach der KM-Gabe das Auftreten von LGE und das Muster dieser Veränderungen bestimmt.

5.3 Ergebnisse

Folgende Ergebnisse wurden ermittelt : Die T2-Ödem-Ratio zeichnete sich durch einen deutlichen, jedoch nur im Trend erhöhten Anstieg beim Vorliegen von akutem Thoraxschmerz aus. Ebenso war die T2-Ödem-Ratio höher bei Troponin-positiven Patienten. Hier erreicht der Unterschied allerdings nicht das Signifikanzniveau. Das absolute EGE zeigte signifikant erhöhte Werte bei Patienten mit akutem Thoraxschmerz und Troponin-Werterhöhung. Im Gegensatz dazu konnte beim Auftreten von chronischer Herzinsuffizienzsymptomatik, wie Dyspnoe oder elevierten NT-proBNP-Spiegeln, keine Assoziation mit EGE gezeigt werden. Das LGE konnte bei Patienten mit akuten Myokardschädigungen und bei Patienten mit chronischen Symptomen wie Dyspnoe und Herzinsuffizienzzeichen nachgewiesen werden. Bei Patienten mit positivem Troponin und akutem Thoraxschmerz war das LGE häufiger anzutreffen als bei Patienten mit chronischen Beschwerden. Das Verteilungsmuster des LGE unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

5.4 Schlußfolgerung

Um die Wertigkeit der einzelnen MR-Parameter zur Diagnostik der myokardialen Beteiligung (T2-Ödem-Ratio, EGE und LGE) im Rahmen systemischer Inflammationserkrankung zu untersuchen, wurden die Patienten anhand klinischer Parameter (akuter Thoraxschmerz, Dyspnoe) und Laborparametern (Troponin , Nt-pro-BNP, CRP) in Patienten mit dem Phänotyp einer akuten Herzbeteiligung und solchen einer chronischen Herzinsuffizienz eingeteilt. Dabei zeigte sich, dass die T2-Ödem-Ratio und das EGE bei Patienten mit akuter Symptomatik (akuter Thoraxschmerz, Troponinerhöhung) deutlich erhöht waren, während dies bei Patienten mit Zeichen der Herzinsuffizienz nicht der Fall war. LGE trat in beiden Patientengruppen auf, allerdings signifikant häufiger bei Patienten mit Zeichen der akuten Herzbeteiligung.
Daraus lässt sich folgern, dass die T2-Ödem-Ratio und EGE als Hinweis für akute myokardiale Beteiligung gewertet werden können, während das LGE in unserer Untersuchung zwar die kardiale Beteiligung, nicht aber die Aktivität der Inflammation anzeigt.

6 Summary

6.1 Background

Systemic Inflammatory Diseases encompass a group of different etiologies among them different forms of vasculitis and connective tissue disease. Myocardial involvement can be present in all types of connective tissue deseases and occurs most frequently in SLE and Systemic Sclerosis. Clinical symptomes of myocardial involvement may be chest pain, dysnpoea or arrythmia. The natural history of myocardial involvement varies, chronic heart failure may be the end stage of the process. Immune complex deposition and mononuclear infiltration of the micravasulature lead to capillary leakage, edema und later necrosis and fibrosis of the myocardium. These tissue alterations can be shown by CMR in T2-Edema-Ratio, Early-Gadolinium-Enhancement (EGE) and Late-Gadolinium-Enhancement (LGE). This study examines the value of the three different techniques in differentiating acute from chronic myocardial involvement.

6.2 Methods

67 consecutive patients, who were referred from the departement of rheumatology for suspected cardiac involvement, were included in this retrospective analysis. For each patient the leading symptom of referral (dyspnoea, chest pain, arrhythmia or conductance disorders) was recorded. Labaratory test results were extracted from the data base, the highest values of troponin I, NT-proBNP and CRP of the corresponding episode were evaluated.

T2 measurement were performed using inversion recovery (IR) turbo spin echo (TSE) sequences in three short axis orientations. T1 measurements were aquired in the identical orientations pre and post contrast injection of 0.2mmol Gd-DTPA/kg. After contouring of endo- and epicardial borders ER was calculated as ratio of mean myocardial signal and skeletal reference signal. EGE was computed as ratio of the absolute enhancement of myocardium and skleletal muscle. LGE was considered either present or absent 10 to 15 minutes post contrast after optimization of T1.

