Untersuchung der 1,5 und 3,0 MRT-Diagnostik von Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Myokarditis im Vergleich zur Endomyokardbiopsie

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Felix Roman Föhrenbach
10.10.1986, Donaueschingen

Angefertigt an/in: Kardiologie
Herzzentrum Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. Dr. med. Philipp Lurz
Dr. med. Christian Lücke

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 23.02.2021

1 Inhaltsverzeichnis

1 Inhaltsverzeichnis 2

2 Abkürzungsverzeichnis 5

3 Einführung 7

3.1 Myokarditis 7

3.1.1 Definition und Klinik 7

3.1.2 Epidemiologie 7

3.1.3 Pathogenese 8

3.1.4 Ätiologie 11

3.1.5 Diagnostik 12

3.1.5.1 Elektrokardiographie 12

3.1.5.2 Laborparameter 13

3.1.5.3 Echokardiographie 13

3.1.5.4 Endomyokardbiospie (Herzkatheter) 14

3.1.5.5 Magnetresonanztherapie (MRT) 16

3.1.6 Therapie 18

3.1.7 Prognose 19

3.2 Zielstellung 20

4 Methoden 22

4.1 Patienten und Studienprotokoll 22

4.2 MRT Bildgebung 23

4.2.1 1.5 T und 3.0 T MRT-Scanner und Scannerprotokoll 24

4.3 Auswertung der MRT-Daten 25

4.3.1 Relativer Wassergehalt 25

4.3.2 Globales relatives Enhancement (grE) 26

4.3.3 Late Enhancement (LE) 27

4.4 Herzkatheter 28

4.4.1 Histologische, immunhistochemische und molekularbiologische Analyse 28

4.5 Statistik 29

5 Ergebnisse 30

5.1 Übersicht 30

5.2 Patientencharakteristika 32

5.2.1 Symptome ... 32
5.2.2 Alter und Geschlecht ... 33
5.2.3 Symptomdauer ... 33
5.2.4 Linksventrikuläre Funktion ... 33
5.2.5 EKG Veränderungen ... 33
5.2.6 Labor ... 34
5.2.7 Kardiovaskuläre Risikofaktoren ... 34
5.3 Herzkatheter Untersuchung ... 36
5.3.1 Mono bzw. biventrikuläre EMB ... 36
5.3.2 Ergebnisse der EMB ... 36
5.3.3 Virusnachweis ... 37
5.3.4 Fibrose ... 39
5.4 MRT Diagnostik ... 39
5.4.1 Ergebnis der 1.5 T MRT Untersuchung ... 39
5.4.1.1 MRT-Entzündungsparameter ... 39
5.4.1.2 Ergebnisse der 1.5 T MRT-Diagnostik bezogen auf die EMB ... 44
5.4.1.2.1 Gesamtkollektiv ... 44
5.4.1.2.2 Ergebnisse der akuten Gruppe (Symptomdauer ≤ 14 Tage) ... 45
5.4.1.2.3 Ergebnisse der chronischen Gruppe (Symptomdauer > 14 Tage) ... 46
5.4.2 Ergebnis der 3.0 T MRT-Untersuchung ... 47
5.4.2.1 MRT-Entzündungsparameter ... 47
5.4.2.2 Ergebnisse der 3.0 MRT-Diagnostik bezogen auf die EMB ... 51
5.4.2.2.1 Gesamtkollektiv ... 51
5.4.2.2.2 Ergebnisse der akuten Gruppe (Symptomdauer ≤ 14 Tage) ... 52
5.4.2.2.3 Ergebnisse der chronischen Gruppe (Symptomdauer > 14 Tage) ... 53
5.4.3 Vergleich 1.5 T MRT mit 3.0 T MRT ... 54
5.4.3.1 Gesamtkollektiv ... 54
5.4.3.2 Ergebnisse der akuten Gruppe (Symptomdauer ≤ 14 Tage) ... 55
5.4.3.3 Ergebnisse der chronischen Gruppe (Symptomdauer > 14 Tage) ... 55
6 Diskussion ... 56
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse ... 56
6.2 Studienkonzeptionen ... 57
6.3 MRT-Diagnostik 1,5 MRT ... 58
6.4 MRT-Diagnostik 3,0 T MRT ... 71
6.5 Mapping und neue LLC ... 79
6.6 Limitationen der Studie ... 84

6.7 Ausblick 85

7 Zusammenfassung 86

8 Abbildungsverzeichnis 89

9 Tabellenverzeichnis 91

10 Literaturverzeichnis 92

11 Anhang 103

Eigenständigkeitserklärung 106

Danksagung 107

2 Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
CK	Creatin-Kinase
CMR	Cardiovascular Magnetic Resonance
CRP	C-reaktives Protein
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EBM	Endomyokardbiopsie
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EKG	Elektrokardiogramm
ER	edema ratio; relativer Wassergehalt; globales Ödem
FA	flip angle
gRE	global relative Enhancement
HHV6	humanes Herpesvirus 6
ISFC	International Society and Federation of Cardiology
LE	Late Enhancement
LGE	Late Gadolinum Enhancement
LLC	Lake-Louise-Criteria
MRT	Magnetresonanztomographie
NPW	Negativer Prädiktiver Wert
o.g.	oben genannten
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PPW	Positiver Prädiktiver Wert
PVB 19	Parvovirus B19
STIR	short-tau inversion recovery
T	Tesla
TE	Echozeit
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo spin Echo
u.a.	unter anderem

Abkürzungsverzeichnis

WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

3 Einführung

3.1 Myokarditis

3.1.1 Definition und Klinik

Die Myokarditis ist eine entzündliche Herzmuskelerkrankung, welche die Herzmuskelzellen, das Interstitium und die Herzgefäße betreffen kann. Ursache dafür können infektiöse und nichtinfektiöse Auslöser sein [1]. Die World Health Organisation (WHO) und International Society and Federation of Cardiology (ISFC) definieren die Myokarditis als eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels, die anhand von histologischen, immunologischen und immunhistochemischen Merkmalen diagnostiziert werden kann [2].

Die Myokarditis hat mannigfaltige klinische Erscheinungsformen. Diese können sich während der Erkrankung u.a. durch schweres körperliches Krankheitsgefühl, kardiogenen Schock, Brustschmerz, Herz-Rhytmusstörungen und akute bzw. chronische Herzinsuffizienz klinisch äußern [3]. Es werden akute, subakute aber auch chronische Verlaufsformen beschrieben, welche sich durch fokale und/oder diffuse entzündlichen Veränderungen des Gewebes des Herzmuskels auszeichnen. Der klinische Verlauf der Myokarditis ist sehr variabel und reicht von asymptomatischer oder milder Klinik, bis hin zum fulminanten Verlauf mit meist tödlichem Ausgang [4]. Bei 75 % der Patienten mit akuten Brustschmerzen und erhöhtem Serum Troponin Werten, sowie nicht verengten Koronargefäßen, lautet die Diagnose akute Myokarditis [5]. Die fulminante Verlaufsform der Myokarditis stellt die dritthäufigste Ursache für den plötzlichen Herztod junger Menschen im Alter unter 35 Jahren dar [6].

3.1.2 Epidemiologie

Auf Grund der Heterogenität der Symptome und der dadurch bedingten hohen Anzahl an nicht diagnostizierten Myokarditiden, ist eine exakte Aussage zur Inzidenz kaum möglich. In der Literatur finden sich Angaben zur Prävalenz der Myokarditis von 13 – 22 von 100.000 Einwohnern jährlich [7]. Eine myokardiale Beteiligung bei Patienten mit viralen Infektionen des Respirations- oder Gastrointestinaltraktes wird auf etwa fünf Prozent geschätzt [8].

In durchgeführten Obduktionen von Verstorbenen Patienten unabhängig der Todesursache konnte eine Myokarditis gemäß den „Dallas-Kriterien“ mit einer Häufigkeit von ein Prozent diagnostiziert werden [9].

Bei jungen Leistungssportlern, welche an einem plötzlichen Herztod verstarben, konnte in Autopsiestudien in 2 – 42 % der Fälle eine Herzmuskelentzündung als Ursache nachgewiesen werden [1, 4].
Männer sind im Gegensatz zu Frauen einem höheren Risiko ausgesetzt an einer Herzmuskelentzündung zu erkranken [10]. Bei Frauen wiederum steigt das Erkrankungsrisiko postmenopausal [11]. Als Ursache für diesen Geschlechterunterschied wird die ungleichmäßige Verteilung von Sexualhormonen diskutiert. Testosteron wirkt verstärkend auf eine Entzündungsreaktion, während Östrogen entzündungshemmenden Einfluss besitzt und somit protektiv in Bezug auf die Myokarditis ist [10, 12].

3.1.3 Pathogenese

Die genauen pathophysiologischen Prozesse der Myokarditis sind bisher noch nicht abschließend geklärt [13]. *Liu et al.* und auch *Sagar et al.* beschreiben den Verlauf der Myokarditis mit drei Phasen. Diese können symptomlos sein und folgenlos ausheilen:

1. Phase der viralen Infektion
2. Phase der Autoimmunantwort
3. Phase der dilatativen Kardiomyopathie [14].

Nach Eintritt des Virus in die Zelle kommt es zur Proliferation und zur Produktion viraler Proteine. Dieser Prozess kann mit einer direkten myokardialen Schädigung einhergehen [15]. Durch die Virusinfektion und der damit einhergehenden Myokardschädigung wird das angeborene Immunsystem angeregt [14, 16, 17].
Es folgt die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, wie TNF-α und Interleukin-1β. Dadurch kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems und zur Bildung von Kohlenstoffmonoxid [16]. Einerseits sind o.g. Faktoren verantwortlich für die Viruselimination, andererseits können diese zur Unterhaltung bzw. Verstärkung der Entzündung führen bis hin zur Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie
[16, 18, 19].

Weiterhin aktiviert das angeborene Immunsystem über zusätzliche Kaskaden das erworbene Immunsystem. Die dadurch mobilisierten T-Lymphozyten attackieren nun direkt den Virus bzw. die virusinfizierten Zellen [18].
Auch können die Bestandteile des Myokards Gemeinsamkeiten mit den Virussequenzen aufweisen. Deshalb können die aktivierten T-Lymphozyten ebenfalls angegriffen werden, was eine Autoimmunreaktion zur Folge haben kann. Angeregte B-Lymphozyten, welche Antikörper produzieren, werden durch CD4+ T-Lymphozyten stimuliert. Auch hier resultierte eine autoimmunologische Reaktion und das Myokard kann geschädigt werden [17, 20].
Nach körpereigener Eliminierung der Viren wird in der Remodellingphase die Entzündungsreaktion herunterreguliert und es kommt zur Ausheilung mit meist marginal zurückbleibendem Myokarddefekt [1].
Erfolgt keine Ausheilung spricht man von chronischer Myokarditis. Diese kann einerseits durch Viruspersistenz oder durch autoimmune Prozesse verursacht werden. Diese Form der Erkrankung wird als chronische postinfektiöse autoimmunologische Myokarditis definiert [13]. Folgen der persistierenden chronischen Inflammation des Myokards sind Myokardschäden. Diese können zu kardialen Dysfunktionen führen wie z.B. die dilatative Kardiomyopathie oder die Herzinsuffizienz [1, 4]. Die akute Myokarditis verläuft innerhalb weniger Tage ab, wohingegen die chronische Myokarditis über mehrere Wochen bis Monate persistieren kann (s. Abbildung 1) [1].

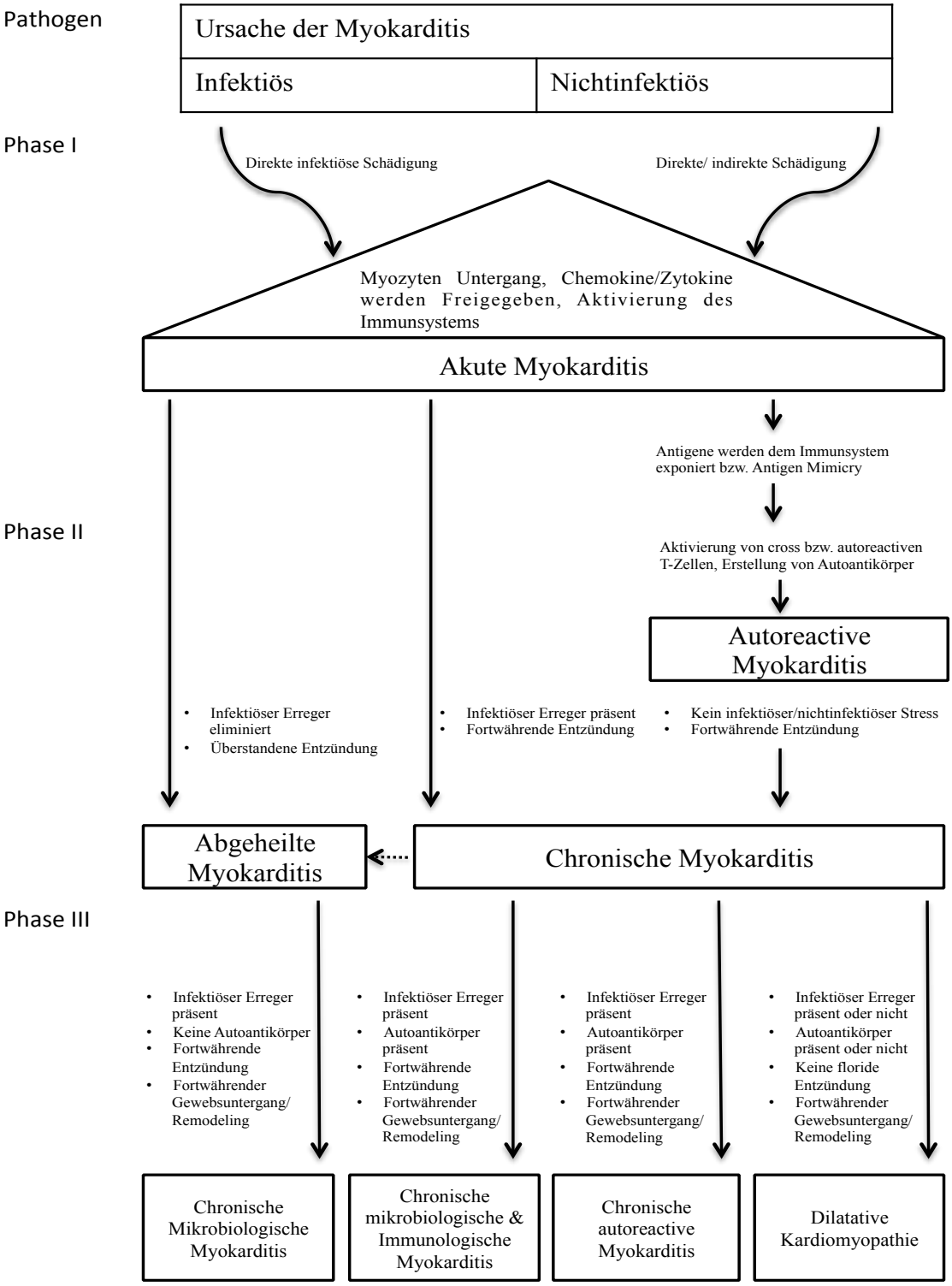

Abbildung 1 Pathogenese der Myokarditis nach *Caforio et al.* [21]

3.1.4 Ätiologie

Ursächlich für eine Myokarditis können sowohl infektiöse als auch nicht-infektiöse Prozesse sein [1]. In der westlichen Welt (Europa bzw. Nordamerika) werden infektiöse Myokarditiden hauptsächlich durch Viren hervorgerufen [22]. Besonders häufig können Enteroviren (Coxsackieviren, Echoviren, Polioviren), Adenoviren, Herpesviren (humanes Zytomegalieviren, Epstein-Barr-Virus, humanes Herpesvirus 6), Parvovirus B19 und der Varizella-Zosta-Virus nachgewiesen werden [13]. Zudem kann ein Shift im Erregerspektrum von Enteroviren und Adenoviren in Richtung Parvovirus B19 und Humanes Herpesvirus 6 beobachtet werden [23, 24]. Ebenso können Bakterien wie Staphylokokken, Enterokokken, Beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A oder Borrelien als Auslöser für eine Myokarditis in Betracht gezogen werden [25]. In Lateinamerika stellen Infektionen mit Protozoen, v.a. mit dem Protozoon Trypanosoma cruzi, keine Seltenheit dar [26].

Der nichtinfektiöse Formenkreis besteht aus der autoimmunen und der toxischen Gruppe. Zu den autoimmunen Formen der Myokarditis zählt etwa die Giant-cell-Myokarditis, die bei nicht frühzeitiger Diagnostik und Therapie mit einer hohen Sterblichkeit einhergeht [1, 27, 28]. Begleitend kann die nicht infektiöse Myokarditis bei Autoimmunerkrankungen, wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen, hervorgerufen werden. Ferner können Systemerkrankungen wie Lupus erythematodes, systemische Sklerose, oder Sarkoidose die Ursache einer nicht infektiösen Myokarditis darstellen [29, 30]. Ebenso ist es möglich, dass eine Myokarditis durch toxische Substanzen (wie beispielsweise Äthanol, Metalle), Arzneimittel (z.b. Anthrazykline oder 5-Fluoruracil) oder Hypersensibilitäten (Insektenstiche) ausgelöst werden kann (s. Tabelle 1) [13, 31].

Infektiös	Nichtinfektiös
Bakterien Chlamydien, Corynebacterium diphteriae, Legionellen, Mycobacterien, Mycoplasma pneumonia, Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Proteus, Klebsiellen, Meningokokken, Gonokokken, Salmonellen, Haemophilus influenzae, Brucellen **Pilze** Aspergillen, Candida, Kryptokken, Histoplasmodien **Helminthen** Echinococcus granulosus, Trichinella spiralis **Viren** Enteroviren (Coxsackievieren, Echoviren, Polioviren), Adenoviren, Herpesviren (humanes Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus, humanes Herpesvirus 6), Hepatitis-C-Virus, humanes Immundefizienzvirus, Influenzaviren, Parvovirus B19, Mumpsvirus, Masernvirus, Rötelnvirus, respiratorisches ÄSynzytialvirus, Variezella-Zoster-Virus **Rickettsien** Coxiella burnetii, Rickettsia typhi **Spirochäten** Borrelia burgdorferi, Leptospiren, Treponema pallidum	**Autoimmunerkrankungen** Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Kawasaki-Syndrom, Dermatomyositis, Riesenzellenmyokarditis, Sarkoidose, lymphofollikuläre Myokarditis, hypereosinophiles Syndrom, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, Lupus erythematodes, rheumatoide Arhtritis, Sklerodermie, Wegner-Granulomatose, Thyreotoxikose **Überempfindlichkeitsreaktion** Penicillin, Ampicillin, Cepahlosporine, Tetrazykline, Sulfonamide, Antiphlogistika, Benzodiazepine, Clozapin, Schleifen- und Thiaziddiuretika, Methyldopa, Pockenimpfstoff, Tetanustoxid, trizyklische Antidepressiva **Toxine** Amphetamine, Kokain, Katecholamine, Anthrazykline, Cyclophosphadmid, 5-Fluorouracil, Phenytoin, Trastuzumab, Alkohol, Lithium, Clozapin, Mesalazin **Physikalische Noxen** Arsen, Kupfer, Eisen, Lithium, Bestrahlung, Hypothermie

Tabelle 1 Ätiologie der Myokarditis: infektiöse und nichtinfektiöse Ursachen [13]

3.1.5 Diagnostik

3.1.5.1 Elektrokardiographie

Die Elektrokardiographie zur Erstellung eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG) ist annähernd ubiquitär vorhanden und sollte eine der ersten Stufen der Diagnostik der Myokarditis darstellen. Nachteile der EKG-Diagnostik ist die sehr geringe Sensitivität und Spezifität. Daher dient das EKG primär dazu Differentialdiagnosen auszuschließen bzw. zu bestätigen [13, 32].

Im EKG lassen sich bei 96 % der Patienten mit Verdacht auf eine Myokarditis polymorphe und unspezifische Veränderungen nachweisen. Bei knapp 25 % können supraventrikuläre Rhythmusstören, wie Vorhofflattern oder -flimmern nachgewiesen werden. Außerdem kommt es, je nach Studie, in bis zu 70 % der Fälle zu AV-Blockierungen [32-34].

Weitere pathologische Veränderungen stellen ST-Strecken-Hebungen aber auch Senkungen, T-Wellen Veränderungen, Q-Zacken und verzögerte R-Progression, dar [23, 32, 35]. Sowohl ein verbreiterter und somit pathologischer QRS Komplex als auch Linksschenkelblöcke korrelieren mit einem linksventrikulären Myokardschaden und gelten daher als prognostisch ungünstig [32, 36].

3.1.5.2 Laborparameter

Entzündungsparameter wie Leukozytenanzahl, CRP und die Blutsenkungsgeschwindigkeit können bei einer Myokarditis, insbesondere in der Akutphase, erhöht sein. Allerdings ist ein normwertiges Entzündungslabor nicht beweisend für die Abwesenheit der akuten bzw. chronischen Myokarditis [37, 38].

Die kardialen Biomarker Troponin und Kreatinkinase (CK) bzw. die herzmuskelspezifische Isoform CK-MB haben in der Diagnostik der Myokarditis eine niedrige Sensitivität [13, 21]. Bei Patienten mit Verdacht auf eine entzündliche Herzerkrankung gelten erhöhte Troponin-T Werte als prädiktiv. Allerdings müssen andere Ursachen wie myokardiale Nekrosen (z.B. akutes Koronarsyndrom), akuter Herzinfarkt, Tachyarrythmien, hypertensive Entgleisung, oder kardialen Dekompression bei Herzinsuffizienz ausgeschlossen worden sein [13, 37]. Der NT-pro-BNP-Wert stellt ein Marker der Herzinsuffizienz dar. Bei Werten von über 4245 pg/ml gilt dieser als prognostisch relevant, hinsichtlich des Auftretens des kardialen Todes oder der Indikation zur Herztransplantation [13].

3.1.5.3 Echokardiographie

Die Echokardiographie nimmt einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der Myokarditis ein. Vornehmlich gilt die Echokardiographie dem Ausschluss anderer pathologischer Veränderungen des Herzens, z.B. Herzinsuffizienz (Klappenerkrankungen), angeborene Herzerkrankungen und Kardiomyopathien [13].

Bei zwei Drittel der Patienten mit Myokarditis ist eine regionale oder globale Dysfunktion des linken Ventrikels zu beobachten [39]. Zumeist handelt es sich dabei um eine leicht ausgeprägte Dilatation des linken Herzventrikels.

In einem Drittel der Fälle kann der rechte Ventrikel ebenfalls betroffen sein. Wandbewegungsstörungen, welche durch die fokale Manifestation der Myokarditis verursacht werden, können echokardiographisch detektiert werden [39, 40]. Jedoch ist keine echokardiographische Unterscheidung zwischen einem akuten Infarkt und eine durch Herzmuskelentzündung verursachte Myokardschädigung möglich, da sich Bewegungsstörungen der Herzmuskulatur unspezifisch darstellen [41]. Weitere Nachteile der Echokardiographie stellen die fehlende Reproduzierbarkeit des Befundes, die Untersucherabhängigkeit und die eingeschränkte Beurteilbarkeit dar [42, 43]. Bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis empfiehlt es sich vor einer geplanten EMB, zunächst eine Echokardiographie durchzuführen. Infolgedessen lassen sich Perikardergüsse und intrakavitäre Thromben, welche bei bis zu 25 % Patienten mit Myokarditis vorhanden sind, nachweisen [13]. Der heutige Stellenwert der Echokardiographie liegt in Bezug auf die Myokarditis in der Einschätzung der Ausprägung der Erkrankung vor allem in der funktionellen Beeinträchtigung der Ventrikel und in der Verlaufskontrolle [44].