Patients were stratified according to their clinical presentation and laboratory test results. MR parameters were dichotomously compared between the clinical strata.

6.3 Results

There was a trend to higher T2-Edema Ratios in patients presenting with acute chest pain, it was similarly elevated in troponin positive patients albeit not significantly so. The absolute myocardial early enhancement was significantly higher in chest pain and troponin positive patients.

Patients with chronic dyspnea and heart failure with elevated nt-pro-BNP levels did not differe with respect to neither T2 edema ratio nor Early Enhancement. Late Gadlinium Enhancement was present in both acute and chronic patients, however it occured more frequently among chest pain patients and troponin positive patients.

6.4 Clinical implication

The data show, that all three diagnostic criteria perform well in the setting of SID and suggest, the EGE and ER are probably associated with acute myocardial inflammation while LGE indicates both acute and chronic involvement of SID. The date justified more further studies correlating SID with myocardial biopsy or a follow-up study.

7 Abkürzungsverzeichnis

ANA	antinuklearen Autoantikörper
ANOVA	**an**alysis **o**f **va**riance
Anti-Sm-AK	Antikörper gegen zytoplasmatische Ribonukleoproteine
Anti-Ro=SSA	Antikörper gegen zytoplasmatische Antigene
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD3	Cluster of differentiation 3
CMR	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
CRP	C-reaktives Protein
CK	Creatinin-Kinase
dsDNA-AK	Antikörper gegen die doppelsträngige DNA
DTPA	Diäthylen-Triamin-Penta-Essigsäure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EGE	Early Gadolinium Enhancement
EMB	Endomyokardbiopsie
ENA	Extrahierbare nukleäre Antigene
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	endsystolisches Volumen
FOV	Field of View- Sichtfeld
Gd	Gadolinium
gRE	global relative Enhancement
GRE	Gradientenecho-Sequenz
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
Ggfs.	gegebenenfalls
HF	Hochfrequenzimpuls
HLA	Human Leukocyte Antigen
IR	Inversion recovery

KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LGE	Late Gadolinium Enhancement
MHC-II	Haupthistokompatibilitätskomplex Klasse II
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natrium-Chlorid
NT-proBNP	N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
PPV	positiv prädiktiver Wert
EGEr	relatives Early Gadolinium Enhancement
ROI	Region von Interesse
RR	RR-Intervall-Abstand zwischen zwei R-Zacken im EKG
Sens	Sensitivität
SE-Sequenz	Spin-Echo-Sequenz
SI	Signalintensität
SM	Skelettmuskel
Spec	Spezifität
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SPSS	Statistische Analysesoftware
SSFP	Steady-State-Free-Precession sequences
SS-A, SS-B-AK	Sjögren-Syndrom-A/B-Antikörper
STIR	Short-triple-inversion-recovery
SV	Schlagvolumen
SZ	Schichtdicke
T2-ER	T2-Ödem-Ratio
TSE	Turbo Spin Echo
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
Vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 Wasserstoffproton erzeugt durch Eigenrotation ein Magnetfeld 7
Abbildung 1-2 Der 180º-Impuls sorgt dafür, dass die dephasierten Magnetisierungsvektoren wieder zusammenlaufen und ein Spin-Echo-Signal erzeugen. Nachdem das Signal durch Magnetfeldinhomogenität verschwindet (T2-Effekt), erreicht es zum Zeitpunkt des Spin-Echo (TE) ein Maximum [76].....8
Abbildung 1-3 LGE in der kurzen Achse.....16
Abbildung 2-1 vertikaler Langachsenschnitt[51].....31
Abbildung 2-2 horizontaler Langachsenschnitt[51].....31
Abbildung 2-3 Kurzachsenschnitt[51] 32
Abbildung 2-4 Drei-Kammerblick[51] 32
Abbildung 2-5 Zwei-Kammerblick[51] 33
Abbildung 2-6 Vier-Kammerblick[51] 33
Abbildung 2-7 16-Segment-Modell der American Heart Association (AHA)[11].....34
Abbildung 2-8 Volumetrie und Ejektionsfraktion, endiastolisches Volumen (EDV), linker (LV) und rechter Ventrikel (RV)[51] 35
Abbildung 2-9 T2-gewichteter Kurzachsenschnitt auf mittventrikulärer Ebene[51].....36
Abbildung 2-10 EGE Vor [A] und wenige Sekunden bis Minuten nach [B] KM-Applikation[51] 38
Abbildung 2-11 Vor[A] und Late-Gadolinium-Enhancement [B] ca.10 Minuten nach KM-Applikation[51] 39
Abbildung 2-12 Schnittflächen im CAAS MRV Programm. Schnittpunkte mit den Bildern der langen Achsen für die räumliche Orientierung. Die rote Kontur zeigt die Endokardgrenze, die blaue Kontur die Epikardgrenze.....40
Abbildung 2-13 mittventrilulärer Kurzachsenschnitt mit eingezeichneter Region of Interest des Myokards (rote Linie- Endokard; grüne Linie-Epikard) und Skelettmuskels (Gelbe Linie); LV linker Ventrikel[51] 41
Abbildung 3-1 Verteilung der Systemerkrankungen 44

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1 Nebenwirkung von Gadolinium-DTPA, zusammengestellt von Reimer et al.[87] nach Ergebnissen der „Postmarekting surveillance“ nach mehr als 20 Mio.Gaben von Gd-DTPA traten 8591 Nebenwirkungen auf [45, 87] 11

Tabelle 1-2 Kriterien des American Rheumatism Association 18

Tabelle 1-3 Dallas-Kriterien [19, 65] 25

Tabelle 2-1 Technische Daten zu den Sequenzen 30

Tabelle 3-1 Patientencharakteristika 45

10 Literaturverzeichnis

1. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, Bock P, Dietz R, Friedrich MG, Schulz-Menger J (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: 1815-1822
2. Abdel-Aty H, Siegle N, Natusch A, Gromnica-Ihle E, Wassmuth R, Dietz R, Schulz-Menger J (2008) Myocardial tissue characterization in systemic lupus erythematosus: value of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance approach. Lupus 17: 561-567
3. Alfakih K, Reid S, Jones T, Sivananthan M (2004) Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging. European radiology 14: 1813-1822
4. Allanore Y, Vignaux O, Arnaud L, Puechal X, Pavy S, Duboc D, Legmann P, Kahan A (2006) Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related myocarditis evaluated by magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis 65: 249-252
5. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Jr., Olsen EG, Schoen FJ (1987) Myocarditis. A histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol 1: 3-14
6. Billingham M (1987) Acute myocarditis: a diagnostic dilemma. Br Heart J 58: 6-8
7. Bohl S, Wassmuth R, Abdel-Aty H, Rudolph A, Messroghli D, Dietz R, Schulz-Menger J (2008) Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging reveals typical patterns of myocardial injury in patients with various forms of non-ischemic heart disease. Int J Cardiovasc Imaging 24: 597-607
8. Borenstein DG, Fye WB, Arnett FC, Stevens MB (1978) The myocarditis of systemic lupus erythematosus: association with myositis. Ann Intern Med 89: 619-624
9. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA (2007) Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. AJR Am J Roentgenol 188: 586-592
10. C. Specker MS Diagnotische Kriterien Systemischer, Lupus erythematodes.
11. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS (2002) Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation 105: 539-542
12. Chalil S, Foley PW, Muyhaldeen SA, Patel KC, Yousef ZR, Smith RE, Frenneaux MP, Leyva F (2007) Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. Europace 9: 1031-1037
13. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM (1989) Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. Journal of the American College of Cardiology 14: 915-920
14. 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. Circulation 116: 2216-2233
15. Cooper LT, Jr. (2009) Myocarditis. The New England journal of medicine 360: 1526-1538
16. Daram SR, Cortese CM, Bastani B (2005) Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: report of a new case with literature review. Am J Kidney Dis 46: 754-759
17. De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, Chimenti C, Belloni E, Mellone R, Canu T, Perseghin G, Gaudio C, Maseri A, Frustaci A, Del Maschio A (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: 1649-1654
18. Dec GW, Palacios I, Yasuda T, Fallon JT, Khaw BA, Strauss HW, Haber E (1990) Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis. Journal of the American College of Cardiology 16: 97-104
19. Dettmeyer R, Strehler M, Winkelmann S, Madea B (2006) Myokarditis. 138-142
20. Eitel I, Friedrich MG T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease. J Cardiovasc Magn Reson 13: 13
21. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM (2000) Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. Journal of the American College of Cardiology 36: 227-232
22. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, Friedrich MG, Robson MD, Neubauer S Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 14: 42
23. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, Holloway C, Choudhury RP, Kardos A, Robson MD, Friedrich MG, Neubauer S T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. JACC Cardiovasc Imaging 6: 1048-1058
24. Ferri C, Di Bello V, Martini A, Giorgi D, Storino FA, Bianchi M, Bertini A, Paterni M, Giusti C, Pasero G (1998) Heart involvement in systemic sclerosis: an ultrasonic tissue characterisation study. Ann Rheum Dis 57: 296-302
25. Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, Orie JE, Bernstein RL, Kiernan JM, Medsger TA, Jr. (1990) A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). J Rheumatol 17: 656-662
26. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R (1998) Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. Circulation 97: 1802-1809
27. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P (2009) Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. Journal of the American College of Cardiology 53: 1475-1487
28. Gagliardi MG, Polletta B, Di Renzi P (1999) MRI for the diagnosis and follow-up of myocarditis. Circulation 99: 458-459