3.1.5.4 Endomyokardbiospie (Herzkatheter)

Die Untersuchung im Herzkatheter mit Durchführung einer EMB gilt als Goldstandard in der Myokarditisdiagnostik [1, 17, 45, 46]. Dabei kann die Diagnose gesichert und die zugrundeliegende Ursache identifiziert werden. Dies wirkt sich direkt auf die anschließende Therapie und Prognose aus [13]. Laut *Cooper et al.* besteht die Indikation zur EMB bei schweren und lebensbedrohlichen Verlaufsformen [47]. Die aktuelle Expertenempfehlung der European Society of Cardiolgy (ESC) empfiehlt bereits bei klinischem Verdacht auf eine Myokarditis die EMB zur Diagnosesicherung [21]. Weitere Indikationen zur Myokardbiopsie stellen herzinsuffiziente Patienten mit dilatiertem linken Ventrikel und ventrikulären Arrhythmien oder AV-Blockierungen II. oder III. Grades und eine Anamnesedauer von zwei Wochen bis drei Monaten, welche sich unter einer konservativen Therapie nicht bessern, dar [13].

Eine Biopsie kann sowohl aus dem rechten als auch aus dem linken Ventrikel, in Abhängigkeit der bildgebenden Befunde (TTE/TEE/MRT), entnommen werden [48].

Untersuchungen zeigen, dass die Rate an Komplikationen als sehr gering betrachtet werden kann, wenn die Gewebeentnahme durch einen erfahrenen Operateur durchgeführt wird [49]. Weitere Studien belegen eine geringe Steigerung der Komplikationsrate bei Probeentnahmen aus dem rechten Ventrikel im Vergleich zur Entnahme am linken Ventrikel [45].

Die EMBs. werden nach aktuellen Empfehlungen der ESC histologisch und immunologisch untersucht, sowie molekularbiologisch auf das Vorhandensein von Virusgenomen analysiert [21, 48]. Dabei erfolgt die Diagnosestellung einer intramyokardialen Entzündung anhand der Beurteilung der strukturellen bzw. histologischen Veränderungen, den sogenannten „Dallas-Kriterien“. Hiernach lässt sich eine akute Myokarditis von einer chronischen Myokarditis durch Anwesenheit bzw. Abwesenheit von Myozytennekrosen, bei jeweils vorhandenen lymphozytären Infiltraten, unterscheiden [50, 51]. Die Befunderhebung via „Dallas Kriterien“ hat zwei relevante Schwächen: Die häufig vorkommende fokale Verteilung der entzündlichen Infiltrate im Myokard kann zu einem Sampling Error während der EMB führen. Dieser Umstand wurde von *Hauck et al.* bereits 1989 anhand einer Nachuntersuchung von Patienten, welche nachweislich an einer Myokarditis verstarben, beschrieben [52].

Die zweite Schwäche der Myokarditis Diagnostik anhand der „Dallas-Kriterien“ stellt die Interobserver-variabilität dar, in nur 64 % der Fälle konnte eine histologisch gesicherte Myokarditis von einem zweiten Untersucher bestätigt werden [53].

Zur Verbesserung der Diagnostischen Präzision die Einführung der Immunhistologie zum Nachweis spezifischer Strukturen via Antikörper. Hierfür wird das gesuchte Zielantigen durch den Antikörper gebunden und nach dem Durchlaufen mehrerer Arbeitsschritte farblich markiert [54]. Über zwei Wege kann der immunhistologische Nachweis einer intramyokardialen Entzündung erfolgen: Erstens über den Nachweis von infiltrierenden Zellen (Infiltrate; z.B. CD3, CD68) oder über Zelladhäsionsmoleküle (z.B. ICAM-1, HLA-Antigen), sogenannte CAMs. (cell adhesion molecules) [54].

Die Quantifizierung der Infiltrate erfolgt mit dem Mikroskop, in dem die Anzahl der Zellen pro Gesichtsfeld (bei 400facher Vergrößerung (high power field)) oder umgerechnet pro mm^2 ausgewertet werden. Die Auswertung der CAMs. erfolgt semiquantitativ [55]. Ebenso kann die Quantifizierung von Infiltraten und CAMs. mittels digitaler Bildanalyse automatisch erfolgen [56].
Immunhistologisch kann die Diagnose einer Myokarditis gestellt werden, wenn ≥ 14 Leukozyten / mm^2 ($CD3^+$-T-Lymphozyten und/oder $CD68^+$-Makrophagen) und zusätzlich die Anzahl von Klasse II Molekülen in antigenpräsentierenden Immunzellen sich erhöht darstellt (HLA-Expression) [21, 45].
Zudem kann durch die Polymerase Chain Reaction (PCR) ein Virusnachweis vorgenommen und die Lymphozytendichte der Probebiospie definiert werden [57]. Die EBM zeichnet sich durch eine hohe Spezifität und eine geringe Sensitivität aus. Dies ist durch den „Sampling-Error“ bedingt. Dieser kann durch den häufig fokalen Charakter der Myokarditis entstehen, was zur Biopsie nicht befallener Areale führen kann [58, 59].

3.1.5.5 Magnetresonanztherapie (MRT)

Der Standard der nicht-invasiven Diagnostik, bei Verdacht einer Myokarditis, stellt das kardiale MRT (CMR) dar. Mit dieser Diagnostikmethode ist es möglich das Komplikationsrisiko, welches bei den invasiven Diagnostikmethoden besteht, zu vermeiden [13, 60, 61]. Differentialdiagnostisch besteht die Möglichkeit im CMR zwischen einem akuten Koronarsyndrom und der akuten Verlaufsform einer Myokarditis zu unterscheiden. Des Weiteren ist es möglich das Entzündungsareal nach einem Infarkt darzustellen [62]. Zusätzlich können nicht entzündliche Ursachen, welche jedoch myokarditis-ähnliche Symptome aufweisen, ausgeschlossen werden [5, 63]. Dank unterschiedlich gewichteter Bildsequenzen, sowie dem Einsatz von Kontrastmittel (Gadolinium) lässt sich die Myokarditis betreffende Fragestellung beantworten [64].
Im CMR können unterschiedliche Signalintensitäten im myokardialen Gewebe in Abhängigkeit der Wichtung generiert werden.
Eine myokardiale Hyperämie auf Grund eines kapillaren Lecks führt zu einer zeitlich frühen Kontrastmittelanreicherung, welches in T1-gewichteten Aufnahmen, dem Early Enhancement (EE), beobachtet werden kann.

Im Gegensatz hierzu können Nekrosen und Fibrosen in Sequenzen beobachtet werden, welche die späte Kontrastmittelanreicherung sichtbar machen, dem sogenannten Late Enhancement (LE).
In T2-gewichteten Aufnahmen lassen sich Ödeme, welche akute Entzündungsprozesse durch eine erhöhte Signalintensität darstellen, beobachten [58]. 1998 beschrieben *Friedrich et. al.* die Untersuchung von T1-gewichteten Bildern unter Verwendung des Kontrastmittel Gadolinium. Bis dahin galten die Ergebnisse der Darstellung von myokardialen Gewebsveränderungen via CMR als unbefriedigend [65].
Im Jahre 2009 stellte die Arbeitsgemeinschaft „International Consensus Group on CMR Diagnosis of Myocarditis“ Empfehlungen für die CMR basierte Diagnostik auf. Diese entstanden durch die Auswertung von Ergebnissen aus klinischen Studien, den sogenannten „Lake-Louise-Kriterien“ (LLC) [58]. Als Kriterium für die CMR-basierte Diagnose einer Myokarditis müssen zwei von drei CMR-Sequenzen quantitative Aussagen über das Maß der myokardialen Inflammation liefern.

a) Zur Detektion eines erhöhten Wassergehalts in entzündeten Myokardarealen bedarf es T2-gewichtete Ödemsequenzen (ER).
b) Die Early-Gadolinium-Enhancement Sequenzen (gRE-Sequenzen) in T1 Wichtung, zur Detektion einer gesteigerten Permeabilität in der Akutphase der einer Myokarditis.
c) Die „Late-Gadolinium-Enhancement Sequenzen“ (LGE-Sequenzen), ebenfalls in T1-Wichtung, welche den verzögerten Abtransport von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel darstellt und durch nekrotische und/oder fibrotische Myokardareale verursacht wird [13].

Die Studie *von Lurz et al.* konnte unter Anwendung der LLC eine mittlere Sensitivität von 67 % und Spezifität von 91 % nachweisen [61].
Dabei sind sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der CMR Sequenzen vom klinischen Erscheinungsbild und von dem Ausmaß der akuten Myokardschädigung abhängig [13, 61, 66].

Die Diagnostik gemäß der „LLC“ weist jedoch einige technische Limitationen auf. T1-gewichtete Spin-Echo Sequenzen, welche während freien Atmungsintervallen durchgeführt werden, weisen häufig eine unbefriedigende Bildqualität auf. T2-gewichtete Aufnahmen weisen die Problematik der niedrigen „signal-to-noise-ratio“ auf. Die Einschränkungen der Aufnahmen gemäß LGE-Sequenzen liegen darin begründet, dass manche Patienten lediglich akute myokardiale Inflammation und/oder myokardialen Ödemen vorweisen, und demnach in den LGE Sequenzen nicht detektiert werden können [58]. Ebenfalls wurde die Quantifikation des extrazellulären Gewebes verbessert, um einige der beschriebenen technischen Schwächen der LLC zu kompensieren [67-70].

T1 und T2 Mapping betreibt eine quantitative Gewebscharakterisierung mit dem Ziel eine verbesserte und objektivierbarere Analyse der myokardialen Gewebsveränderung bei Myokarditis hervorzurufen. Mapping Techniken zeigen eine hohe Sensitivität bezüglich erhöhtem freien Wasser und scheinen daher ideal um diffuse myokardiale Verletzungen, im Sinne einer akuten myokardialen Entzündungen und/oder Ödeme, zu detektieren [71].

Kotanidis et al. veröffentlichten eine Übersichtsarbeit, in welcher die Genauigkeit der CMR-Diagnostik, in Abhängigkeit verschiedener Untersuchungs-protokolle, analysiert worden ist. Seine Ergebnisse weisen auf eine höhere diagnostische Genauigkeit der neuen Mapping Techniken im Vergleich zu den LLC Kriterien hin [72]. Jedoch vergleichen viele Mapping Studien die CMR Ergebnisse der unter Myokarditis Verdacht stehenden Patienten mit CMR Ergebnissen von gesunden Probanden [67-70]. Bisher wurden nur in einer kleinen Studie die Ergebnisse der CMR via T1- und T2-Mapping mit den Ergebnissen der EMB verglichen [73].

Luetkens et al. wandte die Prinzipien der LLC, aber auch die der nativen T1 Mapping, sowie der ECV-Bestimmung unter Verwendung eines 3.0 T MRT, an [74]. Hier wurde ebenfalls das diagnostische Potenzial der Mapping Sequenzen beschrieben.

3.1.6 Therapie

Die Therapie der Myokarditis entspricht vor allem der symptomatischen Behandlung des Patienten. Je nach der klinischen Präsentation des Krankheitsbildes und Schwere,

der im Rahmen der Myokarditis auftretende Herzinsuffizienz, werden gemäß der empfohlenen Leitlinien Diuretika, Angiotensin-II-Antagonisten, ACE-Hemmer, und vorsichtig dosiert Beta-Blocker, eingesetzt [1, 12, 75].
Ebenso sollte ein Augenmerk auf die lebensgefährlichen Herzrhythmusstörungen gelegt werden. Bei AV-Block II und III Grades wird ein temporärer oder wenn notwendig ein permanenter Herzschrittmacher empfohlen [29, 31]. Wenn diese Form der Behandlung zu keiner klinischen Besserung führt und sich die Herzfunktion weiterhin verschlechtert, kann es notwendig sein, den Kreislauf mechanisch zu unterstützen bis sich die Leistung des Herzens wieder gebessert hat, oder als Ultima Ratio eine Herztransplantation erfolgen konnte [1, 76].
Prinzipiell gilt für Patienten mit Verdacht auf Myokarditis die konsequente Vermeidung von körperlicher Aktivität. Dies sollte bis zur Ausheilung der Erkrankung und vollständigen Abklingen der Symptome aufrechterhalten werden [77, 78]. In einer durchgeführten Tierstudie konnte ein Zusammenhang zwischen der erhöhten körperlichen Belastung und der erhöhten Todesrate festgestellt werden [12, 76]. Der Effekt einer immunsuppressiven Therapie wurde bisher nur für seltene Spezialformen der Myokarditis bestätigt. Dazu zählen die eosinophile Myokarditis bei hypereosinophilen Syndrom, die kardiale Sarkoidose, oder die Riesenzellmyokarditis [1, 79].

3.1.7 Prognose

Die Prognose ist abhängig von der Ätiologie, der Ausprägung der Klinik bei Erstdiagnose sowie von begleitenden Faktoren. Zudem wird sie von der therapeutischen Strategie beeinflusst [80]. Prognostisch ungünstig wirken sich die linksventrikulären und rechtsventrikulären Funktionseinschränkungen, kardiodepressive Autoantikörper, chronische Entzündungen, persistierende Virusinfektionen, erhöhter pulmonaler Druck sowie eine schwere Herzinsuffizienz aus [3, 12, 81-83].
Neu auftretende schwere Arrhythmien und/oder eine schnell progrediente Herzinsuffizient führen häufig zum Tod [84]. Die Mortalitätsraten bei einer histopathologisch gesicherten Myokarditis werden mit 20 % innerhalb des ersten Jahres und etwa 50 % nach etwa fünf Jahren beschrieben [84]. *Caforio et al.* stellten

hinsichtlich des Langzeit-Outcomes fest, dass ca. ein Drittel der untersuchten Patienten mit einer akuten Form der Myokarditis sechs Jahre nach der Diagnose verstarben bzw. transplantiert werden mussten. Nach elf Jahren waren es 55 % der in der Studie aufgenommen Patienten [83]. *McCarthy et al.* bestätigten in ihrer Studie die frühe und hohe Letalität der histologisch gesicherten lymphozytären Myokarditis. Diese lag in den ersten vier Wochen nach Erkrankung bei über 40 %. Auch wiesen die nicht behandelte eosinophile Myokarditis und Riesenzellmyokarditis eine vier-Jahres-Überlebensrate von unter 20 % auf [28, 85]. Im Gegensatz dazu hat eine fulminante Myokarditis, mit hochgradig linksventrikulärer Funktionseinschränkung und hohem Katecholaminbedarf eine deutlich bessere Langzeitprognose. Die ereignisfreie Überlebensrate liegt hier bei 93 % [86, 87]. Im Verlauf entwickelt sich nach abgelaufener Myokarditis bei etwa 30 % der Patienten eine dilatative Kardiomyopathie und eine Herzinsuffizienz [1].

3.2 Zielstellung

Besonders die Diagnose der Myokarditis ist eine große Herausforderung. Mediziner werden dabei vor folgende drei Herausforderungen gestellt. Erstens die mannigfaltigen Variationen der klinischen Symptome, sodass allein anhand klinischer Kriterien die Diagnosestellung schwierig ist [13]. Zweitens die Diagnose via apparativer Diagnostik wie Elektrokardiographie, Abnahme von Laborparametern oder Echokardiographie

zeigt ebenfalls unzufriedene diagnostische Treffsicherheit und hat nur additiven Charakter [13, 58]. Und drittens weist die invasive Endomyokardbiopsie, der Goldstandard in der Sicherung der Diagnose einer Myokarditis, schwerwiegende Komplikationen auf [1, 17, 45, 46].

Auf der Suche nach einer komplikationsarmen, aber genauen Alternative zum Goldstandard rückte zunehmend das CMR in den Vordergrund. Zahlreiche Studien konnten gute Ergebnisse zeigen, so dass die kardiale MRT-Bildgebung im Verlauf stetig an Bedeutung zugenommen hat [1, 13, 88]. Vielversprechend ist die von der Arbeitsgemeinschaft „International Consensus Group on CMR Diagnosis of Myocarditis“ vorgeschlagenen Empfehlungen der LLC, für die CMR basierte Diagnostik, basiert auf drei Säulen. Diese bestehen aus der T2-gewichteten Ödem-Ratio (ER), den T1-gewichteten gRE sowie dem LE [58]. Allerdings beruhen die LLC teilweise auf retrospektiv durchgeführten Studien. Ebenfalls wurden häufig die klinische Präsentation der Patienten als Referenz für die MRT-Bildgebung genommen und nicht die Ergebnisse gegenüber dem Goldstandard referenziert. Und bei einigen Studien wurden vorausgewählte Patientenkollektive verwendet [65, 89, 90]. Die Wahl des Referenzstandards scheint ein Grund für die hohe Varianz der Ergebnisse in der Literatur zu sein. Studien mit hoher diagnostischer Wertigkeit weisen keine Histologie, sondern die klinische Diagnose als Referenzstandard auf. Ausnahmen stellen die Studien von *Lurz et. al.* und *Gutberlet et al. dar*, welche die Histologie als Referenz für die kardiale MRT-Diagnostik anwandte haben [61, 91, 92].

Bisher sind annähernd alle kardialen MRT-Studien in einem 1,5 T MRT durchgeführt worden. Wohingegen es keine prospektiven Studien mit Kardialen 3.0 T MRTs. zur Diagnostik der Myokarditis gibt. Insbesondere nicht wenn die Histologie als Referenz gewählt wird [91].

Hieraus leitet sich die Zielstellung dieser Arbeit ab. Kern dieser Arbeit ist der diagnostische Vergleich zwischen dem Kardio-MRT und dem derzeitigen Goldstandard in der Myokarditisdiagnostik, der EMB. Eine Einordnung in die bestehende Literatur

erlaubt die Untersuchung unseres Patientenkollektivs via 1.5 T MRT. Ferner erfolgt ein Vergleich der Diagnostik zwischen dem 1.5 T MRT und dem 3.0 T MRT, unter Anwendung der LLC. Zudem wird die Frage untersucht, ob eine akute bzw. chronische Myokarditis durch die Verwendung eines 3.0 T MRT im Vergleich zum 1.5 T MRT bzw. EMB, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit diagnostiziert werden kann.

4 Methoden

4.1 Patienten und Studienprotokoll

In unserer prospektiven Studie wurden Patienten mit klinischem Verdacht auf eine akute oder eine chronische Myokarditis, nach vorheriger Aufklärung, eingeschlossen. Die Patienten mussten mindestens eines der folgenden Kriterien (neu erworbene oder konstante Symptome) erfüllen:

-Kurzatmigkeit
-körperlicher Leistungsabfall
-Fatique
-Palpitationen
-Brustschmerzen

Ebenso erfolgte die anamnestische Abklärung hinsichtlich eines viralen Infektes.

Die apparative Diagnostik umfasste die Abklärung bezüglich frischer oder anhaltende Herzmuskelschädigung, welche durch linksventrikuläre Dysfunktion via Echokardiographie, EKG Veränderungen oder erhöhte herzmuskelspezifische Enzyme wie Troponin oder CK-MB detektiert werden konnte Eine klinisch relevante Koronararterienerkrankung, welche als Ursache der Symptome in Erwägung gezogen werden konnte, wurde via Angiographie ausgeschlossen.
Patienten mit einer diagnostizierten Koronararterienerkrankung wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Ebenso erfüllten Patienten, die eine Kontraindikation für eine

Herzkatheteruntersuchung, MRT-Untersuchung oder EMB aufwiesen, nicht die Kriterien zur Aufnahme in die Studie. Patienten ohne Diagnoseergebnisse in der EMB oder im Herz-MRT wurden ebenfalls ausgeschlossen.
Initial umfasste die Studie 138 Patienten. In 136 Patienten konnte die EMB ausgewertet werden, in 129 die 1,5 T MRT-Aufnahmen und in 113 Patienten die 3.0 T MRT-Aufnahmen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt.

1. Gruppe: Symptomdauer vom ersten Moment der Beschwerden bis zur Krankenhauseinweisung bis 14 Tage
2. Gruppe: Symptomdauer von länger als 14 Tagen

Somit wurden die Patienten mit klinischem Verdacht auf eine akute Myokarditis (Gruppe eins; n = 61), von den Patienten mit klinischem Verdacht auf eine chronische Myokarditis (Gruppe zwei; n = 68) getrennt.
Bei allen Patienten erfolgte eine ausführliche Anamnese, eine Blutentnahme zur Bestimmung der Herzenzyme, eine echokardiographische Untersuchung, eine biventrikuläre EMB, ein 1.5 T MRT und ein 3.0 T MRT. Die EMB und die MRT Bildgebung fand innerhalb der ersten 36 Stunden nach stationärer Aufnahme statt. Das 1.5 T MRT wurde immer vor dem 3.0 T MRT durchgeführt.

4.2 MRT Bildgebung

Die Kardio-MRT-Untersuchungen wurden an einem 1.5 T-MRT (Intera, Philips, Best, the Netherlands) und einem 3.0 T-MRT (Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) durchgeführt. Während den Untersuchungen wurden den Patienten jeweils 0,15 mmol Gadobutrol (Gadovist, Bayer Healthcare, Leverkusen, Germany) i.v. pro kg Körpergewicht verabreicht.
Zur Analyse der LLC wurde eine T2-gewichtete , fettsupprimierte Sequenz sowie eine T1 gewichtete TSE Sequenz vor und nach KM-Gabe akquiriert (T_2-STIR und T_1-TSE), um ein Ödeme oder eine Hyperämie darzustellen [58]. Diese wurden mit der Gerätespule akquiriert, um Spuleninhomogenitäten auszuschließen, wie bereits durch

Gutberlet et al. und *Lurz et al.* beschrieben [60, 91]. Die restlichen Sequenzen wurden mittels einer Oberflächenspule mit 5-Spulenelementen für das 1.5 T-MRT und 32-Elementen-MRT erstellt.

4.2.1 1.5 T und 3.0 T MRT-Scanner und Scannerprotokoll

Zunächst wurden Übersichtsaufnahmen von der koronalen, der sagittalen und der transversalen Bildebene angefertigt. Diese dienten der Planung der Protokollsequenz. Nachträglich wurden die EKG-synchronisierte Steady state free precession cine Sequenzen (SSFP) in „vertikaler langer Achse“ (VLA), „horizontaler langer Achse“(HLA) und „Kurzachsenorientierung - short axis“ (SA) erstellt. Beim 1.5 T MRT betrug die Repetitionszeit (TR) 3,4 ms und die Echozeit (TE) 1,7 ms. Der Flipwinkel (FA) betrug 60° und die Schichtdicke (voxel size) 1,25 x 1,25 x 8 mm^3. Beim 3,0 T MRT wurden die Cine-Sequenzen in VLA und HLA-Orientierung akquiriert. Die Repetitionszeit betrug 45 ms und die Echozeit 1,4 ms. Der Flipwinkel hatte 45° und die Schichtdicke 1,7 x 1,7 x 6mm^3. Um Untersuchungszeit zu sparen wurde auf die „short axis“ im 3,0 T MRT verzichtet.

Die T_2-gewichteten „short tau inversion recovery“ (STIR) Sequenzen, welche zur Auswertung des Ödem Verhältnis (edema ratio, ER) dienten, wurden mit Hilfe von EKG-getriggerten und atemlage-gegateten Aufnahmen („navigator-technique“ mit einem “gate and track“ Navigator) erstellt.

Es kamen folgende Parameter beim 1,5 T MRT zur Anwendung: Die Repetitionszeit in SA Orientierung betrug 1500ms (2 RR-Intervalle), die Echozeit 80ms, der Flipwinkel war 90° und die Schichtdicke betrug 0,72 x 0,72 x 8mm^3. Beim 3,0 T MRT wurden folgende Parameter verwendet: Die Repetitionszeit in SA Orientierung betrug 1500ms (2 RR-Intervalle), die Echozeit 80ms, der Flipwinkel war 90° und die Schichtdicke betrug 1,7 x 1,7 x 8mm^3.

Die T1-gewichteten Aufnahmen wurden unter kontinuierlicher freier Atmung via „Turbo-spin-echo-Sequenzen“ (TSE), in axialer Orientierung, erzeugt. Zunächst erfolgten Aufnahmen des gesamten linken Ventrikels. 15 Sekunden nach der

Applikation von Kontrastmittel wurde eine weitere identische Aufnahme angefertigt. Es wurden jeweils fünf gleiche Bilder aufgenommen.
Die LE-Aufnahmen erfolgten zehn Minuten nach Applikation des Kontrastmittels. Diese wurden initiiert durch eine zweidimensionale look-locker Sequenz zur Ermittlung der korrekten Inversionszeit (TI). Im Anschluss folgte beim 1.5 T MRT eine 3D Inversions-Recovery-Gradient Echo-Sequenz (IR-GRE) in VLA und HLA und eine Phase-Sensitiv-Inversion-Recovery-Sequenz (PSIR) in SA, jeweils unter Atemhaltetechnik. Bei den IR-GRE Sequenzen wurden folgende Einstellungen verwendet: TR: 2,8 ms, TE: 1,4 ms, voxel size: 1,28 x 1,28 x 10mm^3 und bei den PSIR Aufnahmen: TR: 4.8 ms, TE: 2,4 ms, FA: 15°, voxel size: 1,88 x 1,88 x 10^3mm. Beim 3.0 T MRT wurden die PSIR-Sequenzen in SA mit folgenden Parametern erstellt: TE: 3,53 ms, TE: 956 ms, FOV: 300 mm, Matrix: 256 mm, voxel size 0,6 x 0,6 x 10mm^3, ST: 10 mm und in 2CH und 4CH mit TE: 1,05 ms, TR: 731 ms, FA: 45°, FOV: 370 x 370 mm, Matrix: 192 x 192, voxel size: 1,9 x 1,9 x 8mm^3 und TI Aufnahmen durch TI-Scout bestimmt.

4.3 Auswertung der MRT-Daten

Die MRT Bildanalyse erfolgte mit einem zertifizierten kardiovaskulären MRT-Auswertungsprogramm (cmr42, Version 5.1.0, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary Alberta, Canada)

4.3.1 Relativer Wassergehalt

Zur Bestimmung des relativen Wassergehalts (ER), wurden in den T2-gewichteten Aufnahmen, die manuellen Konturen der epikardialen und endokardialen Schichten im Bereich des gesamten linksventrikulären Myokards vorgenommen (s. Abbildung 2). Ebenso wurde in diesen Bildschichten der Skelettmuskel manuell umrandet. Als Skelettmuskel diente der Musculus erector spinae oder der Musculus latissimus dorsi.

Die Auswahl erfolgte je nach Homogenität der Signalintensität (SI). In Steady-State-Free-Precession-Aufnahmen erfolgte die Identifizierung der „region of interest“ der Skelettmuskulatur. Der ER wurde errechnet, in dem der durchschnittliche myokardiale SI zum SI der Skelettmuskulatur ins Verhältnis gesetzt wurde.

$$ER = 3x\ SI_{Myokard}/3xSI_{Skelettmuskel}$$

Wenn der errechnete ER ≥ 1,9 war, wurde dies als globales myokardiales Ödem gewertet. Die ER wurde in drei Schichten ermittelt.

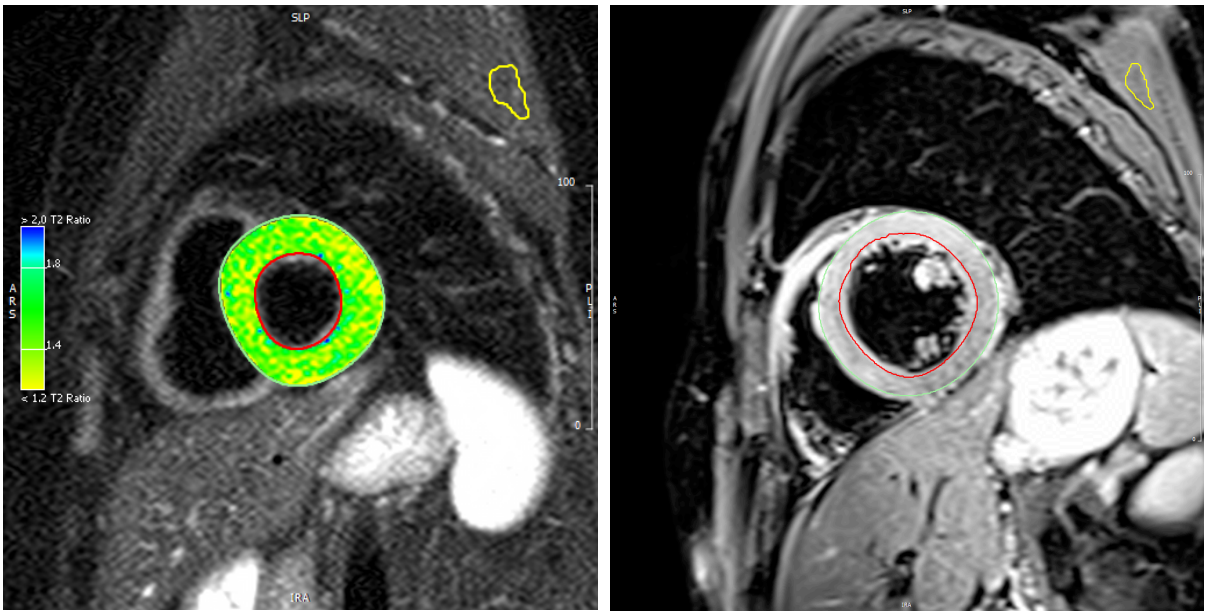

Abbildung 2 Darstellung der Bestimmung des ER in T2- gewichteten Aufnahmen, links 1.5 T MRT, rechts 3.0 T MRT.

Für die Untersuchung eines regionalen myokardialen Ödems wurden ebenfalls die T_2-gewichteten Aufnahmen des linksventrikulären Myokards herangezogen. Bei einem auffälligen fokalen SI wurde dieser Bereich manuell umrandet. Zeigte sich der Wert ≥ 1,9 im Vergleich zum übrigen linksventrikulären Myokards wurde dies als regionales myokardiales Ödem gewertet.

4.3.2 Globales relatives Enhancement (grE)

Das grE wurde in T1-gewichteten Aufnahmen des linken Ventrikels bestimmt (s. **Abbildung 3**). Hierfür wurden die epikardialen und endokardialen Konturen des linksventrikulären Myokards, sowie eine Kontur innerhalb des Skelettmuskels des

rechten Musculus errector spinae oder Musculus latisimus dorsi, vor Kontrastmittelgabe umzeichnet.
Nach Kontrastmittelabgabe wurden dann die identischen Umrandungen auf die MRT-Schichten des Myokards sowie Skelettmuskels gelegt. Es erfolgte die Bestimmung des grE in drei Schichten.

Zur Berechnung des grE wurde das Kontrastmittelenhancement des Myokards in Relation zum Kontrastmittelenhancement des Skelettmuskels gesetzt.

$$grE = ((SI_{MyokardpostKM} - SI_{MyokardpräKM}) \times SI_{MyokardpräKM}) / ((SI_{SkelettmuskelpostKM} - SI_{SkelettmuskelpräKM}) \times SI_{SkelettmuskelpräKM})$$

Bei einem grE von ≥4,0 wurde dies als myokardiale Hyperämie gewertet.

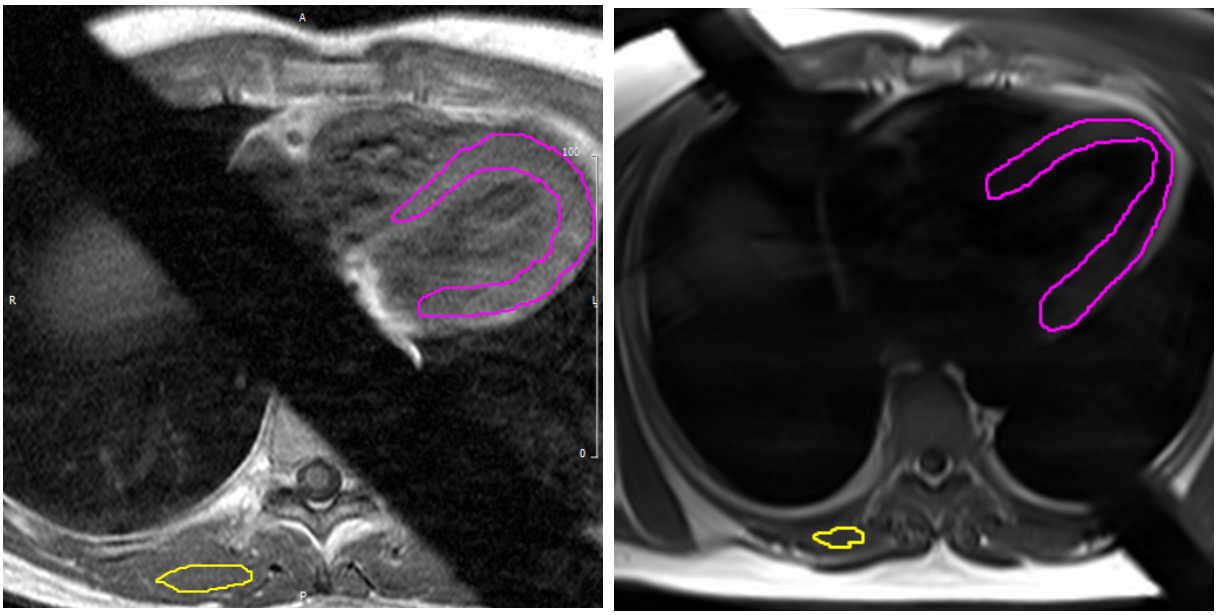

Abbildung 3 Darstellung der Bestimmung des grE in T1-gewichteten Aufnahmen, links 1.5 T MRT, rechts 3,0 T MRT

4.3.3 Late Enhancement (LE)

Das LE wurde durch visuelle Identifikation von hyperintensen Arealen innerhalb des zuvor „genullten“ Myokards in T1-gewicheten Sequenzen bestimmt. Hyperintense Areale wurden als vorhandene Fibrose/Nekrose oder Narbe gewertet. Die Auswertung

erfolgte anhand von Schichtbildern in SA-Orientierung sowie in VLA und HLA-Orientierung.

4.4 Herzkatheter

Bei allen Patienten wurde eine Koronarangiographie zum Ausschluss einer signifikanten Koronaren Herzerkrankung durchgeführt, definiert durch eine Stenose der rechten bzw. der linken Koronargefäße von mehr als 50 %.

Wenn möglich erfolgte die EMB biventrikulär mit jeweils sechs bis sieben Probeentnahmen unter Röntgenkontrolle.

Die Gewebeentnahme wurde mit der Biopsiezange der Marke Teleflex (Telefex Medical Tuttlingen GmbH, Tuttlingen, Deutschland) durchgeführt. Der Zugang zur rechtsventrikulären EMB erfolgte über die Vena femoralis.

Die rechtsventrikulären Probebiopsien wurden aus den septalen und aus dem apikalen Bereich des rechten Ventrikels, unter Röntgenkontrolle, gewonnen.

Ebenfalls unter Röntgenkontrolle wurde die linksventrikuläre Biopsie aus verschiedenen Bereichen des linken Ventrikels entnommen, nachdem der Zugang über die Arteria femoralis erfolgte. Bei Thromben im linken, oder unmöglicher Zangenpositionierung im rechten Ventrikel, wurde die Biopsie nur rechts- bzw. linksventrikulär vorgenommen.

4.4.1 Histologische, immunhistochemische und molekularbiologische Analyse

Sämtliche gewonnen Endomyokardbioptate wurden zur weiteren Untersuchung in die Abteilung Molekulare Pathologie des Universitätsklinikums Tübingen geschickt. Dort wurden die Endomyokardbioptate histologisch, immunhistochemisch und molekularbiologisch analysiert. Die „Dallas-Kriterien“ stellten die Grundlage der histologischen Untersuchung dar. Die Differenzierung zwischen akuter und chronischer Myokarditis erfolgte anhand der vorhandenen Myozytennekrosen. Eine akute Myokarditits ist definiert durch lymphozytäre Infiltrate und durch Myozytennekrosen. Bei der chronischen Myokarditis sind zwar Entzündungszellen vorhanden, aber keine Myozytennekrosen nachweisbar [50].

Die immunhistochemische Aufarbeitung erfolgte mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern, welche zur Identifikation von mononukleären Zellinfiltraten dienen. Folgende Antikörper sind eingesetzt worden: T-Lymphoyten wurden durch CD3-Antikörper aufgesucht, Markrophagen und natürliche Killerzellen durch CD68-Antikörper (PGM1) und die Expression von Histokompatibilitätsantigenen (HLA) der Klasse II mit Hilfe von HLA-DR-α-Antikörper.
Die Diagnose einer Myokarditis wurde gestellt, wenn ≥ 14 Leukozyten / mm^2 ($CD3^+$-T-Lymphozyten und/oder $CD68^+$-Makrophagen) und zusätzlich die Anzahl von Klasse II Molekülen in antigenpräsentierenden Immunzellen sich erhöht darstellten [45].
Molekularbiologisch erfolgt der Virusgenomnachweis durch die PCR. Durch das Verfahren lässt sich die Nukleinsäure der Viren Adenoviren, Epstein-Barr-Viren, Enteroviren, Humanes-Herpes-Virus-6, und Parvovirus-B19 nachweisen [93].

4.5 Statistik

Zur statistischen Bewertung der Daten wurde das Programm SPSS Version 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.
Die Daten wurden auf das Vorliegen einer Normalverteilung mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests getestet. Bei normalverteilten Daten erfolgte die Mittelwertangabe mit der entsprechenden Standardabweichung (SD). Bei nicht normalverteilten Daten wurde der Median mit dem entsprechenden Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Mengenangaben wurden sowohl als Anzahl an Patienten sowie in Prozentzahlen angegeben. Mit dem Chi-Quadrat-Test konnten kategorische Variablen miteinander verglichen werden. Als Signifikanzniveau wurde bei allen Tests p=0,05 zu Grunde gelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Übersicht

Im Zeitraum August 2012 bis Mai 2015 wurden 138 Patienten untersucht. Neun Patienten wurden aus der finalen Untersuchungsgruppe ausgeschlossen. Bei zwei Patienten musste aufgrund einer ausgeprägten Klaustrophobie die 1.5 T MRT Kernspintomographie abgebrochen werden. Ein Patient verstarb an einer fulminanten Myokarditis. Bei fünf Patienten lagen inkomplette bzw. aufgrund schlechter Bildqualität nicht auswertbare MRT Bilder vor. Des Weiteren zog ein Patient seine Einwilligung zur EMB zurück (s. Abbildung 4).

Die Auswertung der 3.0T MRT Diagnostik im Vergleich zur 1.5T MRT konnte bei insgesamt 113 Patienten durchgeführt werden. Bei zehn Patienten konnte im gesetzten Zeitfenster (72h) kein 3.0T MRT durchgeführt werden. Bei einem Patienten lag nur eine unvollständige und daher nicht auswertbare Bildgebung vor.

Vier Patienten zogen ihre Einwilligung für das 3.0 T MRT zurück und ein Patient musste aufgrund einer Perikardtamponade notfallmäßig operiert werden (s. Abbildung 4).

In Abhängigkeit der Symptomdauer erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen. Gruppe eins umfasste 61 Patienten und die Gruppe zwei bestand aus 68 Patienten.

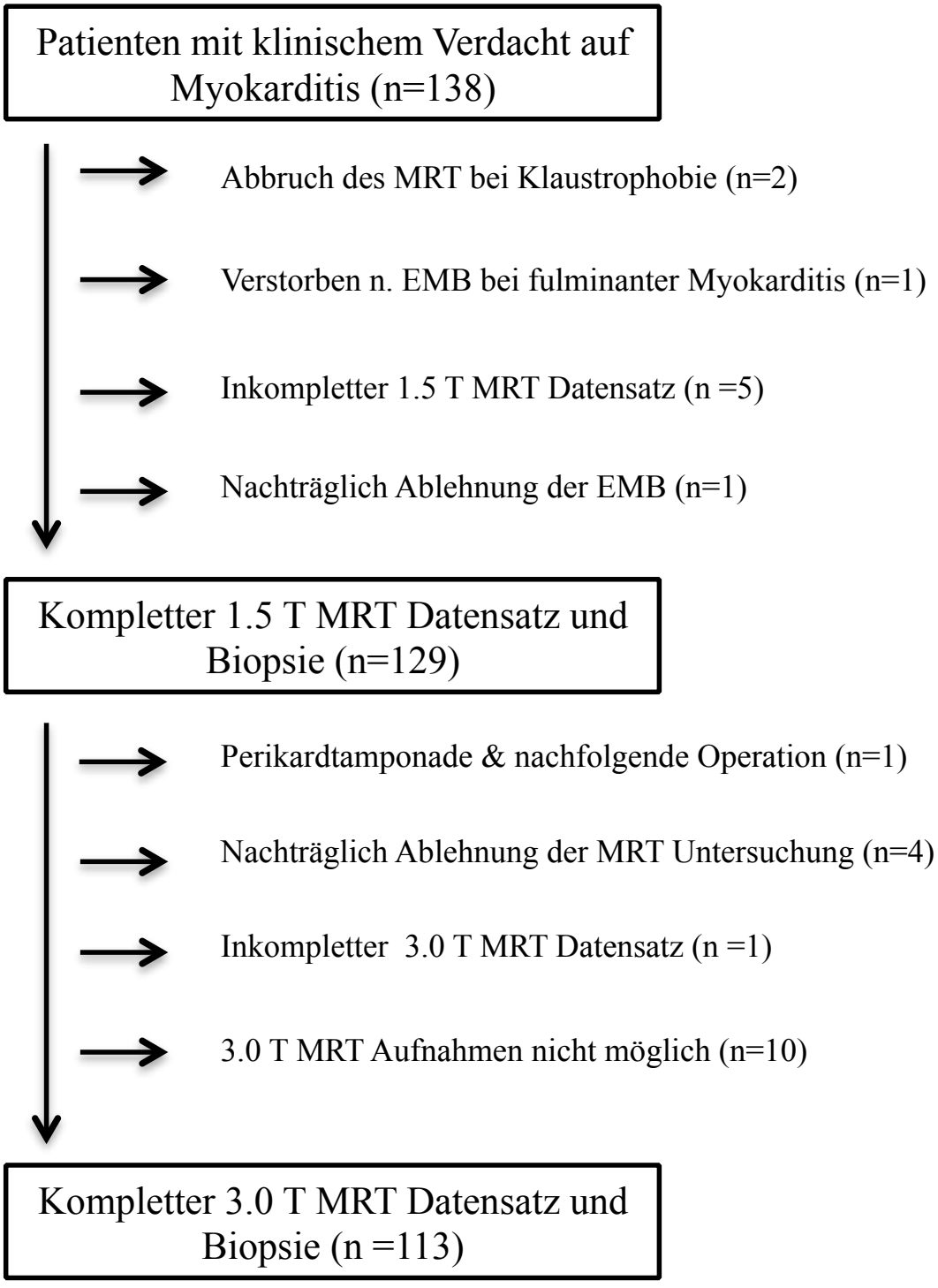

Abbildung 4 Gründe für das Ausscheiden einzelner Patienten aus der Studie [91].

5.2 Patientencharakteristika

5.2.1 Symptome

Insgesamt litten 75 (58 %) Patienten an Dyspnoe. Dieses stellte das insgesamt am Häufigsten angegebene Symptom dar (s. **Abbildung 5**). 55 (43 %) Patienten litten an Müdigkeit und Erschöpfung (fatique), 17 (13 %) an peripheren Ödemen und 30 (23 %) an Angina pectoris Beschwerden. 67 (52 %) Patienten gaben an, atypische Brustschmerzen zu verspüren.

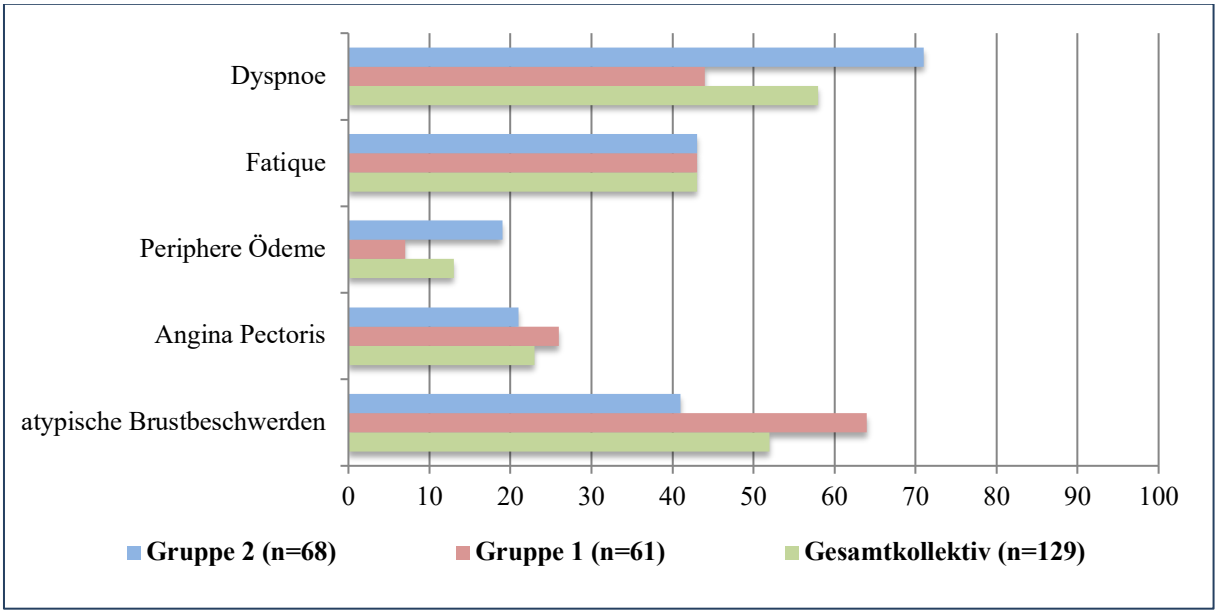

Abbildung 5 Häufigkeitsverteilung der klinischen Symptome des Gesamtkollektivs (n=129), der Gruppe 1 (n=61) und der Gruppe 2 (n=68).