29. Gibson SE, Farver CF, Prayson RA (2006) Multiorgan involvement in nephrogenic fibrosing dermopathy: an autopsy case and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 130: 209-212
30. Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Sanchez L, Rosas E, Suarez-Almazor M, Cardona-Munoz C, Ramos-Remus C (1996) Cardiac manifestations in dermato-polymyositis. Clin Exp Rheumatol 14: 373-379
31. Gottdiener JS, Sherber HS, Hawley RJ, Engel WK (1978) Cardiac manifestations in polymyositis. Am J Cardiol 41: 1141-1149
32. Granier F, Vayssairat M, Priollet P, Housset E (1986) Nailfold capillary microscopy in mixed connective tissue disease. Comparison with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism 29: 189-195
33. Grun S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, Kispert EM, Hill S, Ong P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H (2012) Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. Journal of the American College of Cardiology 59: 1604-1615
34. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, Bertram H, Denecke T, Felix R, Noutsias M, Schultheiss HP, Kuhl U (2008) Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. Radiology 246: 401-409
35. Gutberlet M, Lucke C, Krieghoff C, Hildebrand L, Lurz P, Steiner J, Adam J, Eitel I, Thiele H, Grotthoff M, Lehmkuhl L (2013) [MRI for myocarditis]. Radiologe 53: 30-37
36. Harrison TR, Isselbacher KJ, Schmailzl KJG (1995) Harrisons Innere Medizin, 13. Aufl., dt. Ausg. edn. McGraw-Hill Libri Italia, Milano <etc.>
37. Hashemi RHl B (1997) MIR the basics. LW&W, New York
38. Haustein UF (2005) [MCTD--mixed connective tissue disease]. J Dtsch Dermatol Ges 3: 97-104
39. Herold G (2007) Innere Medizin eine vorlesungsorientierte Darstellung 2007. G. Herold, Köln
40. Hochberg MC (1997) Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism 40: 1725
41. Hombach V (2005) Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie : Grundlagen, Technik, klinische Anwendung. Stuttgart : Schattauer
42. Horstick G, Heimann A, Gotze O, Hafner G, Berg O, Bohmer P, Becker P, Darius H, Rupprecht HJ, Loos M, Bhakdi S, Meyer J, Kempski O (1997) Intracoronary application of C1 esterase inhibitor improves cardiac function and reduces myocardial necrosis in an experimental model of ischemia and reperfusion. Circulation 95: 701-708
43. Horstick G, Petersen SE, Voigtländer T, Mohrs OK, Schreiber WG (2004) Kardio-MRT. iv36-iv47
44. Hunold P, Schlosser T, Vogt FM, Eggebrecht H, Schmermund A, Bruder O, Schuler WO, Barkhausen J (2005) Myocardial late enhancement in contrast-enhanced cardiac MRI: distinction between infarction scar and non-infarction-related disease. AJR Am J Roentgenol 184: 1420-1426
45. Jopp HA, Königstein (2009) Wie sicher sind Gadolinium-haltige Kontrastmittel? Auftaktveranstaltung der Reihe ?Tones in Radiology? Der Radiologe 49: 344-347