Unter Dyspnoe litten vor allem die Patienten der Gruppe zwei, 71 % vs. 44 % ($p < 0.001$). Müdigkeit und Erschöpfung kamen in beiden Gruppen gleich häufig vor, jeweils 43 % ($p=1$). Periphere Ödeme wurden insbesondere bei Patienten aus der chronischen Gruppe festgestellt, 19 % vs. 7 % ($p = 0.01$). Eine Angina pectoris Symptomatik wurde von der ersten Gruppe etwas häufiger angegeben 26 % vs. 21 % ($p = 0.5$). Die atypischen Brustschmerzen wurden von Patienten der akuten Gruppe signifikant häufiger angegeben, und 64 % vs. 41 % ($p = 0.001$).

5.2.2 Alter und Geschlecht

Der Altersdurchschnitt der Patienten betrug 44 Jahre (IQR 32 - 56 Jahre). Die Patienten aus der Gruppe eins, mit einem Durchschnitt von 40 Jahren (IQR 29 - 56 Jahre), waren im Vergleich zur Gruppe zwei, mit einem Altersdurchschnitt von 44 Jahren (IQR 35 - 57 Jahre), nicht signifikant jünger ($p = 0.08$).

Männer erkrankten wesentlich häufiger als Frauen. Insgesamt erkrankten 36 Frauen (28 %) und 93 Männer (72 %). Die Verteilung der Frauen in den beiden Gruppen war annähernd identisch. Gemäß der Symptomdauer wurden 17 Frauen (28 %) der akuten Myokarditisgruppe zugeordnet und 19 Frauen (28 %) wurden in die chronische Myokarditisgruppe eingeschlossen (s. Tabelle 2).

5.2.3 Symptomdauer

Der Median der Zeit von den erstmaligen Symptomen bis zur Krankenhausaufnahme betrug für alle Patienten 14 (7 - 30) Tage. Der Median der akuten Gruppe lag bei 6 (1 - 13) Tagen und der aus der chronischen Gruppe bei 30 (21 - 138) Tage (s. Tabelle 2).

5.2.4 Linksventrikuläre Funktion

Die linksventrikuläre Funktion der Gruppe eins betrug 48 % (IQR 28 % - 54 %). Sie präsentierte sich signifikant höher im Vergleich zur Gruppe zwei mit 27 % (IQR 17 % - 44%; $p < 0,001$) (s. Tabelle 2).

5.2.5 EKG Veränderungen

Bei insgesamt fünf Patienten (4 %) zeigte sich eine ST-Streckenhebung. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied, bezüglich des Auftretens der ST-Streckenhebung, zwischen der Gruppe eins und zwei festgestellt werden (5% vs. 3%, $p= 0.72$). Eine ST Streckensenkung zeigte sich bei 60 Patienten (47 %), auch hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der akuten und der chronischen Gruppe beobachtet werden (44% vs. 49%, $p=0.57$) (s. Tabelle 2).

Eine atrioventrikuläre Überleitungsstörung wurde bei 20 Patienten beobachtet. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (10 % vs. 21 %, $p = 0.04$) (s. Tabelle 2).

5.2.6 Labor

Das Troponin T war bei 98 Patienten (76 %) erhöht. Es gab keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen Gruppe eins und zwei hinsichtlich des Nachweises (77 % vs. 75 %, p = 0.86). Allerdings betrug der Durchschnittswert von Troponin T bei den Patienten bei denen der Wert >14 pg/l war, 232 ng/l (34 - 298) in der akuten und 275 ng/l (32 - 90) in der chronischen Gruppe.

Der CK-MB war bei 33 Patienten (26%) erhöht. Eine CK-MB Erhöhung konnte in Gruppe eins bei 22 Patienten (36 %) und in Gruppe zwei bei elf Patienten (16%) registriert werden. CK-MB Erhöhungen konnten in Gruppe eins deutlich häufiger beobachtet werden (p = 0.002). Ein erhöhter CRP-Wert wurde wesentlich häufiger in Gruppe eins mit 69 % gemessen als in Gruppe zwei mit 50 % (p = 0.007).

Der NT-proBNP-Wert (in pg/ml) war in Gruppe zwei deutlich höher 1,105 (332 - 4613) als in Gruppe eins mit 631 (205 - 1916) (p = 0.06) (s. Tabelle 1 und Tabelle 2).

5.2.7 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bluthochdruck, Hyperlipidämie und Übergewicht waren jeweils in Gruppe zwei signifikant häufiger als in Gruppe eins (62 % vs. 41 %, p = 0.005; 37 % vs. 20 %, p = 0.012; 49 % vs. 34 %, p = 0.03). Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren Rauchen und Diabetes zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (s. Tabelle 2).

Parameter	**Alle Patienten**	**Gruppe 1** Symptome ≤ 14 Tage	**Gruppe 2** Symptome > 14 Tage	**Gruppe1 vs.2** p-Wert
n	129	61	68	-
Alter in Jahren, MW + SD	44 (32-56)	40 (29-56)	46(35-57)	0,08
Geschlecht				
Weiblich, n (%)	36 (28)	17 (28)	19 (28)	1
Männlich, n (%)	93 (72)	44 (72)	(72)	1
Symptomdauer in Tagen, Median (IQR)	14 (7-30)	6(1-13)	30 (21-138)	<0,001
Symptome, n (%)				
Dyspnoe	75 (58)	27 (44)	48 (71)	<0,001
Müdigkeit	55 (43)	26 (43)	29 (43)	1
Periphere Ödeme	17 (13)	4 (7)	13 (19)	0,01
Angina pectoris	30 (23)	16 (26)	14 (21)	0,5
Atypische Brustschmerzen	67 (52)	39 (64)	28 (41)	0,001
LVEF, Median (IQR)	34 (20-50)	48 (28-54)	27 (17-44)	<0,001
Pathologisches EKG, n (%)				
ST-Streckenhebung	5 (4)	3 (5)	2 (3)	0,72
ST-Streckensenkung	60 (47)	27 (44)	33 (49)	0,57
Atrioventrikuläre Überleitungsstörung	20 (16)	6 (10)	14 (21)	0,04
Pathologisches Labor				
Erhöhtes Troponin T >14 pg/l	98 (76)	47 (77)	51 (75)	0,86
Troponin T, ng/l (IQR)	70 (32-298)	232 (38-830)	75 (32-90)	<0,001
Erhöhtes CK-MB > 0,4 µmol/ls	33 (26)	22 (36)	11 (16)	0,002
CK-MB, µmol/ls (IQR)	0,77 (0,56-1,07)	1,03 (0,59-1,17)	0,64 (0,48-0,77)	0,02
Erhöhtes CRP >5mg/l	76 (59)	42 (69)	34 (50)	0,007
CRP, mg/l (IQR)	21 (8-52)	31 (9-62)	12 (7-40)	0,01
NT-proBNP, pg/ml (IQR)	794 (272-3483)	631 (205-1916)	1105 (332-4613)	0,06
kardiovaskuläre Risikofaktoren, n(%)				
Bluthochdruck	67 (52)	25 (41)	42 (62)	0,005
Rauchen	45 (35)	19 (31)	26 (38)	0,37
Diabetes mellitus	13 (10)	3 (5)	10 (15)	0,07
Hyperlipoproteinämie	37 (29)	12 (20)	25 (37)	0,012
Adipositas	54 (42)	21 (34)	33 (49)	0,03
n= Anzahl; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; IQR= Interquartilabstand; EKG = Elektrokardiogramm; CK-MB = Kreatinkinase-Myokardtyp; CRP= C-reaktives Protein				

Tabelle 2 Patientencharakteristika

5.3 Herzkatheter Untersuchung

5.3.1 Mono bzw. biventrikuläre EMB

Eine EMB erfolgte bei 129 Patienten. Bei 120 Patienten (93 %) wurde eine biventrikuläre Myokardbiopsie durchgeführt. Bei sechs Patienten (4,6 %) konnte ausschließlich eine rechtsventrikuläre Myokardbiospie und bei drei Patienten (2,3 %) eine linksventrikuläre Myokardbiopsie vorgenommen werden.

5.3.2 Ergebnisse der EMB

Von den 129 untersuchten Patienten wiesen 91 (71 %) Anzeichen einer Myokarditis auf. Die Diagnose einer akuten Myokarditis wurde bei fünf Patienten (4%) gestellt. Eine chronische Myokarditis wurde bei 86 Patienten (67 %) nachgewiesen. Bei drei Patienten konnte eine ausgeheilte Myokarditis diagnostiziert werden. Myokarditis war die häufigste gestellte Diagnose der EMB. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe eins und zwei (43 Patienten (70 %) vs. 48 Patienten (71 %; p = 1)).

Die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie wurde am zweithäufigsten gestellt (DCM). Insgesamt waren 25 Patienten (19 %) der untersuchten Patienten betroffen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In Gruppe eins waren elf Patienten (18%) und in Gruppe zwei waren 14 Patienten (21 %; p = 0,82) betroffen. Die hypertrophe Kardiomyopathie wurde bei zwei Patienten (2 %) diagnostiziert, jeweils ein Patient aus beiden Gruppen.

Bei einem Patienten, welcher sich in der akuten Gruppe befand, konnte via Biopsie keine Diagnose gestellt werden (s. Tabelle 3).

Diagnose, n (%)	Alle Patienten n = 129	Gruppe 1 Symptome 14 Tage n = 61	Gruppe 2 Symptome 14 Tage n = 68	Gruppe 1 vs. Gruppe 2, p-Wert
Myokarditis	91 (71)	43 (70)	48(71)	1.0
Akute Myokarditis	5 (4)	5 (8)	0 (0)	0.02
Chronische Myokarditis	86 (67)	38 (62)	48 (71)	0.35
Nachweis Virusgenom	34 (26)	15 (26)	19 (28)	0.69
Virusgenom in Abwesenheit einer Inflammation	6 (5)	4 (7)	2 (3)	0.42
Geheilte Myokarditis ohne signifikante myokardiale Inflammation	3 (2)	1 (2)	2 (3)	1.0
hyperthrope Kardiomyopathie	2 (2)	1 (2)	1(1)	1.0
dilatative Kardiomyopathie	25 (19)	11 (18)	14 (21)	0.82
Amyloidose	1 (1)	0 (0)	1 (1)	-
Keine definitive Diagnose	1 (1)	1 (2)	0 (0)	-

Tabelle 3 Diagnosen der EMB für das Gesamtkollektiv (n = 129), Gruppe 1 (n = 61) und Gruppe (n = 68)

5.3.3 Virusnachweis

Ein Virusgenomnachweis konnte via PCR bei 48 Patienten (37 %, n = 129) erfolgen. Der Erreger PVB 19 konnte am häufigsten nachgewiesen werden. Dieser wurde bei 31 Patienten detektiert (64 %, n = 48). In zehn Prozent der beschriebenen Fälle lag zusätzlich zur PVB19 Infektion auch eine Besiedelung mit EBV bzw. HH6 vor.
Am zweithäufigsten konnte HH6 in 18 Patienten (37 %) nachgewiesen werden. Hier lag lediglich bei einem Patienten eine PVB19 Coinfektion vor.

Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied im Bezug auf den Virusnachweis (Gruppe eins: n = 22/61; 36 %; Gruppe zwei: n = 46/68; 38 %; p = 0.86) (s. Abbildung 6 – Abbildung 8).

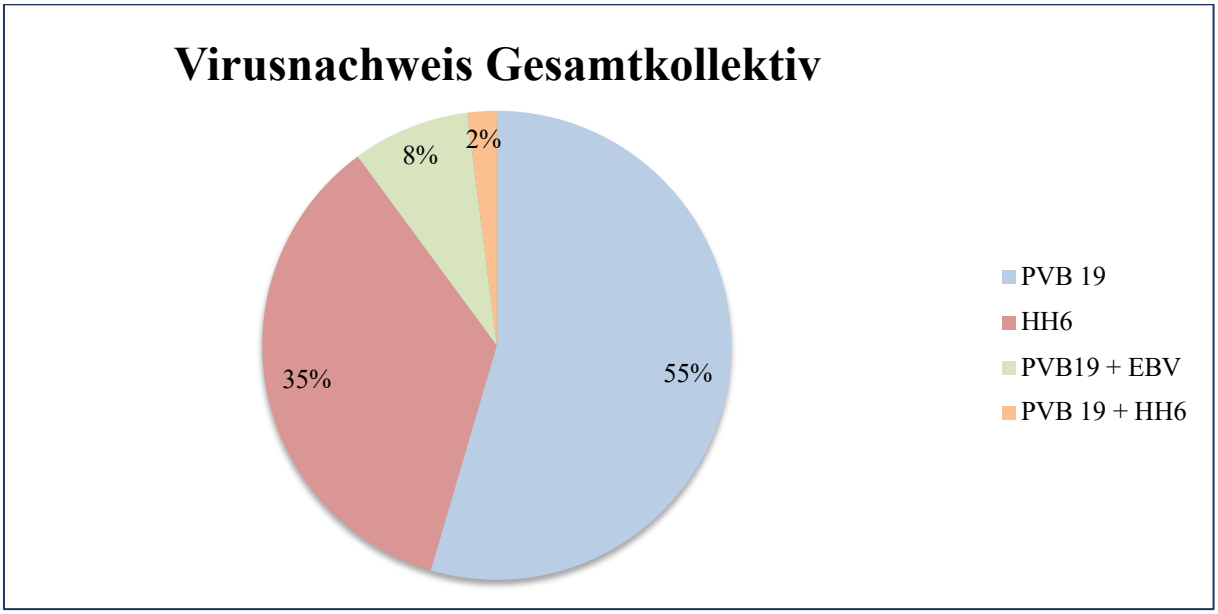

Abbildung 6 Virusgenomverteilung in Prozent innerhalb der viruspositiven Patienten des Gesamtkollektivs 37 % (n = 48/ 129)

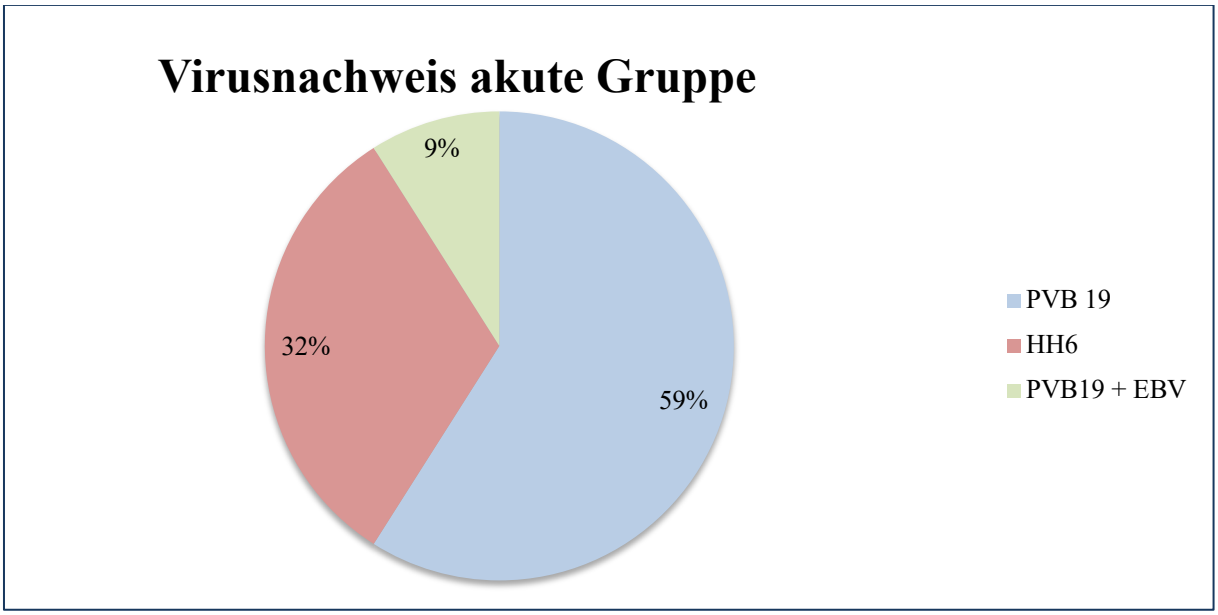

Abbildung 7 Virusgenomverteilung in Prozent innerhalb der viruspositiven Patienten der akuten Gruppe 36 % (n = 22 / 61).

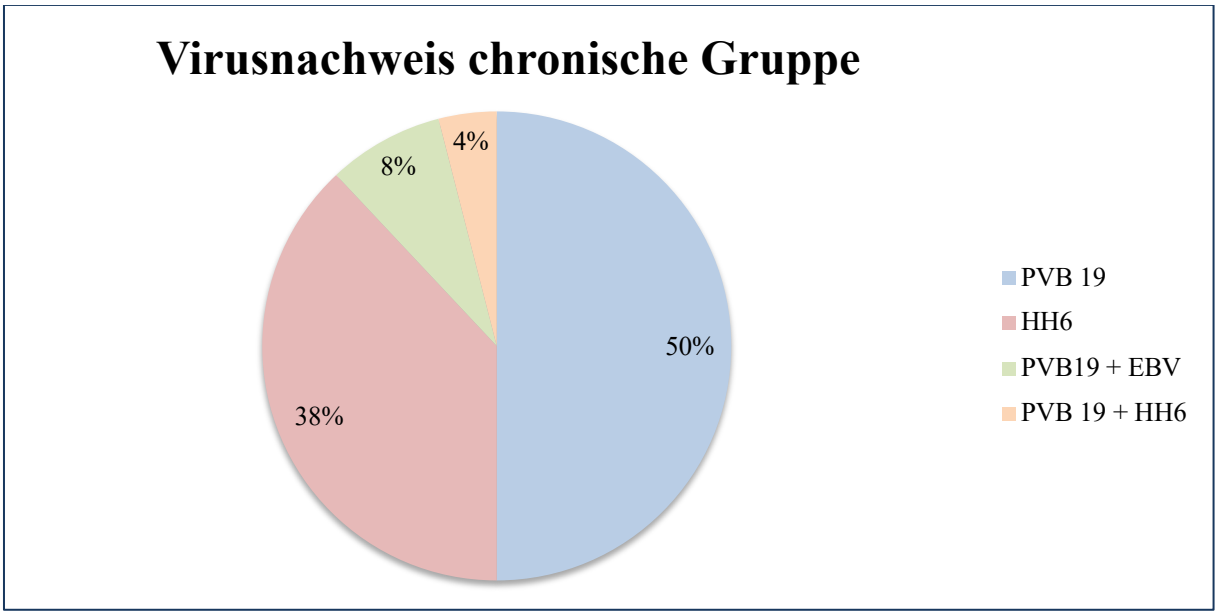

Abbildung 8 Virusgenomverteilung in Prozent innerhalb der viruspositiven Patienten des Gesamtkollektivs 38 % (n = 26 / 69)

5.3.4 Fibrose

Bei 77 Patienten konnte eine ausgeprägte linksventrikuläre Fibrose nachgewiesen werden. Ein Nachweis einer ausgeprägter linksventrikulärer Fibrose ergab sich vor allem bei Patienten der chronischen Gruppe (14.2 ± 8.7 % vs. 9.8 ± 6.0 %; p = 0.03).

5.4 MRT Diagnostik

5.4.1 Ergebnis der 1.5 T MRT Untersuchung

5.4.1.1 MRT-Entzündungsparameter

Bei 123 Patienten von 129 Patienten konnten die T2-gewichteten Sequenzen zur Bestimmung des relativen Wassergehaltes (ER) erhoben und ausgewertet werden. Bei sechs Patienten konnte kein ER ermittelt werden bzw. die Daten waren für die Auswertung des intramyokardialen/ bzw. fokalen Ödems nicht verwertbar (Gruppe eins: gültig 58, Gruppe zwei: gültig 65).

Bei 60 von 123 Patienten (48,8 %) konnte ein globales intramyokardiales Ödem/ bzw. fokales Ödem gemäß ER ≥ 1,9 festgestellt werden.

In der akuten Gruppe zeigten 28 von 58 Patienten (48,3 %) ein erhöhtes globales intramyokardiales Ödem/ bzw. fokales Ödem und in der chronischen Gruppe waren es 32 von 65 Patienten (49,2 %;). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung in den beiden Gruppen (p = 0.916) (s. Abbildung 9).

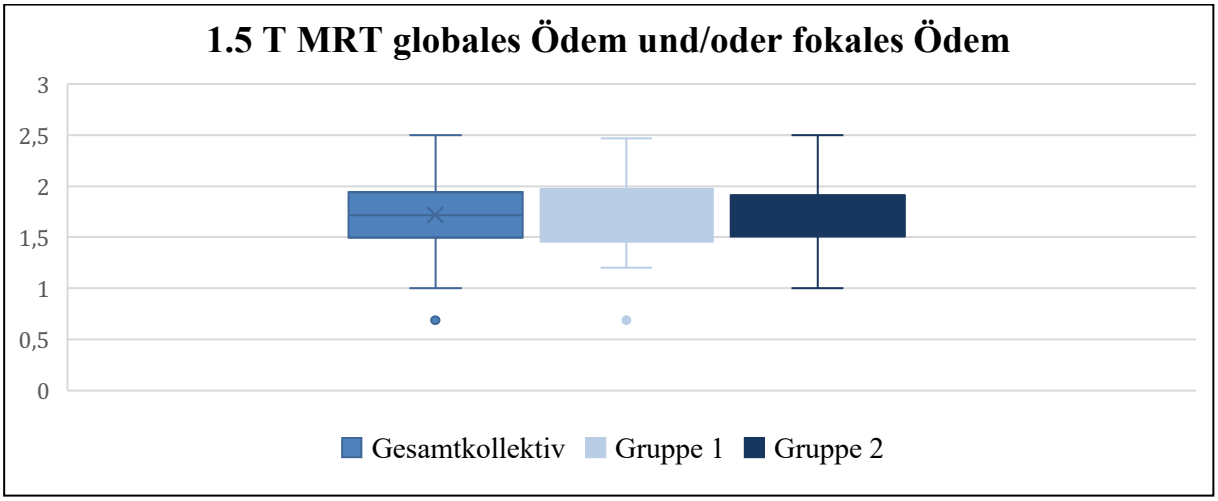

Abbildung 9 Box-Plot: Verteilung des ER innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 123); Gruppe eins (n = 58) und Gruppe zwei (n = 65); es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,916)

Bei fünf von 129 Patienten (3,9 %) waren die Daten zur Ermittlung des grE unvollständig. Bei 73 Patienten von 124 Patienten (58,9 %) wurde ein erhöhtes grE (gRE ≥ 4,0) festgestellt. In der akuten Gruppe zeigte sich der erhöhte gRE Wert bei 29 von 58 Patienten (50 %) und in der chronischen Gruppe bei 44 von 66 Patienten (66,7 %, p = 0,06) (s. Abbildung 10).

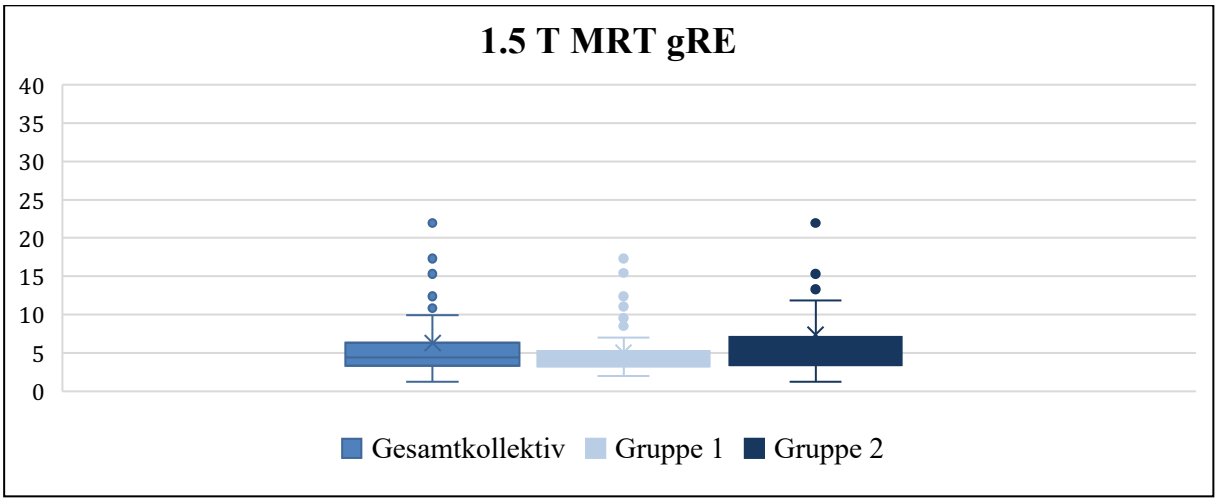

Abbildung 10 Box-Plot: Verteilung des grE innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 124); Gruppe eins (n = 58) und Gruppe zwei (n = 66); es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,06)

Bezogen auf das Gesamtkollektiv betrug der Mittelwert für das globale intramyokardiale Ödem und/oder fokale Ödem 1.9, mit einer Standardabweichung von 0.43. Der Median lag bei 1,84 (IQR 1,58 - 2,5).
Für die akute Gruppe wurde ein Mittelwert von 1,9, bei einer Standardabweichung von 0.44 ermittelt. Der Median betrug 1,85 (IQR 1,58 - 2,48). Innerhalb der chronischen Gruppe wurde ein Mittelwert von 1,9, bei einer Standardabweichung von 0.43 berechnet. Der Median lag bei 1,84 (IQR 1,56 - 2,5; p = 0,83).
Es wurde ein Mittelwert für das grE des Gesamtkollektivs von 6,21, bei einer Standardabweichung von 10,06 berechnet. Der Median lag bei 4,43 (IQR 3,33 - 6,35) für das gesamte Patientenkollektiv.
Für die akute Gruppe wurde ein von Mittelwert 4,98, bei einer Standardabweichung von 3.11 und ein Median von 4,12 (IQR 3,23 - 5,21) ermittelt.
Bei der chronischen Gruppe betrug der Mittelwert 7,39, bei einer Standardabweichung von 13,44 und der Median 4,77 (3,44 - 7,27; p = 0,19).
Insgesamt zeigten sich bei 89 von 125 Patienten (71,2 %) ein erhöhtes LE auf. Bei vier von 129 Patienten (3,1 %) präsentierten sich die Daten zur Auswertung des LE unvollständig. In der ersten Untergruppe hatten 43 von 58 Patienten ein positives LE (74,14 %). In der zweiten Gruppe wiesen 46 von 67 Patienten (68,66 %; p = 0,50) ein positives LE auf (s. Abbildung 11).

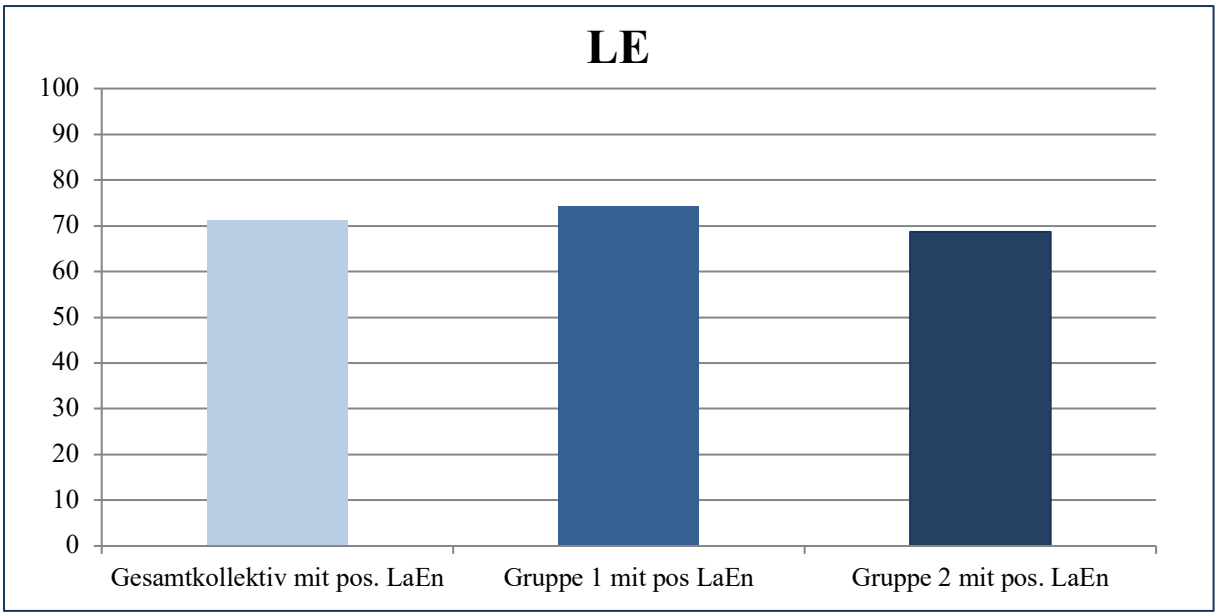

Abbildung 11 Häufigkeitsverteilung LE in % innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 125); Gruppe eins (n = 59) und Gruppe zwei (n = 67); es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,06)

Das LE innerhalb des Gesamtkollektivs war am häufigsten intramyokardial lokalisiert. Bei insgesamt 36 der 125 Patienten (28,8 %) konnte das LE dort nachgewiesen werden. Bei insgesamt 27 Patienten (21,6 %) war aufgrund der diffusen Verteilung des LE keine genaue Zuteilung möglich (s. Abbildung 12).

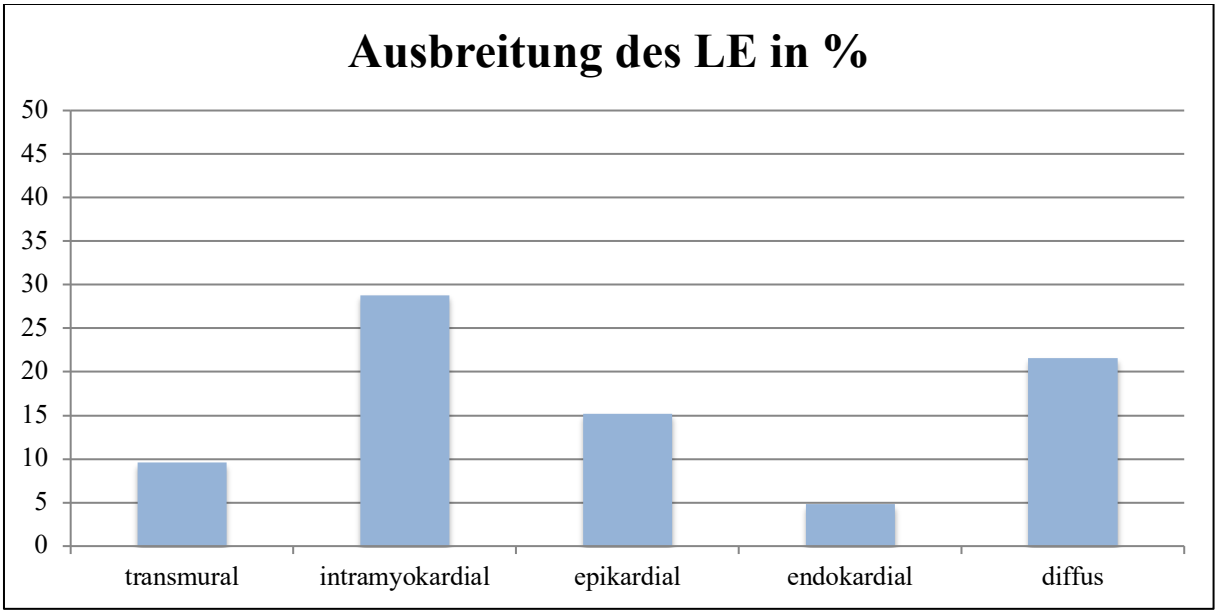

Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Ausbreitung des LE in % innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 125)

In beiden Subgruppen war das intramyokardiale LE das am häufigsten detektierte (27,6 % akute Gruppe und 29,9 % chronische Gruppe; p= 0,72). In der akuten Gruppe war sowohl das epikardiale LE (20,7 %) und das diffus vorkommende LE (22,4 %) häufiger als in der chronischen Gruppe (10,4 % und 14,9 %; p=0,23 und p=0,31). Wohingegen in der chronischen Gruppe das transmurale LE (10,4 %), sowie das endokardiale LE (6 %) häufiger als in der akuten Gruppe war (8,6 % und 3,4 %; p=0,52 und p=0,58; s. Abbildung 13). Bezüglich der Ausbreitung des LE innerhalb des Myokards ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen.

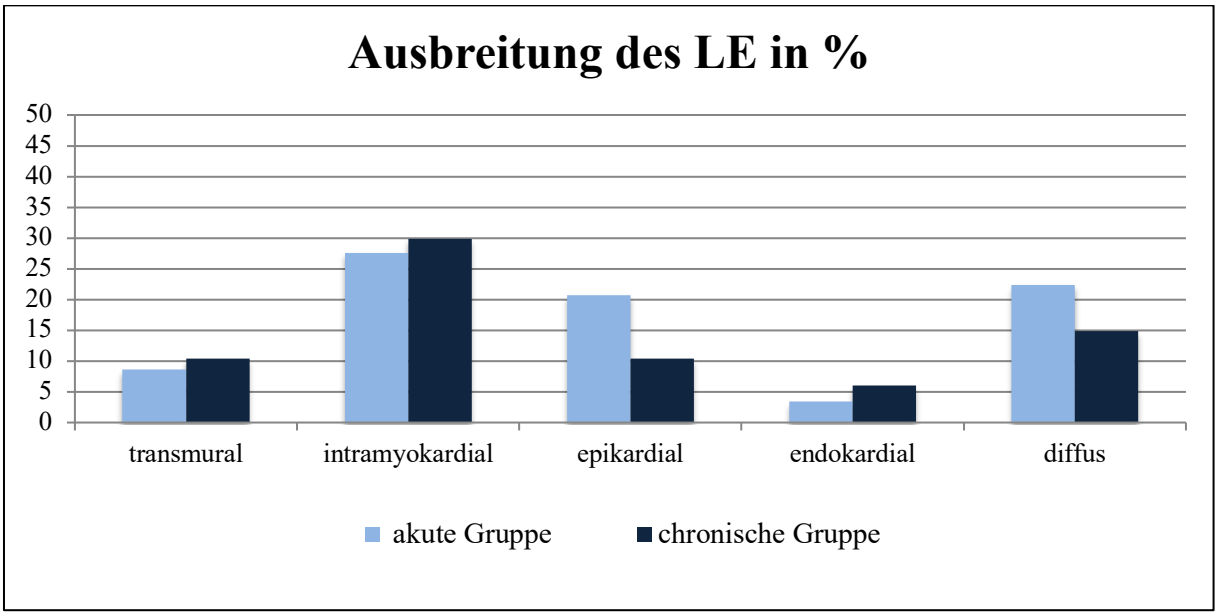

Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Ausbreitung des LE in % innerhalb der akuten Gruppe (n = 58) und der chronischen Gruppe (n=67).

Tabelle fünf zeigt die Lokalisation und deren Verteilung des LE im Myokard (s. Tabelle 5). Am häufigsten war das LE inferior lokalisiert, sowohl in der akuten (60 %) als auch in der chronischen (52 %) Gruppe. Das LE war lateral signifikant häufiger in der akuten Gruppe als in der chronischen Gruppe anzutreffen (p=0,03). In den anderen Lokalisationen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen.

LE	Alle Patienten n = 125	Gruppe 1 n = 58	Gruppe 2 n = 67	Gruppe 1 vs. Gruppe 2, p-Wert
Lokalisation				
anterior	24 (19)	10 (17)	14 (21)	0.31
lateral	52 (42)	29 (58)	23 (34)	0.03
inferior	70 (56)	35 (60)	35 (52)	0.56
septal	64 (51)	32 (55)	32 (48)	0.51

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation des LE absolut und in % innerhalb des Gesamtkollektives (Alle Patienten), der akuten (Gruppe 1) und der chronischen Gruppe (Gruppe 2).

Bei der Annahme der Kombination aus mindestens zwei von drei positiven MRT Entzündungsparametern (LLC), wurden bei 77 von 123 Patienten (62,6 %) die LLC als positiv gewertet.

Bei Patienten der akuten Gruppe waren bei 35 von 58 Patienten (60,3 %) die LLC positiv, wohingegen bei der chronischen Gruppe bei 42 von 65 Patienten (64,6 %) die LLC positiv waren (p = 0,625) (s. Abbildung 12).

5.4.1.2 Ergebnisse der 1.5 T MRT-Diagnostik bezogen auf die EMB

5.4.1.2.1 Gesamtkollektiv

Die durchgeführte Endomyokarddiagnostik bzw. deren Ergebnisse wurde als Referenzwert für die Ergebnisse der MRT-Diagnostik gewählt. Dabei fand ein Vergleich zwischen den einzelnen MRT-Entzündungsparametern, den Biopsieergebnissen und der Kombination aus mindestens zwei von drei positiven MRT-Entzündungsparametern (LLC) statt.

Es wurden jeweils die Sensitivität, die Spezifität, der PPW und der ermittelt. Im Gesamtkollektiv zeigt sich beim LE die höchste Sensitivität mit 74,4 %. Den höchsten Wert für die Spezifität wie auch den PPW, wird unter Annahme des globalen relativen Ödems und/oder fokalen Ödems (ER), mit 64,1 % bzw. 76,7 % erreicht. Den höchsten Wert für den NPW, konnte bei der Verwendung der LLC, mit 45,7 % erlangt werden (s. Abbildung 13, Tabelle 6).

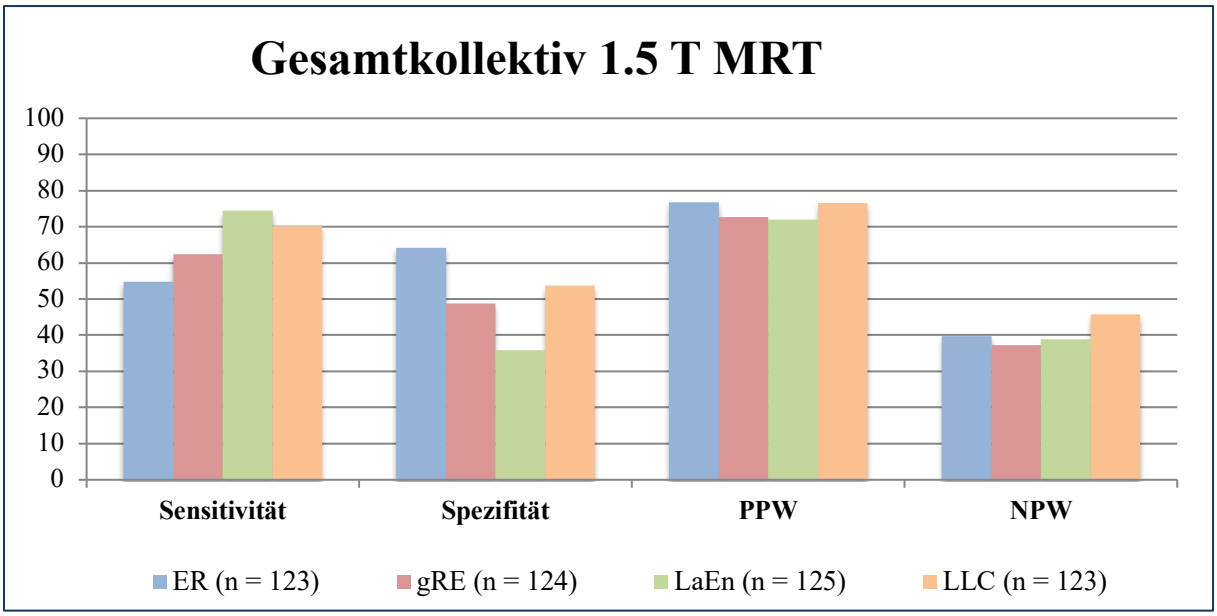

Abbildung 14: Sensitivtät, Spezifität, PPW und NPW des Gesamtkollektivs bezogen auf ER, gRE, LE und LLC

5.4.1.2.2 Ergebnisse der akuten Gruppe (Symptomdauer ≤ 14 Tage)

Die Patienten aus der Gruppe der akuten Beschwerden (Gruppe eins, Symptomdauer ≤ 14 Tage) wiesen folgende Ergebnisse auf: Die höchsten Werte für die Sensitivität konnte beim LE mit 79,5 % erreicht werden. Die höchste Spezifität zeigte das globale Ödem und/oder fokale Ödem (ER) mit 68,4 %. Die höchsten Werte für den PPW und NPW, ließen sich unter Berücksichtigung auf die LLC (zwei aus drei positiven MRT-Parameter), mit 80 % bzw. 52,2 % erzielen (s. Abbildung 15, Tabelle 6).

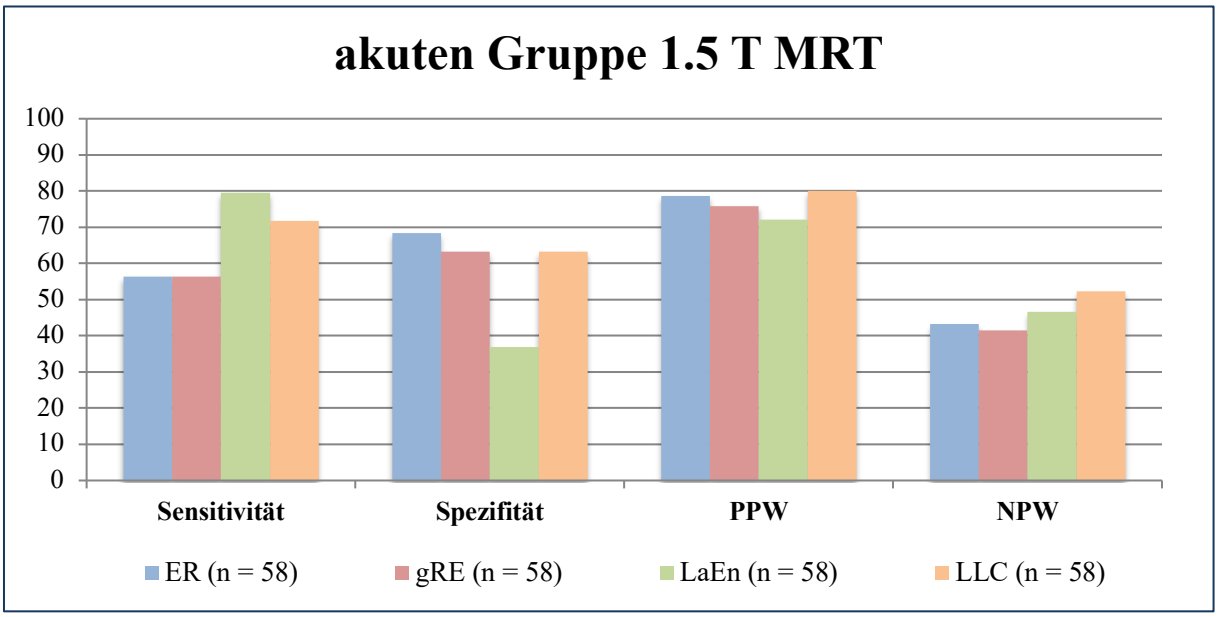

Abbildung 15: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der akuten Gruppe bezogen auf ER, gRE, LE und LLC

5.4.1.2.3 Ergebnisse der chronischen Gruppe (Symptomdauer > 14 Tage)

Die Patienten aus der Gruppe der chronischen Beschwerden (Gruppe zwei, Symptomdauer > 14 Tage) zeigten folgende Ergebnisse:

Die Sensitivität des LE präsentierte sich, wie bereits bei der akuten Gruppe, mit einem Wert von 70,2 % am höchsten. Die höchste Spezifität zeigte, ebenfalls wie bei der akuten Gruppe, das globale Ödem und/oder fokale Ödem (ER) mit 60 %. Ebenso konnte via ER der höchste Wert für den PPW mit 75 % erreicht werden. Unter der Annahme der LLC konnte der höchste Wert für den NPW ermittelt werden (s. Abbildung 16, Tabelle 6).

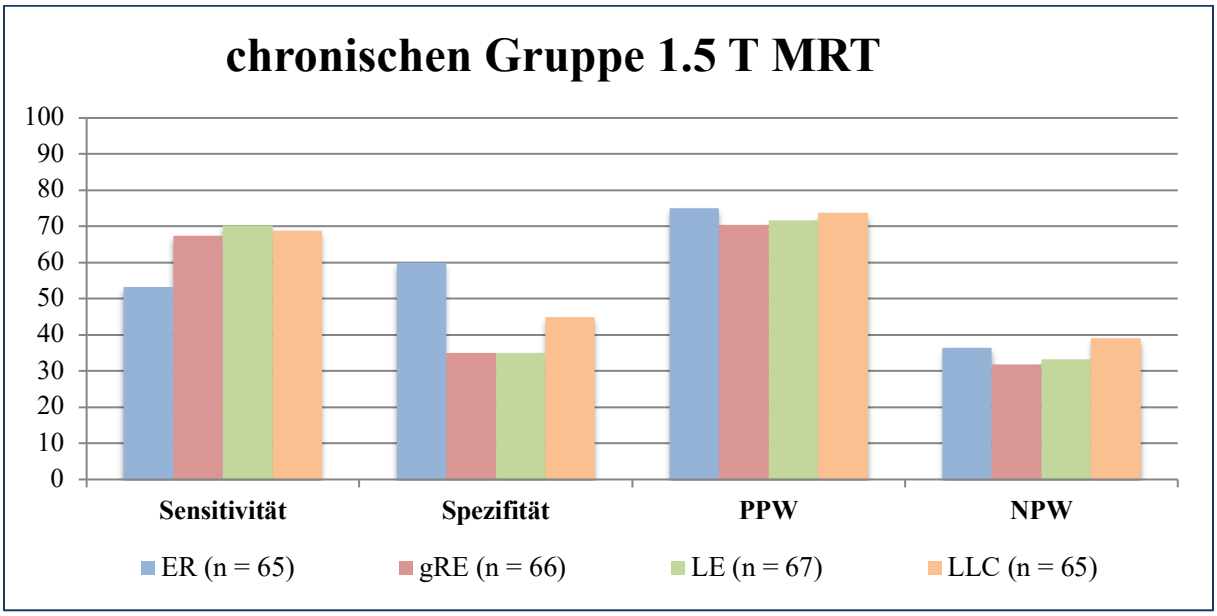

Abbildung 16: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der chronischen Gruppe bezogen auf ER, gRE, LE und LLC

%	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
Gesamtkollektiv; n = 129				
ER (n = 123)	54,8	64,1	76,7	39,7
gRE (n = 124)	62,4	48,7	72,6	37,3
LE(n = 125)	74,4	35,9	71,9	38,9
LLC (n = 123)	70,2	53,8	76,6	45,7
Gruppe 1 = akut				
ER (n = 58)	56,4	68,4	78,6	43,3
gRE (n = 58)	56,4	63,2	75,9	41,4
LE (n = 58)	79,5	36,8	72,1	46,7
LLC (n = 58)	71,8	63,2	80	52,2
Gruppe 2 = chronisch				
ER (n = 65)	53,3	60	75	36,4
gRE (n = 66)	67,4	35	70,5	31,8
LE (n = 67)	70,2	35	71,7	33,3
LLC (n = 65)	68,9	45	73,8	39,1
ER= globales intramyokardiales Ödem und/oder ein fokales Ödem; gRE = globales relatives Enhancement; LE = Late Enhancemet; LLC = Lake-Louise-Kriterien				

Tabelle 5: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW beim 1.5 T MRT

5.4.2 Ergebnis der 3.0 T MRT-Untersuchung

5.4.2.1 MRT-Entzündungsparameter

Bei 113 von 129 Patienten konnte die Datensätze, welche durch das 3.0 T MRT generiert worden sind, analysiert werden. Bei 16 Patienten konnten aus unterschiedlichen Gründen keine 3.0 T MRT Aufnahmen durchgeführt werden (s. Abbildung 4).