46. Kahan A, Allanore Y (2006) Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) 45 Suppl 4: iv14-17
47. Kaltenbach M (2000) Kardiologie kompakt. Steinkopff, Darmstadt
48. Kane GC, Keogh KA (2009) Involvement of the heart by small and medium vessel vasculitis. Curr Opin Rheumatol 21: 29-34
49. Kauffmann GW (2006) Radiologie Fragen und Antworten, 3., völlig überarb. Aufl. edn. Elsevier Urban & Fischer, München
50. Kellman P, Aletras AH, Mancini C, McVeigh ER, Arai AE (2007) T2-prepared SSFP improves diagnostic confidence in edema imaging in acute myocardial infarction compared to turbo spin echo. Magn Reson Med 57: 891-897
51. Kerckhoff-Klinik
52. Kerr LD, Spiera H (1993) Myocarditis as a complication in scleroderma patients with myositis. Clin Cardiol 16: 895-899
53. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM (1999) Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. Circulation 100: 1992-2002
54. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM (2000) The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. The New England journal of medicine 343: 1445-1453
55. Kishimoto C, Hiraoka Y (1994) Clinical and experimental studies in myocarditis. Current opinion in cardiology 9: 349-356
56. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E (2008) Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. J Cardiovasc Magn Reson 10: 35
57. Laissy JP, Hyafil F, Feldman LJ, Juliard JM, Schouman-Claeys E, Steg PG, Faraggi M (2005) Differentiating acute myocardial infarction from myocarditis: diagnostic value of early- and delayed-perfusion cardiac MR imaging. Radiology 237: 75-82
58. Ling LH, Kistler PM, Ellims AH, Iles LM, Lee G, Hughes GL, Kalman JM, Kaye DM, Taylor AJ Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction. Journal of the American College of Cardiology 60: 2402-2408
59. Liu PP, Mason JW (2001) Advances in the understanding of myocarditis. Circulation 104: 1076-1082
60. Lurz P, Eitel I, Adam J, Steiner J, Grothoff M, Desch S, Fuernau G, de Waha S, Sareban M, Luecke C, Klingel K, Kandolf R, Schuler G, Gutberlet M, Thiele H (2012) Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. JACC Cardiovasc Imaging 5: 513-524
61. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U (2002) Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. European heart journal 23: 602-619
62. 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: 1250-1258

63. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ (2005) Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. European heart journal 26: 1461-1474
64. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock CT, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U (2006) Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. Circulation 114: 1581-1590
65. 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 25: 200-209
66. Maisch B, Pankuweit S, Karatolios K, Ristic AD (2006) Invasive techniques--from diagnosis to treatment. Rheumatology (Oxford) 45 Suppl 4: iv32-38
67. Mangin M, Mahrholdt H, Sechtem U (2006) [Diagnosis of myocarditis: description and assessment of available methods]. Dtsch Med Wochenschr 131: 1228-1234
68. Martin DR (2008) Nephrogenic systemic fibrosis. Pediatr Radiol 38 Suppl 1: S125-129
69. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S (1994) Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. Br Heart J 72: 561-566
70. Mavrogeni S, Spargias K, Markussis V, Kolovou G, Demerouti E, Papadopoulou E, Stavridis G, Kaklamanis L, Douskou M, Constantoulakis P, Cokkinos DV (2009) Myocardial inflammation in autoimmune diseases: investigation by cardiovascular magnetic resonance and endomyocardial biopsy. Inflamm Allergy Drug Targets 8: 390-397
71. Mavrogeni S, Spargias C, Bratis C, Kolovou G, Markussis V, Papadopoulou E, Constadoulakis P, Papadimitropoulos M, Douskou M, Pavlides G, Cokkinos D (2011) Myocarditis as a precipitating factor for heart failure: evaluation and 1-year follow-up using cardiovascular magnetic resonance and endomyocardial biopsy. Eur J Heart Fail 13: 830-837
72. Mavrogeni S (2012) Myocarditis in systemic diseases and the role of cardiovascular magnetic resonance. Hellenic J Cardiol 53: 142-147
73. Mavrogeni S, Bratis K, Markussis V, Spargias C, Papadopoulou E, Papamentzelopoulos S, Constadoulakis P, Matsoukas E, Kyrou L, Kolovou G (2012) The diagnostic role of cardiac magnetic resonance imaging in detecting myocardial inflammation in systemic lupus erythematosus. Differentiation from viral myocarditis. Lupus 22: 34-43
74. Mills JA (1994) Systemic lupus erythematosus. The New England journal of medicine 330: 1871-1879
75. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ (2004) The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology 43: 2260-2264
76. Nagel E (2002) Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie Methodenverständnis und praktische Anwendung. Steinkopff, Darmstadt
77. Nainani N, Panesar M (2009) Nephrogenic systemic fibrosis. Am J Nephrol 29: 1-9
78. Nassenstein K, Breuckmann F, Huger M, Ladd SC, Schlosser T, Kreuter A, Barkhausen J (2008) Detection of myocardial fibrosis in systemic sclerosis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Rofo 180: 1054-1060

79. Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM, Ferreira VM, Rai AB, Matthews PM, Robson MD, Moon J, Wordsworth PB, Neubauer S, Karamitsos TD (2014) Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis--a clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification. J Cardiovasc Magn Reson 16: 21
80. Ohata S, Shimada T, Shimizu H, Murakami Y, Matsuno Y (2002) Myocarditis associated with polymyositis diagnosed by gadolinium-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. J Rheumatol 29: 861-862
81. Ordovas KG, Reddy GP, Higgins CB (2008) MRI in nonischemic acquired heart disease. J Magn Reson Imaging 27: 1195-1213
82. Paajanen H, Brasch RC, Schmiedl U, Ogan M (1987) Magnetic resonance imaging of local soft tissue inflammation using gadolinium-DTPA. Acta Radiol 28: 79-83
83. Panchal L, Divate S, Vaideeswar P, Pandit SP (2006) Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus: an autopsy study of 27 patients in India. J Postgrad Med 52: 5-10; discussion 10
84. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK (2004) Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. European heart journal 25: 1940-1965
85. Prince MR, Erel HE, Lent RW, Blumenfeld J, Kent KC, Bush HL, Wang Y (2003) Gadodiamide administration causes spurious hypocalcemia. Radiology 227: 639-646
86. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM (2002) Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. Circulation 105: 224-229
87. Reimer P, Vosshenrich R (2004) Kontrastmittel in der MRT. Der Radiologe 44: 273-283
88. Rheumatologie DGf (2008) Daten und Fakten.
89. Riboldi P, Gerosa M, Luzzana C, Catelli L (2002) Cardiac involvement in systemic autoimmune diseases. Clin Rev Allergy Immunol 23: 247-261
90. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfas I, Martin I, Nordet P (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: 841-842
91. Rieker O, Mohrs O, Oberholzer K, Kreitner KF, Thelen M (2002) [Cardiac MRI in suspected myocarditis]. Rofo 174: 1530-1536
92. Rottgen R, Christiani R, Freyhardt P, Gutberlet M, Schultheiss HP, Hamm B, Kuhl U (2010) Magnetic resonance imaging findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters. European radiology
93. Saremi F, Ashikyan O, Saggar R, Vu J, Nunez ME (2007) Utility of cardiac MRI for diagnosis and post-treatment follow-up of lupus myocarditis. Int J Cardiovasc Imaging 23: 347-352
94. Sasson Z, Rasooly Y, Chow CW, Marshall S, Urowitz MB (1992) Impairment of left ventricular diastolic function in systemic lupus erythematosus. Am J Cardiol 69: 1629-1634
95. Schulte B, Boldt A, Beyer D (2005) Kontrastmittel in der kardiovaskulären MRT. MRT des Herzens und der Gefäße. Springer Berlin Heidelberg, pp 34-36, 41-42