Das globales intramyokardiale Ödem und/oder ein fokales Ödem konnte bei allen 113 Patienten untersucht werden.

Bei 35 von 113 Patienten (31 %) konnte ein globales intramyokardiales Ödem und/ oder ein fokales Ödem gemäß ER ≥ 1,9 festgestellt werden.

In der akuten Gruppe zeigten 17 von 56 Patienten (30,4 %) eine erhöhtes globales intramyokardiales Ödem und in der chronischen Gruppe 18 von 57 Patienten (31,6 %; p = 0,888) (s. Abbildung 17).

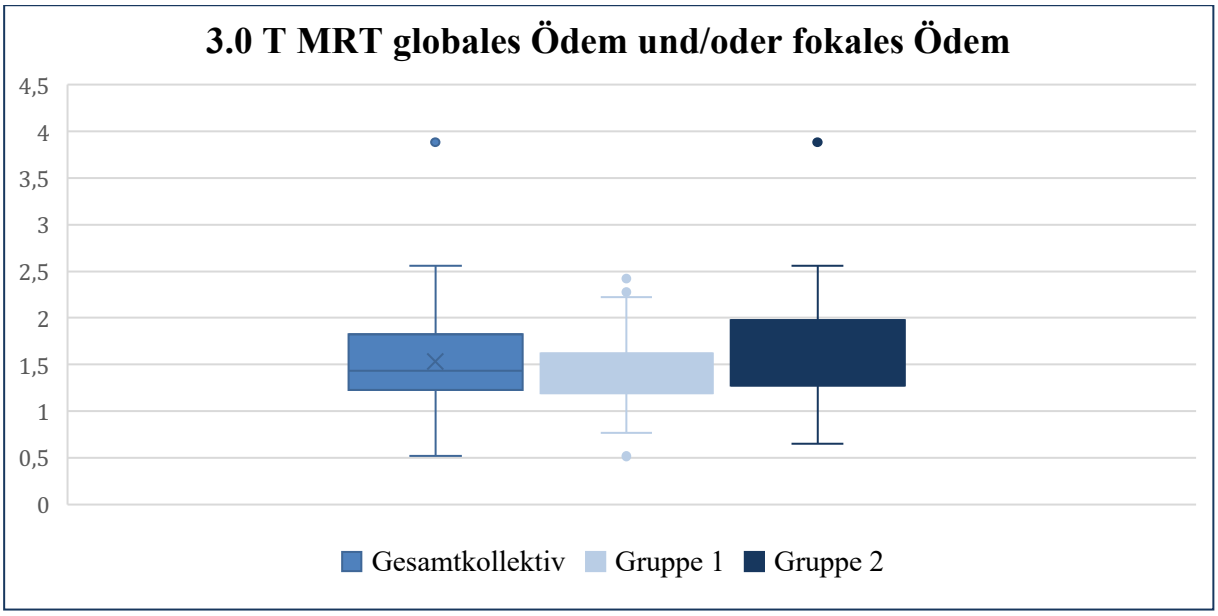

Abbildung 17: Box-Plot, Verteilung des ER % innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 113); Gruppe eins (n = 56) und Gruppe zwei (n = 57); es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,888)

Bezogen auf das Gesamtpatientenkollektiv lag der Mittelwert bei 1.65, mit einer Standardabweichung von 0.55 und der Median bei 1,48 (IQR 1,24 - 2,09).
Innerhalb der akuten Gruppe betrug der Mittelwert 1,62, mit einer Standardabweichung von 0.54 und der Median 1,45 (IQR 1,22 - 2,14). Bei der chronischen Gruppe konnte ein Mittelwert von 1,67, mit einer Standardabweichung von 0.55 und ein Median von 1,55 (IQR 1,27 - 2,09; p = 0.592) berechnet werden.
Das grE konnte bei 110 von 113 Patienten untersucht werden. Bei drei Patienten (2,7 %) lagen keine oder unzureichend auswertbare Aufnahmen vor. Bei 84 von 110 Patienten (76,4 %) wurde ein erhöhtes grE (gRE ≥ 4,0) festgestellt.
In der akuten Gruppe (Symptomdauer ≤ 14 Tage) zeigte sich der erhöhte grE-Wert bei 43 von 55 Patienten (78,2 %) und in der chronischen Gruppe (Symptomdauer > 14 Tage) bei 41 von 55 (74,5 %, p = 0,654) (s. Abbildung. 18).

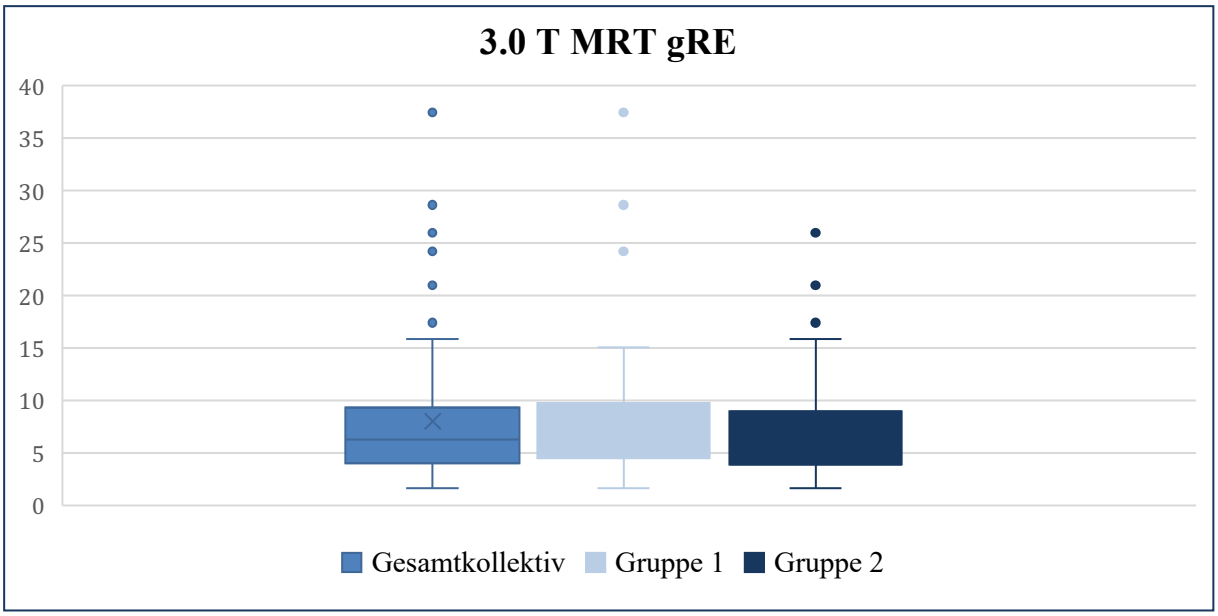

Abbildung 18: Box-Plot, Verteilung des grE % innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 110). Gruppe eins (n = 55) und Gruppe zwei (n = 55); es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,654).

Der Mittelwert des grE betrug für das Gesamtkollektiv 8,03, bei einer Standardabweichung von 7,38. Der Median lag bei 6,27 (IQR 4,00 - 9,31).
Es wurde ein Mittelwert für die akute Gruppe von 8,71, mit einer Standardabweichung von 9,32 und ein Median von 5,92 (IQR 4,51 - 9,72) ermittelt.
Der Mittelwert in der chronischen Gruppe betrug 7,34, bei einer Standardabweichung von 4,71 und der errechnete Median 6,29 (3,88 - 8,93; p = 0,334).
Insgesamt zeigten sich bei 94 von 113 Patienten (83,2 %) ein vorhandenes LE. In der akuten Gruppe war das LE bei 49 von 56 Patienten (87,5 %) und in der chronischen Gruppe bei 45 von 57 Patienten (78,9 %; p = 0,224) erhöht (s. Abbildung 19).

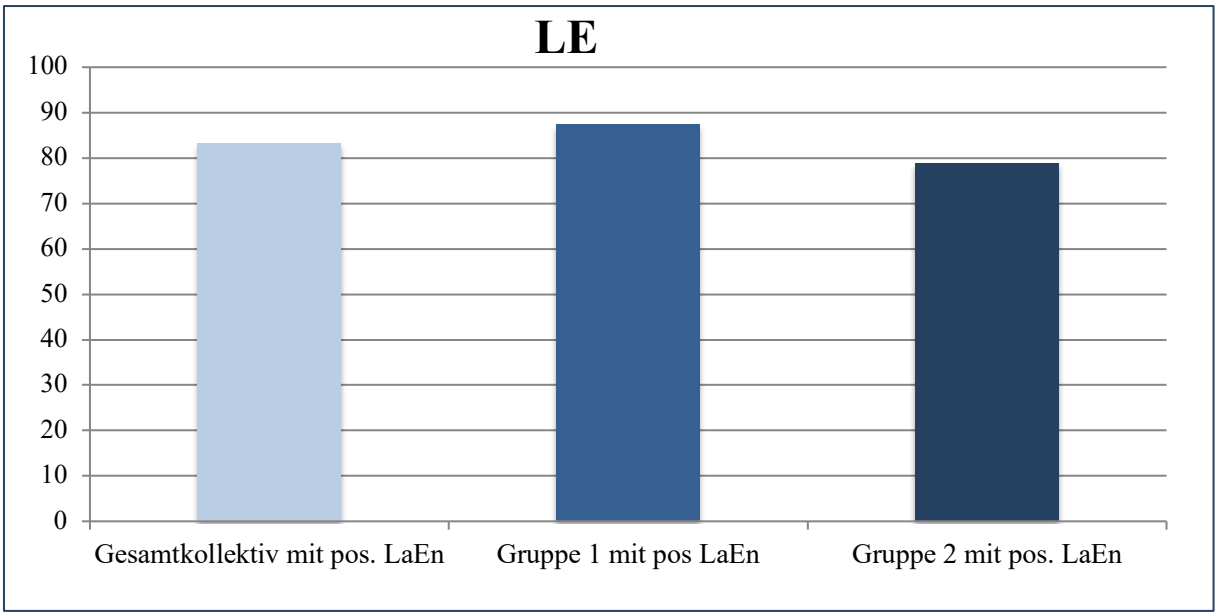

Abbildung 19 Häufigkeitsverteilung LE in % innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 113); Gruppe eins (n = 56) und Gruppe zwei (n = 57); es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,224)

Die LLC konnten bei 109 von 113 Patienten angewendet werden. Vier Patienten (3,54 %) mussten ausgeschlossen werden, da die für die Auswertung notwendigen Ergebnisse nicht oder nur unzureichend vorlagen. Bei drei Patienten waren die MRT-Aufnahmen aufgrund starker Artefakte nicht auswertbar und bei einem Patienten musste die Untersuchung abgebrochen werden.

Bei 84 von 109 Patienten (77,1 %) waren mindestens 2 von 3 Parametern pathologisch verändert, so dass die LLC als positiv gewertet wurden. Bei Patienten der Gruppe 1 waren bei 43 von 54 Patienten (79,6 %) die LLC positiv, wohingegen bei der Gruppe 2 bei 41 von 55 Patienten (74,5 %) die LLC positiv waren (p = 0,528) (s. Abbildung 19).

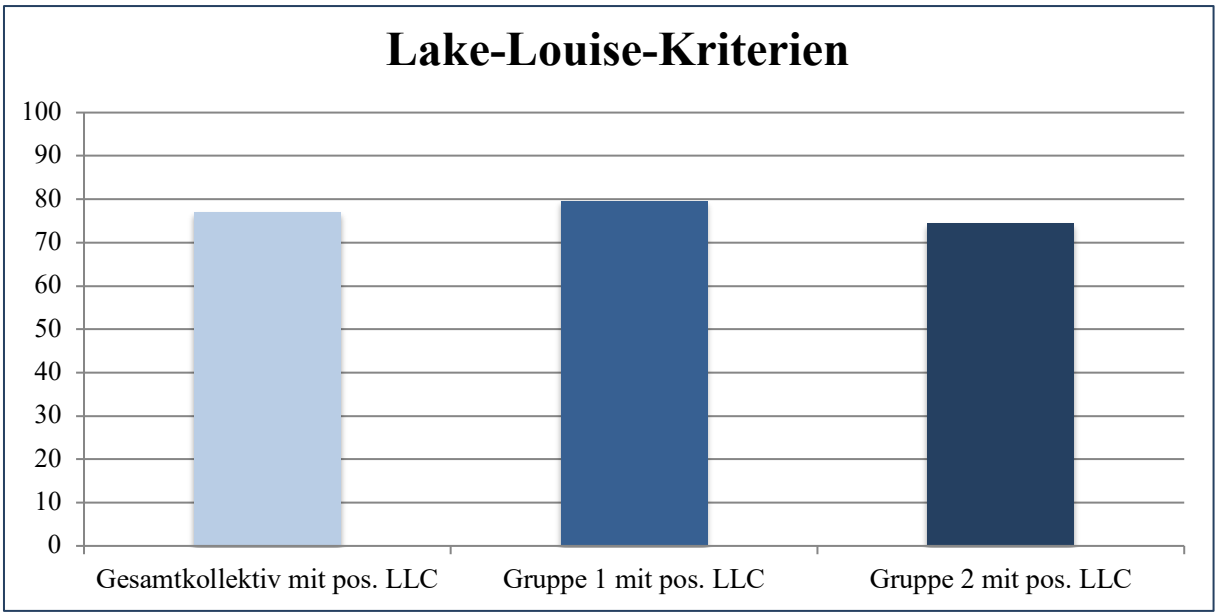

Abbildung 20 Häufigkeitsverteilung der LLC in % innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 109); Gruppe eins (n = 54) und Gruppe zwei (n = 55); es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,528)

5.4.2.2 Ergebnisse der 3.0 MRT-Diagnostik bezogen auf die EMB

5.4.2.2.1 Gesamtkollektiv

Wie auch bei der Betrachtung der 1.5 T MRT Untersuchung, wurde bei der 3.0 T MRT Untersuchung die Ergebnisse der durchgeführten Endomyokardbiopsie als Referenzmethode für die Ergebnisse der MRT-Diagnostik gewählt. Ebenfalls wurden die einzelnen MRT-Entzündungsparameter mit den Biopsieergebnissen und den LLC verglichen. Bei 109 von 113 Patienten waren die Bedingungen der LLC erfüllt. Es wurden jeweils die Sensitivität, die Spezifität, der PPW und der NPW ermittelt.

Im Gesamtkollektiv konnte die höchste Sensitivität via LE mit 86,1 % ermittelt werden. Die höchste Spezifität mit 73,5 % konnte bei der Untersuchung des globalen Ödems und/oder fokalen Ödems (ER) erreicht werden. Ebenfalls zeigte sich hier der höchste Wert für den PPW mit 74,3 %. Den höchsten NPW zeigte die Untersuchung, unter Annahme der LLC, mit 44 % (s. Abbildung 21, Tabelle 7).

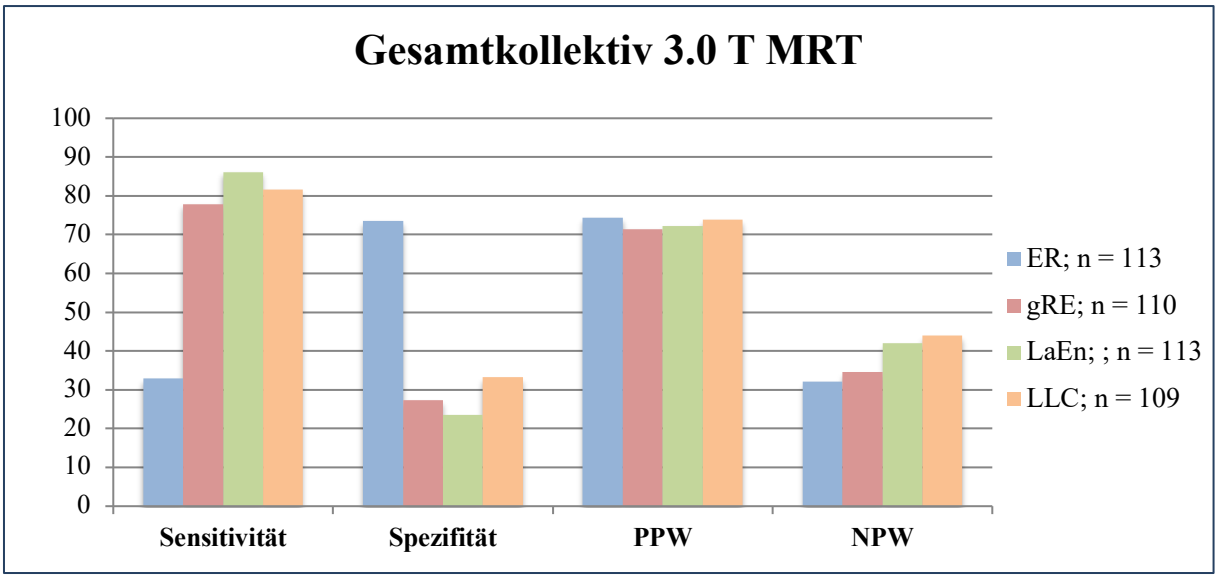

Abbildung 21: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW des Gesamtkollektiv bezogen auf ER, gRE, LE und LLC

5.4.2.2.2 Ergebnisse der akuten Gruppe (Symptomdauer ≤ 14 Tage)

Die Patienten aus der akuten Gruppe wiesen folgende Ergebnisse auf. Den höchsten Wert für die Sensitivität konnte durch die Untersuchung des LE mit 87,2 % ermittelt werden. Bei der Annahme des globalen Ödems und/oder fokalen Ödems konnte die höchste Spezifität, sowie der höchste Wert für den PPW mit jeweils 76,5 % nachgewiesen werden. Die Anwendung der LLC zeigte den höchsten NPW mit 45,5 % (s. Abbildung 22, Tabelle 7).

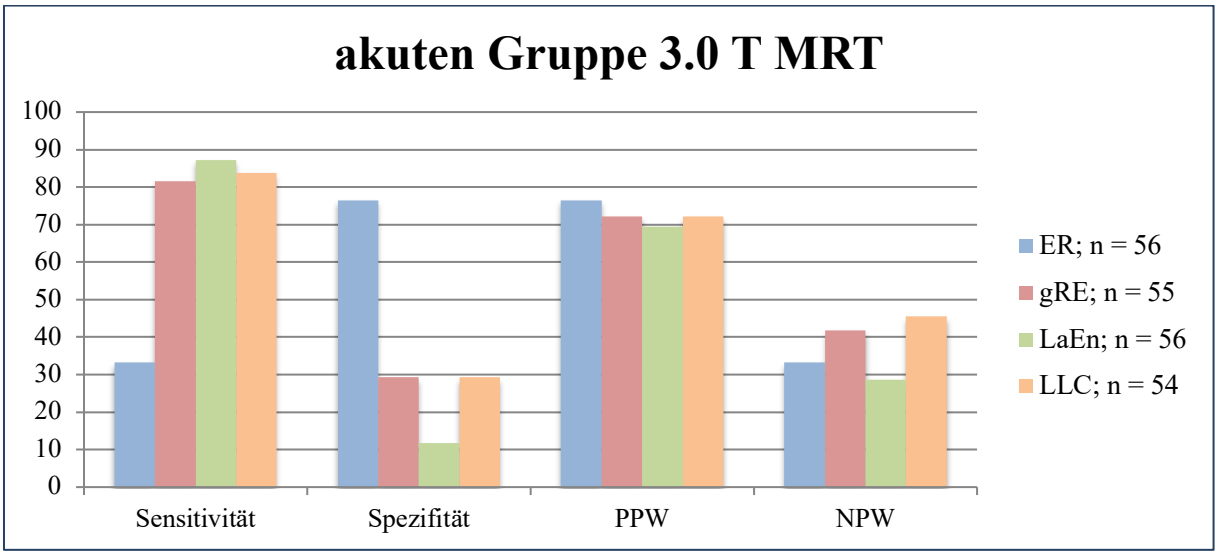

Abbildung 22: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der akuten Gruppe bezogen auf ER, gRE, LE und LLC

5.4.2.2.3 Ergebnisse der chronischen Gruppe (Symptomdauer > 14 Tage)

Bei den Patienten aus der Gruppe der chronischen Beschwerden konnten die nachfolgenden aufgeführten Ergebnisse ermittelt werden. Hier zeigte sich, wie auch bei der akuten Patientenkohorte, der höchste Wert für die Sensitivität bei den Werten des LE mit 85 %, sowie den höchsten NPW mit 50 %. Die höchste Spezifität mit 70,6 % erreicht ER. Die LLC-Parameter und das LE erreichten den höchsten PPW mit jeweils 75,6 % (s. Abbildung 23, Tabelle 7).

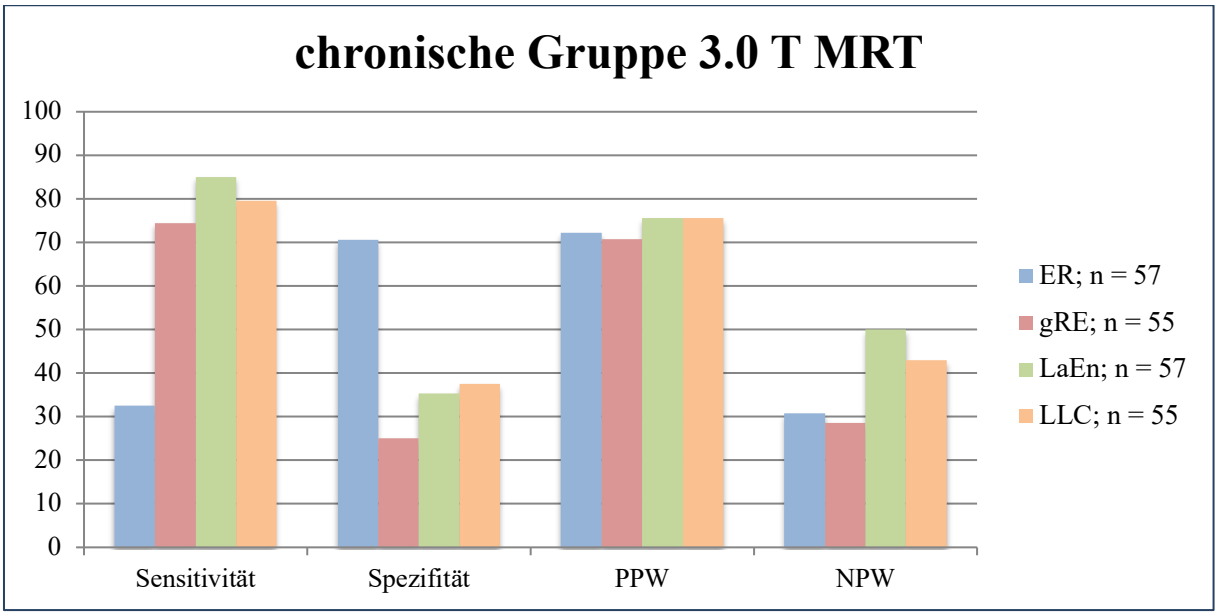

Abbildung 23: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der chronischen Gruppe bezogen auf ER, gRE, LE und LLC

%	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
Gesamtkollektiv				
ER; n = 113	32,9	73,5	74,3	32,1
gRE; n = 110	77,9	27,3	71,4	34,6
LE; ; n = 113	86,1	23,5	72,3	42,1
LLC; n = 109	81,6	33,3	73,8	44

Gruppe 1 = akut				
ER; n = 56	33,3	76,5	76,5	33,3
gRE; n = 55	81,6	29,4	72,1	41,7
LE; n = 56	87,2	11,8	69,4	28,6
LLC; n = 54	83,8	29,4	72,1	45,5
Gruppe 2 =chronisch				
ER; n = 57	32.5	70,6	72,2	30,8
gRE; n = 55	74,4	25	70,7	28,6
LE; n = 57	85	35,3	75,6	50
LLC; n = 55	79,5	37,5	75,6	42,9
ER= globales intramyokardiales Ödem und/oder ein fokales Ödem; gRE = globales relatives Enhancement; LE = Late Enhancemet; LLC = Lake-Louise-Kriterien				

Tabelle 6 Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW 3.0 T MRT

5.4.3 Vergleich 1.5 T MRT mit 3.0 T MRT

5.4.3.1 Gesamtkollektiv

Insgesamt lagen bei 113 Patienten sowohl die vollständigen 1.5 MRT und 3.0 MRT - Untersuchungen sowie die Biopsieergebnisse vor.

Im Vergleich zu beiden Untersuchungsmethoden konnte insgesamt die höchste Sensitivität bei der 3.0 T MRT Untersuchung via LE mit 86,1 % erreicht werden, Im direkten Vergleich hierzu erreichte die 1.5 T MRT Untersuchung 74,4 %.

Bei der Vorgabe der LLC, wurde via 3.0 T MRT, eine Sensitivität von 81,6 % erzielt Dem gegenüber betrug die Sensitivität beim 1.5 T MRT einen Wert von 70,2 %.

Die höchste Spezifität wurde ebenfalls durch die Verwendung des 3.0 T MRT bei der Diagnostik des Globalen Ödem und/oder fokalen Ödem (ER) mit 73,5 % erreicht. Im Vergleich hierzu konnte bei der 1.5 T MRT Untersuchung ein Wert von 64,1 % errechnet werden.

Der höchste PPW zeigte sich bei der ER Untersuchung beim 1.5 T MRT mit 76,7 %. Hier verzeichnete die 3.0 T MRT Untersuchung einen PPW von 74,3 %.

Der höchste NPW, mit 45,7 % bei der LLC Untersuchung, zeigte sich im 1.5 T MRT im Vergleich zu 44 % bei der 3.0 T MRT Messung.

5.4.3.2 Ergebnisse der akuten Gruppe (Symptomdauer ≤ 14 Tage)

Es konnte bei der LE Untersuchung beim 3.0 T MRT die höchste Sensitivität von 87,2 % erreicht werden. Beim 1,5 T MRT betrug die Sensitivität beim LE 79,5 %.
Der höchste Wert für die Spezifität zeigte sich bei den ER Parametern mittels 3.0 T MRT Untersuchung mit 76,5 %. Bei der 1.5 T MRT Untersuchung wurde für die Spezifität ein Wert von 68,4 % erreicht.
Die ER Untersuchung beim 1.5 T MRT konnte eine PPW von 78,6 % aufweisen. Der PPW Wert beim 3.0 T MRT betrug 76,5 %. Der höchste NPW wurde bei der LLC Untersuchung der 1.5 T MRT Sequenzen mit 52,2 % erreicht vs. 45,5 % beim 3.0 T MRT.

5.4.3.3 Ergebnisse der chronischen Gruppe (Symptomdauer > 14 Tage)

Die höchste Sensitivität wurde bei der 3.0 T MRT Untersuchung der LE Parameter mit 85 % erreicht. Im Vergleich hierzu konnte bei der 1.5 T MRT Untersuchung ein Wert von 70,2 % ermittelt werden. Die höchste Spezifität erreichte die ER Untersuchung beim 3.0 T MRT mit 70,6 % vs. 60 % beim 1.5 T MRT.
Die höchsten PPW zeigten sich bei den „Late Enhancement“ sowie „LLC“ Messungen im 3.0 T MRT mit jeweils 75,6 % vs. 71,7 % und 73,8 % beim 1.5 T MRT.
Die höchsten Werte für den NPW konnten im 3.0 T MRT bei den LE Sequenzen mit 50 % vs. 33,3 % bei der 1.5 T MRT Untersuchung nachgewiesen werden (s. Tabelle 7).

%	**Sensitivität**	**Spezifität**	**PPW**	**NPW**
Gesamtkollektiv				
ER	55 vs. 33	64 vs. 74	77 vs. 74	40 vs. 32
gRE	62 vs. 78	49 vs. 27	73 vs. 71	37 vs. 35
LE	74 vs. 86	36 vs. 24	72 vs. 72	39 vs. 42
LLC	70 vs. 82	54 vs. 33	77 vs. 74	46 vs. 44
Gruppe 1 = akut				

ER	56 vs. 33	68 vs. 77	79 vs. 77	43 vs. 33
gRE	56 vs. 82	63 vs. 29	76 vs. 72	41 vs. 42
LE	80 vs. 87	37 vs. 12	72 vs. 69	47 vs. 29
LLC	72 vs. 84	63 vs. 29	80 vs. 72	52 vs. 46
Gruppe 2 = chronisch				
ER	53 vs. 33	60 vs. 71	75 vs. 72	36 vs. 31
gRE	67 vs. 74	35 vs. 25	71 vs. 71	32 vs. 29
LE	70 vs. 85	35 vs. 35	72 vs. 76	33 vs. 50
LLC	69 vs. 80	45 vs. 38	74 vs. 76	39 vs. 43
ER= globales intramyokardiales Ödem und/oder ein fokales Ödem; gRE = globales relatives Enhancement; LE = Late Enhancement; LLC = Lake-Louise-Kriterien; auf ganze Zahlen gerundet				

Tabelle 7: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW 1.5 T MRT vs. 3.0 T MRT

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In diese prospektive Studie wurden 129 Patienten einbezogen, welche mit einem klinischen Verdacht auf eine Myokarditis vorstellig wurden. Die Patienten wurden anhand der Symptomdauer in eine akute und in eine chronische Myokarditisgruppe eingeteilt. Bei allen Patienten erfolgte eine EMB. Hierdurch konnte bei 71 % eine Myokarditis nachgewiesen werden. Eine relevante CAD wurde via Angiographie ausgeschlossen.

Es konnte bei 125 Patienten die 1.5 T MRT- und bei 113 Patienten die 3.0 T MRT-Untersuchung durchgeführt werden. Sowohl im 1.5 MRT als auch im 3.0 MRT konnten die Daten für ER, gRE, LA und LLC erhoben werden.

Bei der Betrachtung der 1.5 T MRT Ergebnisse weisen die Werte der akuten Subgruppe die höchste Diagnostische Sicherheit auf (siehe Tabelle 6). Die höchste Sensitivität mit 79,5%, bei gleichzeitig niedriger Spezifität von 36,8%, konnte bei den LE Sequenzen erreicht werden.

Es muss betont werden, dass für die Auswertung lediglich LE als positiv (vorhanden) oder negativ (nicht vorhanden) angenommen wurde.

Die Ausprägung, das Verteilungsmuster oder verschiedene Lokalisationen des LE, wie beispielsweise in Abbildung 12 und 13, wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt. Die höchste Spezifität mit 68,4 % erreichte das ER. Der höchste Wert für den PPW lag bei 80 % und der des NPW bei 52,2 %, jeweils bei Verwendung der LLC gemessen. Insgesamt waren bei der Bestimmung des PPW und des NPW die Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren gering.

Bei der Analyse der 3.0 T MRT Ergebnisse fällt auf, dass die Symptomdauer kaum einen Einfluss auf die Höhe der Sensitivität des LE hat (siehe Tabelle 6). In der akuten Gruppe betrug der beste Wert für die Sensitivität 87,2%. Im Gesamtkollektiv und in der chronischen Gruppe konnten Werte von 86,1 % und 85 % erreicht werden. Allerdings zeigt sich die Spezifität in der chronischen Gruppe mit 35,3 % erheblich höher als in der akuten Gruppe mit 11,8 %. Es scheint, als könnte mit dem 3.0 T MRT das LE unabhängig von der Erkrankungsdauer besser detektiert werden. Jedoch beobachtet man hier eine weitere Reduktion der Spezifität. In der akuten Gruppe konnte via ER der höchste PPW mit 76,5 % erreicht werden. In der chronischen Gruppe erreichten das LE und das LLC mit 75,6 % annähernd gleich hohe Werte. Beim NPW konnte mit 50 % der beste Wert beim LE erhoben werden.

6.2 Studienkonzeptionen

Die teils erheblichen Differenzen unserer Studienergebnisse mit denen in der Literatur in Bezug auf die Wertigkeit der Diagnostik einer Myokarditis via MRT können zum Teil mit den stark voneinander differierenden Studienkonzeptionen erklärt werden [45, 65, 74, 89, 90, 94, 95]. So wurden bei *Abdel-Aty et al., Friedrich et al., Luetkens et al. Rieker et al., Röttgen et al. und Yilmaz et al.* lediglich Patienten mit akuter bzw. mit Verdacht auf eine akute Myokarditis eingeschlossen [45, 65, 74, 89, 90, 94, 95]. Bei *Lurz et al.* sind zusätzlich Patienten mit Verdacht auf eine chronische Myokarditis in die Studie einbezogen worden [61]. *Gutberlet et al.* untersuchte ausschließlich Patienten mit Verdacht auf eine chronische Myokarditis [60].

Die häufigste Referenzmethode in der Literatur stellt die klinische Validierung dar [65, 89, 90, 94, 96].In der vorliegenden Studie wurde die histologische Validierung gewählt.

Lurz et al, Marhold et al., Röttgen et al. und Yilmaz et al. evaluierten ebenso ihre Ergebnisse anhand von histologischen Gewebeproben [45, 61, 95, 96].
Annähernd alle zuvor genannten Studien wurden unter Verwendung eines 1.5 T MRT erstellt, Ausnahmen hierzu sind die Untersuchung von *Luetken et al.* (3.0 T MRT) und *Friedrich et al.* (1.0 T MRT) [65, 74].
Weitere Differenzen zwischen den Studien ergaben sich aus der Wahl Kontrollgruppe. In dieser Arbeit bestand das gesamte Studienkollektiv aus Patienten mit klinischem Verdacht auf eine akute bzw. eine chronische Myokarditis. Demzufolge wurde die Kontrollgruppe aus jenen Patienten gebildet, bei denen zwar der klinische Verdacht auf eine Myokarditis bestand, jedoch die Biopsieergebnisse negativ gewesen sind [60, 61, 95, 97]. Aufgrund des Sampling Errors und der begrenzten Sensitivität sowie Spezifität der Biopsie gibt es keine vollständige Sicherheit für die Abwesenheit einer Myokarditis in unserer Kontrollgruppe. Daher bildeten einige Autoren die Kontrollgruppe aus asymptomatischen, gesunden Probanden [65, 74, 89]. Beim Vergleich klinisch krank vs. klinisch gesund zeigt sich der Vorteil des MRT bei sensitiven Veränderungen wie beispielsweise beim LE. Allerdings muss bedacht werden, dass ein positives LE nicht krankheitsspezifisch sein muss, da die Kontrollgruppe in diesem Fall gesund ist.
Im Anhang zeigt Tabelle 10 eine Übersicht über einen Teil der relevanten veröffentlichten Studien.

6.3 MRT-Diagnostik 1,5 MRT

Globales Ödem und/oder fokales Ödem (ER)

Durch die Entzündungsreaktion, welche bei einer Myokarditis auftritt, kommt es zu einer Zellverletzung des Myokards. Dies führt zu einem Einstrom von Natrium-Ionen in die Zelle und Bildung eines intrazellulären Ödems [98]. Das intrazelluläre und interstitielle Ödem, als Zeichen der aktiven nicht abgeheilten Myokarditis, kann mit Hilfe von T2-gewichteten Aufnahmen nachgewiesen werden [58].
Das fokale Ödem kann bereits visuell erkannt werden, während das globale Ödem mit Hilfe einer quantitativen Analyse bestimmt wird [58].

Etliche Autoren beschrieben den Nutzen von T2-gewichteten Sequenzen als Möglichkeit der Diagnostik der akuten Myokarditis [61, 89, 95]. Bei *Röttgen et al.* und *Abdel-Aty et al.* zeigte sich das ER im Durchschnitt erhöht (Röttgen: 2,02 ± 0,34, Abdel-Aty: 2,3 ± 0,4) [95]. Bei *Lurz et al.* waren die Ergebnisse des ER im Median bei 2,0 (IQR 1,1 - 3,5) [61, 89, 95]. *Friedrich et al.* konnte in seiner Studie keine erhöhten Werte im Mittel für den ER finden [65]. Der Mittelwert für das ER in unserer Untersuchung zeigt sich mit 1,90 ± 0,43 im Gesamtkollektiv und mit 1,90 ± 0,43 in der akuten Gruppe nur minimal erhöht. Anders als in der vorliegenden Untersuchung sowie o.g. Studien wurden die T2-gewichteten Bilder in der Studie von *Friedrich et al.* nicht in der Atemanhaltetechnik durchgeführt [65]. Dies könnte eine mögliche Ursache für die nicht erhöhten ER-Werte darstellen. In derselben Studie konnte er, in einer kleinen Subgruppe mit T2-gewichteten Bildern in Atemanhaltetechnik, erhöhte Durchschnittswerte für das ER nachweisen [65].

Bei Patienten mit Verdacht auf eine chronische Myokarditis weisen die Ergebnisse, ähnlich wie bei den Patienten mit Verdacht auf eine akute Myokarditis, nur geringe Unterschiede zu den Ergebnissen der Literatur auf. Die ermittelten Werte für das ER (1,9 ± 0.43.) bei Patienten der chronischen Gruppe stimmen mit denen von *Gutberlet et al.* (1,9 ± 0,37) sowie *Lurz et al.* (1,9 (IQR 1,2 - 2,6) überein [60, 61]. Eine mögliche Ursache für die nur gering erhöhten Werte in den vorliegenden Studien könnte sein, dass viele Patienten fokale Ödeme aufwiesen. Bei nur fokal vorhandenen Läsionen bleibt häufig der globale quantitative Wert unter 1,9.

Das MRT ist in der Lage intramyokardiale und fokale Ödeme aufzuzeigen. Diese stellen ein Zeichen der aktiven Inflammation dar. Diese pathologischen Veränderungen sollten insbesondere in der akuten Phase der Myokarditis auftreten. Jedoch zeigt sich in unserer Studie, dass eine Differenzierung zwischen einer akuten und chronischen Myokarditis via ER kaum möglich ist. Das fokale und intramyokardiale Ödem (ER) bietet daher lediglich die Möglichkeit pathologisches Gewebe von gesundem Gewebe zu differenzieren [99, 100].

Zagrosek et al. zeigten in ihren Studien zur Differenzierung von reversiblen und irreversiblen Myokardschäden, dass sich das ER im Laufe der Zeit wieder normalisieren

kann [99, 100]. Laut einer Studie von *De Cobelli et al.* treten T2 Veränderungen deutlich seltener im Rahmen einer chronischen Myokarditis auf [101]. Dies deckt sich mit *Stensaeth et al.,* welcher in seiner Arbeit nachweisen konnte, dass ein myokardiales Ödem charakteristisch für eine akute Verletzung des Myokards ist. Es beschreibt jedoch keine chronische Schädigung des Herzmuskels [102].

Die Sensitivität und Spezifität des Gesamtkollektives betragen in unserer Studie 54,8 % und 64,1 %. *Lurz et al.* erreichte mit 56 % und 65 % ähnliche Werte [61]. Dies gilt auch für den PPW und den NPW. Dieser Umstand ist darauf zurückzuführen, dass beide Studien im gleichen Zentrum nach annähernd gleichem Studienprotokoll durchgeführt worden sind [61, 91]. Andere Studien wiederum kommen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen in Bezug auf die Sensitivität und Spezifität, mit Werten von 45 % bis 100 %, sowie 57 % bis 82 % [58, 89, 90, 94, 95, 97].

Bis auf die Studie von *Lurz et al.* haben die meisten Autoren Patienten mit einem klinischen Verdacht entweder auf eine akute oder auf eine chronische Myokarditis eingeschlossen, was eine Einordnung unseres Gesamtkollektives in die vorhandene Literatur erschwert [58, 89, 90, 94, 95, 97].

Eine mögliche Erklärung für die Differenzen liegt in den Unterschieden der klinischen und histologischen Referenzierung begründet [65, 89, 90, 94, 96]. Eine weitere mögliche Ursache für die geringe Sensitivität in der vorliegenden Arbeit lässt sich aus der Bestimmung des fokalen Ödems schließen. Die Bestimmung des globalen intramyokardialen Ödems durch eine quantitative Analyse scheint weniger fehleranfällig zu sein als die visuelle Begutachtung fokaler Ödeme. Häufiges Nichterkennen fokaler Ödeme durch den Untersucher kann die diagnostische Aussagekraft reduzieren. Ebenso können abweichende Werte bei der Patientenzahl und verschiedene Einschlusskriterien in den einzelnen Studien als Ursache für die Streubreite der diagnostischen Parameter in Betracht gezogen werden. Eine weitere Ursache für die differierenden Ergebnisse ist die Erkenntnis, dass ein erhöhtes ER in T2-gewichteten Bildern nicht spezifisch für eine akute Myokarditis ist.

Ebenso kann das ER bei einem akuten Myokardinfarkt, bei einer Tako-Tsubo Kardiomyopathie oder bei einer chronischen Myokarditis erhöht sein.

Beim Vergleich der Werte für die Sensitivität und die Spezifität der akuten Gruppe (56,4 % und 68,4 %) mit den ermittelten Werten der chronischen Gruppe (53,3 % und 60 %), zeigt sich eine etwas bessere diagnostische Güte im Bereich der akuten Myokarditis. Eine mögliche Erklärung für die insgesamt geringen Unterschiede beider Subgruppen liegt in der Betrachtung der Symptomdauer und des Krankheitsverlaufs. Trotz der Einteilung nach Symptomdauer muss davon ausgegangen werden, dass sich nicht alle Patienten in den Untergruppen im gleichen Krankheitsstadium befanden.

Der Vergleich mit der Literatur zeigt ein heterogenes Bild. *Abdel-Aty et al.* konnten eine Sensitivität und Spezifität von 84 % und 74 % aufweisen, *Lurz et al.* hatte in seiner Subgruppe „akute Gruppe“ eine Sensitivität und Spezifität von 64 % und 65 %.

Unsere CMR Ergebnisse, wie auch die Ergebnisse von *Lurz et al.*, wurden histologisch validiert. Wohingegen *Abdel-Aty et al.* die klinische Validierung wählten [61, 89]. Ein weiterer wesentlicher Unterschied bestand in der Anzahl der eingeschlossenen Patienten. Die „akute Gruppe“ bestand bei *Lurz et al.* aus 70 Patienten, bei *Abdel-Aty et al.* waren es lediglich 25 Patienten und in unserer Studie 58 Patienten. Patienten mit negativer Biopsie galten sowohl bei *Lurz et al.* als auch in unserer Studie als Kontrollgruppe. *Abdel-Aty et al.* wählten eine Kontrollgruppe aus asymptomatischen Probanden aus. Aufgrund der häufig vorkommenden fokalen Verteilungen der entzündlichen Infiltrate im Myokard kann es zu einem Sampling Error während der EMB kommen. Dies wiederum kann Einfluss auf die Sensitivität nehmen und die niedrigere Sensitivität bei bioptisch validierten Studien erklären [52].

Bei der Betrachtung der chronischen Untergruppe zeigen sich die Werte für die Sensitivität des ER leicht erhöht (53 %) gegenüber der Studie von *Lurz et al.* (42 %) und etwas erniedrigt im Vergleich zu *Gutberlet et al.* (67 %). Die Spezifität unterscheidet sich ebenfalls geringfügig im Vergleich zur Studie von *Lurz et. al* (66 %) und *Gutberlet et al.* (69 %). Die beiden erstgenannten Studien haben nur geringe Unterschiede im Studiendesign im Vergleich zu unserer Studie [60, 61]. Die Studien wurden endomyokardbioptisch validiert.

Zudem gab es kaum Unterschiede in der Patientenanzahl (Lurz n = 62, Gutberlet n = 83, unsere Studie n = 65). Während die vorliegende Arbeit und die Studie von L*urz et al.*

prospektive Studien darstellen, in denen Patienten ab einer Symptomdauer von 15 Tagen inkludiert wurden, handelt es sich bei *Gutberlet et al.* um eine retrospektive Studie mit einem Einschluss von Patienten ab drei Monaten [60, 61]. Eine mögliche Ursache für die höhere Sensitivität bei *Gutberlet et al.* könnte also ein Untersucher Bias sein. Dieser scheint vermehrt in retrospektiven Studien vorzukommen. Eine Sensitivität und Spezifität von 92 % und 82 % von *Voigt et al.* kann in unserer Studie nicht bestätigt werden. Hier wurde ebenfalls gegenüber dem Referenzstandard EMB validiert. Jedoch bestand die Kontrollgruppe im Unterschied zu den oben genannten Studien aus gesunden Probanden. Die untersuchte Kohorte war mit 23 Patienten im Vergleich kleiner. Es konnten keine weiteren Studien mit ähnlich hohen diagnostischen Werten wie denen von *Voigt et al.* in der Literatur gefunden werden [97].
Eine weitere Ursache für die differierenden Ergebnisse der o.g. Studien zur Diagnostik der akuten und chronischen Myokarditis ist die Erkenntnis, dass ein erhöhtes ER in T2-gewichteten Bildern nicht spezifisch für eine akute Myokarditis ist. Ebenso kann das ER bei einem akuten Myokardinfarkt, einer Tako-Tsubo Kardiomyopathie und bei einer chronischen Myokarditis erhöht sein. *Friedrich et al.* vermuten, dass das low signal-to-noise ratio die diagnostische Performance der T2-weighted Sequenzen reduzieren könnte [58]. Bei einem Myokardinfarkt ist nach der Wavefront-Therorie zunächst der subendokardiale Bereich im Versorgungsgebiet der jeweiligen Koronararterie betroffen. Bei transmuralen Veränderungen kann ebenfalls die gesamte Wand geschädigt sein [103]. Im Vergleich dazu zeigen sich bei Myokarditiden und Kardiomyopathien globale und subepikardiale Ödeme [104, 105]. Die Bildqualität der T2-gewichteten Bilder wird durch Bewegung negativ beeinflusst. Bewegungsartefakte, welche unter anderem bei Patienten mit Arrhythmien gehäuft vorkommen, können die Bildqualität soweit reduzieren, dass eine Auswertung des Ödems erschwert oder unmöglich gemacht wird [58].