96. Scott AD, Keegan J, Firmin DN (2009) Motion in cardiovascular MR imaging. Radiology 250: 331-351
97. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM (2001) An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. Radiology 218: 215-223
98. Skouri HN, Dec GW, Friedrich MG, Cooper LT (2006) Noninvasive imaging in myocarditis. Journal of the American College of Cardiology 48: 2085-2093
99. Smith HJ (1999) Cardiac MR imaging. Acta Radiol 40: 1-22
100. Smolen NTHBRCWSJ (2001) praktische Rheumatologie
101. Steen VD, Medsger TA, Jr. (2000) Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis and rheumatism 43: 2437-2444
102. Strauer BE, Kandolf R, Mall G, Maisch B, Mertens T, Figulla HR, Schwartzkopff B, Brehm M, Schultheiss HP (2001) [Update 2001. Myocarditis--cardiomyopathy]. Med Klin (Munich) 96: 608-625
103. Strohm O, Heinemann S, Kleinertz K, Sechtem U (2004) Aktueller Stand der kardiovaskulären MRT und CT. Herz 29: 223-228
104. Strohm O (2006) Kardiovaskuläre MRT in der Praxis : Anleitungen und Fallbeispiele. Elsevier, Urban & Fischer, München
105. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ (1982) The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism 25: 1271-1277
106. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, Verhaert D, Rajagopalan S, Moore S, Simonetti OP, Raman SV (2012) Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. Circ Cardiovasc Imaging 5: 102-110
107. Thomsen HS, Marckmann P (2008) MRI contrast media are used to improve visualization of abnormal structures or lesions in various parts of the body. Introduction. European Journal of Radiology 66: 153-159
108. Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, Mitseas P, Economopoulos N, Kampolis C, Gialafos EJ, Moyssakis I, Moutsopoulos HM (2007) Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. Arthritis and rheumatism 56: 3827-3836
109. van Geuns RJ, Wielopolski PA, de Bruin HG, Rensing BJ, van Ooijen PM, Hulshoff M, Oudkerk M, de Feyter PJ (1999) Basic principles of magnetic resonance imaging. Progress in cardiovascular diseases 42: 149-156
110. Verhaert D, Thavendiranathan P, Giri S, Mihai G, Rajagopalan S, Simonetti OP, Raman SV (2011) Direct T2 quantification of myocardial edema in acute ischemic injury. JACC Cardiovasc Imaging 4: 269-278
111. Wagner A, Schulz-Menger J, Dietz R, Friedrich MG (2003) Long-term follow-up of patients paragraph sign with acute myocarditis by magnetic paragraph sign resonance imaging. Magma (New York, NY 16: 17-20
112. Wassmuth R, Gobel U, Natusch A, Schneider W, Kettritz R, Dietz R, Luft FC, Schulz-Menger J (2008) Cardiovascular magnetic resonance imaging detects cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. J Card Fail 14: 856-860
113. Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, Pick R, Chen RM, Bashey RI (1988) Collagen remodeling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium. Circ Res 62: 757-765

114. West SG, Killian PJ, Lawless OJ (1981) Association of myositis and myocarditis in progressive systemic sclerosis. Arthritis and rheumatism 24: 662-668
115. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, Hill S, Mahrholdt H, Voehringer M, Schieber M, Klingel K, Kandolf R, Bohm M, Sechtem U Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. Circulation 122: 900-909

11 Erklärung der 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.“

12 Danksagung

Ich danke PD Dr. med. Andreas Rolf und Prof. Dr. med. Helge Möllmann für die freundliche Überlassung dieses Themas. Besonderer Dank geht an PD Dr. med. Andreas Rolf für die Unterstützung, ständige Hilfsbereitschaft und sehr gute Betreuung während der Datenerhebung und besonders bei der schriftlichen Ausarbeitung. Ich danke Dr. med. Dinser für die kompetente Beratung und Hilfe im Bereich der Rheumatologie.

Den Ärzten Dr. med. S.Möllmann, Dr. med. M.Werle und Dr. med. J.Rixe danke ich ebenso wie den medizinisch technischen Assistentinnen und Studienassistentinnen I.Scholz und F.Brück, die an den Untersuchungen beteiligt waren.

Danke an Friederike und Sara, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Danke für Bestand und Rat.

Insbesondere möchte ich meiner Familie danken, für die stetige Unterstützung und Motivation während meines gesamten Studiums.

Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen Version der Arbeit entfernt.

The curriculum vitae was removed from the electronic version of the paper.