Abschließend kann auch eine Entzündung der Skelettmuskulatur zu einer Verfälschung des Ergebnisses führen, da die Signalintensität der Skelettmuskulatur als Nenner in die Berechnung des ER einfließt. Dies kann bei erhöhten Werten, welche durch eine

Myositis verursacht werden können, zu falsch negativen Ergebnissen des ER führen [90].

Globales relatives Enhancement (gRE)

Die Myokarditis verursacht eine Entzündungsreaktion des Myokards. Aufgrund der Inflammation kommt es zu einer Hyperämie, welche durch die regionale Vasodilatation ausgelöst wird. Dies führt zur vermehrten interstitiellen Anreicherung von Kontrastmittel. Durch die erhöhte Kapillarpermeabilität kommt es zunächst zur Ausbreitung des Kontrastmittels im interstitiellen und bei Schädigung der Membranintegrität im intrazellulären Raum. Das gRE kann diese erhöhte Gefäßpermeabilität sichtbar machen. Sie bietet eine Möglichkeit die aktive Phase der Myokarditis zu erkennen, in dem sie das vitale Gewebe detektiert [58, 65, 89, 106, 107]. *Friedrich et al.* etablierten 1998 die quantitative Bestimmung des gRE bei diffuser Kontrastmittelanreicherung [58, 65]. Die Arbeitsgruppe untersuchte Patienten mit Verdacht auf eine akute Myokarditis mit Hilfe des MRT, der Szintigraphie und mittels klinischer Parameter. Die MRT Diagnostik erfolgte am 2., 7., 14., 28. und 84. Tag nach Symptombeginn.

Die Ergebnisse der gRE-Untersuchungen am 2., 7. und 14. Tag präsentierten sich mit 4,7 ± 0,3; 4,7 ± 0,5 und 4,6 ± 0,5 erhöht [65]. Im Vergleich dazu wurden in der vorliegenden Studie die Mittelwerte auf das Gesamtkollektiv bezogen. Hierfür ergaben sich Werte von 6,21 (SD: 10,06), für die akute Gruppe 4,98 (SD: 3,11) und für die chronische Gruppe 7,39 (SD: 13,44). Eine mögliche Ursache, welche diese erhebliche Unterschiede erklären könnte, kann die Verwendung eines 1.0T MRTs bei *Friedrich et al.* sein [65]. Auch *Röttgen et al.* konnte ähnliche Durchschnittswerte für den gRE von 4,4 ± 2,17 bei Patienten mit akuter Myokarditis aufzeigen [95].

Der gRE-Wert wurde bestimmt, indem er den Mittelwert aus den Werten von fünf MRT-Schichtbildern errechnete.

Dies sicherte *Röttgen et al.* ein stabileres Ergebnis und einzelne Ausreißer konnten dementsprechend besser relativiert werden [95]. Im Vergleich dazu wurde der Durchschnittswert in dieser Arbeit aus drei Schichtbildern berechnet. *Abdel-Aty et al.*

untersuchte ebenfalls Patienten mit einer akuten Myokarditis hinsichtlich des gRE-Wertes. Diese präsentierte sich im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Studie erhöht mit einem Durchschnittswert von 6,8 ± 4,0 [89]. Der höhere Durchschnittswert erklärt sich mit dem Umstand der klareren Unterscheidung zwischen der Myokarditisgruppe und der Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe setzte sich hier aus asymptomatischen gesunden Probanden zusammen [89]. Darüber hinaus untersuchten *Gutberlet et al.* Patienten mit einem klinischen Verdacht auf eine chronische Myokarditis. Hier betrug der Median von Patienten mit einem EMB gesicherten positiven Virusnachweis 4,4 ± 2,4 [60]. Dieser unterscheidet sich ebenfalls nur geringfügig von unserem ermittelten Wert bei den Patienten mit einer Symptomdauer von über 14 Tagen. Es konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,19$) zwischen den Mittelwerten der Patienten mit einer Symptomdauer von ≤ 14 Tage (4,98 ± 3,11) und den Mittelwerten der Patienten mit einer Symptomdauer > 14 Tage (7,39 ± 13,44) nachgewiesen werden.

Die Sensitivität und Spezifität des gRE des Gesamtkollektives unterscheidet sich von den Ergebnissen, welche *Lurz et al. 2012* vorgestellt haben. Die höhere Sensitivität von *Lurz et al.* 74 % vs. 62 % (vorliegende Studie) geht mit einer deutlich geringeren Spezifität 33% vs. 49 % einher [61]. Die oben genannten Unterschiede können sich durch unregelmäßige Atemmuster aber auch eine variierende Herzfrequenz erklären, die zu einer qualitativen Verschlechterung der Bildqualität führen können. Dies kann die Auswertung durch Bildung von Artefakten verfälschen[58].

Zusätzlich zur EMB des linken Ventrikels (ein Verfahren, welches in den meisten Studien beschrieben wird) erfolgte in dieser Arbeit die EMB aus dem linken und dem rechten Ventrikel [60, 61, 95, 97]. Während bei *Lurz et al.* 63 % der Patienten eine EMB gestützte Myokarditisdiagnose aufwiesen, waren es in unserer Studie 71 %.

Es scheint als würde die zusätzliche EMB, durch Reduktion des Sampling Errors, die diagnostische Sicherheit der Biopsieergebnisse erhöhen.

Die Spezifität der gRE-Diagnostik scheint dabei auf Lasten der Sensitivität zu gehen. Diese Annahme bestätigt sich auch bei der Betrachtung der beiden Untergruppen. Bei der Begutachtung der Subgruppe akute Myokarditis zeigt sich bei *Lurz et al.* eine Sensitivität von 76 % und Spezifität von 53 % (unsere Studie 56 % und 63 %) sowie

bezogen auf die chronische Myokarditis 73 % und 21 % (unsere Studie 67 % und 35 %) [61]. *Abdel-Aty et al.,* welcher 25 Patienten mit Verdacht auf eine akute Myokarditis untersuchte, hatte ebenfalls eine ähnlich hohe Sensitivität im Vergleich zu *Lurz et al.* mit 80 %, bei höherer Spezifität mit 68 % [61, 89]. *Röttgen et al.* wies eine ähnlich niedrige Sensitivität von 49 % auf sowie die höchste Spezifität mit 74 % [95].
Der PPW zeigt sich in unserer Studie mit 76 % in etwa so hoch wie bei *Lurz et al.* mit 83 % und *Abdel-Aty et al.* mit 74 % [61, 89]. Der NPW ist mit 41 % niedriger als bei *Abdel-Aty et al.* mit 75 %. Er unterscheidet sich jedoch kaum von den Ergebnissen von *Lurz et al.* mit 41 % und *Röttgen et al.* mit 43 % [61, 89, 95].
Zur Diagnostik einer chronischen Myokarditis zeigen sich die gRE-Werte in unserer Studie im Vergleich zu jenen von *Voigt et al.* und *Gutberlet et al.* weitaus weniger geeignet [60, 97]. Unsere Berechnungen sind vergleichbar mit den Ergebnissen von *Lurz et al.* [61]. Aufgrund der niedrigen Spezifität von 35 % (*Lurz et al.* 21 %) ist die Berechnung des gRE´s mittels 1.5 T MRT für die Diagnostik einer chronischen Myokarditis als eher ungeeignet zu betrachten.
Höhere Werte für die Spezifität erreichten *Gutberlet et al.* mit 86 % und *Voigt et al.* mit 64 % [60, 61, 97]. Die Anzahl der untersuchten Patienten variiert in den einzelnen Arbeiten erheblich. Das Patientenkollektiv bei *Gutberlet et al.* bestand aus 83 Patienten, bei *Voigt et al.* aus 23 Patienten. *Lurz et al.* war es möglich 68 Patienten zu untersuchen. In die vorliegende Untersuchung konnten ebenfalls 68 Patienten einbezogen werden. Diese Unterschiede könnten zu einer größeren Varianz insbesondere in Bezug auf die Studie von *Voigt et al.* führen und somit die Ergebnisse der Untersuchung beeinflussen. Weitere Differenzen zeigten sich beim Verlauf. Insbesondere die mediane Dauer der Symptome bis zur Bildgebung wies unterschiedliche Zeiten auf. Bei *Lurz et al.* 42 Tage, bei *Gutberlet et al.* und *Voigt et al.* drei Monate.
Im Vergleich dazu fand die MRT Untersuchung in der vorliegenden Studie im Mittel 30 Tage nach Symptombeginn statt [60, 61, 97]. Eine Ursache für die deutlich höhere Spezifität bei *Voigt et al.* könnte die Wahl eines höheren Cut-off Wertes für ein positives gRE von ≥ 5,0 darstellen. In unserer Studie wurde der Cut-off Wert von ≥ 4,0 festgelegt. Dies könnte ebenfalls die niedrige Sensitivität bei *Voigt et al.* mit 58 % erklären. Bei

Lurz et al., welcher auch einen Cut-off Wert von ≥ 4,0 wählte, konnte ein ähnlicher Wert von 72 % für die Sensitivität erreicht werden [61, 97].
Darüber hinaus gibt es viele weitere Gründe für die große Streuung der Ergebnisse. Nicht nur eine akute Myokarditis, sondern auch andere chronische Entzündungsreaktionen sowie eine akute Ischämie im Rahmen eines Herzinfarktes können zu einem erhöhtem gRE in T1-gewichteten Sequenzen führen. Somit ist ein erhöhtes gRE nicht spezifisch für eine akute Myokarditis [108-110].
Dieser Umstand kann zu falsch positiven Ergebnissen führen. Im Umkehrschluss kann sich die Spezifität der CMR-Diagnostik reduzieren [61]. Zudem stellte sich der gewählte Referenzwert in den verschiedenen Studien unterschiedlich dar. In unserer Studie ist der Referenzwert die links- und rechtsventrikuläre EMB. *Lurz et al.* und *Röttgen et al.* nahmen linksventrikuläre Biopsien und weitere Studien verwenden klinische Parameter als Referenzwert. Aus diesem Grund besteht eine eingeschränkte Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Studien [61, 89, 95].

Late Enhancement (LE)

Das LE stellt in der CMR-Diagnostik die Sequenz dar, welche das irreversibel geschädigte Myokard in Form einer Fibrose bzw. Nekrose durch eine Signalanhebung aufgrund vermehrter Kontrastmittelaufnahme nach einer Perfusionsphase sichtbar machen kann [111].
In zahlreichen histologisch validierten Studien konnte eine hohe Korrelation zwischen den durch die Nekrose/Fibrose verursachten Gewebsveränderungen und den dargestellten LE-Arealen nachgewiesen werden [112, 113].
In dieser Studie konnte bei 77 Patienten eine histologisch gesicherte Fibrose aufgezeigt werden. Bei fünf Patienten wurden nekrotische Areale detektiert.
Das LE konnte im Gesamtkollektiv bei 94 Patienten nachgewiesen werden. In der akuten Gruppe zeigte sich das LE bei 88 % und in der chronischen Gruppe bei 79 % der untersuchten Patienten. Das Vorhandensein von Nekrose/Fibrose ist ein guter Prädiktor für das LE.

Die von uns ermittelte Sensitivität (74 %) für das Gesamtkollektiv zeigt sich im Vergleich zu *Lurz et al.* (Sensitivität 69 %, Spezifität 46 %) etwas erhöht. Dabei war die Spezifität (36 %) erniedrigt [61]. Bei der Betrachtung der akuten Gruppe konnte das LE mit 65 % eine deutlich höhere Spezifität, mit einer minimal verminderten Sensitivität mit 74 %, erreichen. Interessanterweise zeigt sich in der chronischen Gruppe bei gleicher Spezifität mit jeweils 35 % eine deutlich erniedrigte Sensitivität. Zusätzlich wurde die Gruppe infarktähnlicher Myokardtitiden, welche aus 37 Patienten bestand, von der Arbeitsgruppe untersucht. Hier zeigte sich die höchste Sensitivität mit 83 % [61].
Die Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen der Studie von *Lurz et al.* und unserer Arbeit wurden im Abschnitt gRE bereits näher dargelegt. In Bezug auf die diagnostische Wertigkeit des LE könnten nachfolgende Gründe ursächlich für die Differenzen sein. Wie bereits erwähnt deutet ein positives LE bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis auf irreversibles untergegangenes Gewebe hin. Dabei geht *Lurz et al.* davon aus, dass der Untergang von Myokard, bedingt durch eine Entzündung des Herzmuskels, nicht immer im CMR visualisierbar ist. Dies bedeutet, dass das LE wenig sensitiv für die Diagnostik einer symptomatischen Myokarditis mit geringem Gewebsuntergang bzw. nicht fokaler irreversibler Myokarditisverletzung ist [61].

Im Gegensatz zu unserer Studie konnten *Abdel-Aty et al., Yilmaz et al.* und *Röttgen et al.* deutlich höhere Werte für die Spezifität (unsere Studie 37 %) aufweisen (Abdel-Aty: 100 %, Yilmaz: 83 %, Röttgen: 88 %), [45, 61, 89, 95]. Die in der Literatur vorhandenen besten Werte für das LE veranschaulicht eine Studie von *Marholdt et al.* (Sensitivität: 95 %, Spezifität: 96 %, PPW: 99 % und NPW: 81 %). Diese Studie weist erhebliche Unterschiede zu unserer Arbeit auf (Sensitivität: 80 %, Spezifität: 37 %, PPW: 72 % und NPW: 47 %) [96].

Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Resultaten, insbesondere zu den Ergebnissen von *Marholdt et al.,* könnte die unterschiedliche Reihenfolge der Diagnostik darstellen. Zudem differieren die Ergebnisse der EMB der beiden Studien.

Marholdt et al. führte bei 21 Patienten eine EMB in Regionen mit erhöhter Kontrastmittelaufnahme durch. Bei 19 der 21 Patienten wurde eine akute Myokarditis histopathologisch nachgewiesen [96]. Im Gegensatz dazu konnten in unserer Studie bei lediglich fünf Patienten eine akute Myokarditis histopathologisch nachgewiesen werden. Bei 38 Patienten konnte nach histopathologischen Kriterien eine chronische Myokarditis diagnostiziert werden. Auch wurde die EMB zwingend vor der bildgebenden Diagnostik durchgeführt.

De Cobelli et al. beschrieb einen ähnlichen Zusammenhang in seiner Studie. Er konnte eine, nach histopathologischen Kriterien, akute Myokarditis via LE mit 86 % wesentlich häufiger diagnostizieren als eine, nach histopathologischen Kriterien, chronische Myokarditis. Die chronische Form konnte von *De Cobelli et al.* mit einer Wahrscheinlichkeit von 44 % diagnostiziert werden [101].

Die Ergebnisse zur Diagnostik der chronischen Myokarditis via LE ähneln denen der Studien von *Gutberlet et al.* und *Voigt et al.* [60, 61, 97]. Die Werte für Sensitivität und Spezifität unserer Studie mit 70 % und 35 % entsprechen den Ergebnissen der Werte von *Voigt et al*. (58 % / 45 %). *Gutberlet et al.* wiesen mit 80 % eine deutlich höhere Spezifität auf. Allerdings zeigte sich in dieser Studie die Sensitivität mit 27 % deutlich erniedrigt.

Sie stuften die diagnostische Effizienz des LE als unzureichend ein, da es im Vergleich zu ER und gRE eine geringere Sensitivität und Spezifität aufweist [60].

Eine Ursache für die niedrige Sensitivität bei der Diagnostik der chronischen Myokarditis kann in der Definition der chronischen Myokarditis nach histologischen Kriterien liegen. Die „Dallas-Kriterien“ definieren die chronische Myokarditis als Inflammation ohne Myozytennekrose, wohingegen die akute Myokarditis eine Inflammation mit Myozytennekrose darstellt. Dieser Umstand könnte dazu führen, dass das LE bei einer chronischen Myokarditis im Vergleich zur histologischen Untersuchung seltener detektiert werden kann [3, 101].

Ebenso schwierig ist die Beurteilung des Untersuchungszeitpunktes bei unterschiedlich ausgeprägter myokardialer Inflammation. Die Patienten wurden nach Erstkontakt zunächst biopsiert und im Anschluss der kardialen MRT Bildgebung zugeführt. Jedoch

zeigten die Patienten der chronischen Subgruppe einen sehr unterschiedlichen Krankheitsverlauf und eine differierende Krankheitsdauer. Gemäß unserer Gruppeneinteilung nach Symptomdauer wurden 58 Patienten der akuten Gruppe zugeteilt. In der Histopathologie der Biopsien wurde bei lediglich fünf Patienten Nekrosen nachgewiesen, welche gemäß der aktuelle Expertenempfehlung der European Society of Cardiolgy (ESC) ein obligates Zeichen der akuten Entzündung sind [21]. Demnach wurde bei der überwiegenden Mehrheit, unabhängig von der Symptomdauer, histopathologisch die Diagnose einer chronischen Myokarditis gestellt (s. Tabelle 4).
Das LE, wie auch die weiter oben betrachten MRT-Inflammationsparameter, gelten nicht als spezifisch für eine Myokarditis. Diese Gegebenheit gilt ebenso bei anderen Erkrankungen, wie Zustand nach Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, infiltrativen Kardiomyopathien (Sarkoidose und Amyloidose), hypertrophen Kardiomyopathien und weiteren Herzerkrankungen. Auch hier können die MRT-Inflammationsparameter erhöht sein [114]. Eine weitere mögliche Erklärung für die niedrige Spezifität unserer Studie ist der Umstand, dass das LE nicht nur während der akuten Entzündung auftreten kann, sondern auch im Stadium des Remodeling und/oder als Narbe bei Zustand nach Myokarditis [95, 115].
Das Detektieren von LE weist eine hohe Untersucherabhängigkeit auf. In unserer Studie erfolgte die Auswertung durch einen Studenten der Humanmedizin. Um den Einfluss des Untersuchers auf die Ergebnisse des LE auszumachen, sollten weitere Studien vorwiegend zur Inter-und Intraobserver-Variablität erfolgen.

Mindestens zwei von drei MRT-Inflammationsparametern positiv (LLC)

Die drei CMR Untersuchungstechniken, die in der bisherigen Diskussion dargestellt wurden, haben unterschiedliche Vor- und Nachteile und stellen jeweils verschiedene Pathomechanismen der Myokarditis da. Etliche Studien konnten belegen, dass bei der Verwendung aller drei Sequenzen und unter Anwendung der Prämisse „mindestens zwei von drei MRT-Parametern positiv“ die besten diagnostischen Werte erreicht werden können [60, 61, 89]. Diese Aussage trifft auch auf unsere Ergebnisse zu. Dies gilt sowohl für die Betrachtung des Gesamtkollektives als auch für die beiden Untergruppen.

So überrascht es nicht, dass seitens der internationalen Konsensgruppe „Myokarditisdiagnostik via MRT“ der Gebrauch dieser Kriterien zur Diagnostik einer Myokarditis empfohlen wird [58].

Auch *Lurz et al.* untersuchte seine Studienpopulation mit der Fragestellung „mindestens zwei von drei MRT-Parametern positiv“. In Zusammenschau der Befunde sind unserer Ergebnisse vergleichbar. Die Studiengruppe ermittelte für die Subgruppe chronische Myokarditis annähernd gleiche Ergebnisse für die Sensitivität mit 63 % (vs. 69 % vorliegende Studie) und für die Spezifität mit 40 % (vs. 45 % vorliegende Studie) [61]. Während unsere Ergebnisse in Bezug auf die chronische Untergruppe minimal präziser zu sein scheinen, zeigen sich die Ergebnisse in Bezug auf die akute Untergruppe von *Lurz et al.* den unsrigen überlegen. Hier konnte die Arbeitsgruppe eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 71 % (unserer Studie: Sensitivität 72 % und Spezifität 63 %) erreichen [61].

Nicht nur Lurz et al. untersuchten die Diagnostische Wertigkeit der LLC bei akuter Myokarditis, sondern auch zahlreiche andere Autoren.

Exemplarisch konnten sowohl *Abdel-Aty et al.* mit 96 % und *Röttgen et al.* mit *79 %* eine deutlich höhere Spezifität aufweisen. Wohingegen sich die Sensitivität mit 76 % kaum zu unserem Ergebnis unterscheidet (s. Tab. 10) [89, 95].

Auch ein Blick auf die diagnostische Wertigkeit der LLC bei chronischer Myokarditis hilft unsere Ergebnisse einzuordnen.

Bei Patienten mit Verdacht auf chronische Myokarditis konnten dievielversprechenden Ergebnisse von *Voigt et al.* (Sensitivität: 75 %, Spezifität: 72,7 %) und *Gutberlet et al.* (Sensitivität: 62 %, Spezifität: 89 %) in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden [60, 97].

Kotanidis et al. veröffentlichten 2018 ein systematisches Review und eine Meta-Analyse. In dieser Arbeit untersuchte er die Sensitivität und Spezifität der LLC von acht Studien. Insgesamt konnten 577 Patienten eingeschlossen werden. Viele der inkludierten Studien wurden bereits in der Diskussion beleuchtet, u. a. die Veröffentlichungen von *Luetkens et al.*, *Lurz et al.*, und *Abdel-Aty et al.*.

Auch waren unsere Ergebnisse Teil der ausgewerteten Daten. Die gepolte Sensitivität betrug 78 % und die Spezifität 88 %. Diese liegen damit deutlich über den Werten, welche wir in unserer Studie nachweisen konnten. Eine mögliche Erklärung liefern *Kotanidis et al.*. Sie beschreiben bei den meisten inkludierten Studien ein hohes Risiko für den Untersucher Bias. Zusätzlich wurde in zwei der acht Studien lediglich die EMB als Referenzstandard gewählt [72]. Ferner gibt es weitere Gründe für die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen unserer Studie und denen von *Röttgen et al., Abdel-Aty et al.* und *Lurz et al.,* die im Folgenden aufgeführt werden.

Sämtliche MRT-Inflammationsparameter sind nicht spezifisch für eine akute Myokarditis. Daher können sie auch bei anderen Erkrankungen positiv ausfallen [105, 110, 114]. Des Weiteren ist die Bildqualität der T1- und T2- gewichteten MRT Bilder von der Atemfrequenz und dem Atemmuster abhängig. Weitere Einflussfaktoren stellen der Herzrhythmus und die Herzfrequenz dar [58]. Auch kann es bei einer simultan bestehenden Myositis zur Pseudonormalisierung der Werte des ER und des gRE kommen. Dies kann zu falsch negativen Befunden führen [90, 116].

Die teils unterschiedlichen Patientencharakteristika sowie die Referenzannahme spielen auch bei der Wahl von „mindestens zwei von drei Parameter positiv“ eine wichtige Rolle und können die zur oben genannten Literatur abweichenden Ergebnisse zum Teil erklären.

6.4 MRT-Diagnostik 3,0 T MRT

Ein weiteres Ziel dieser Studie war die Evaluierung des Einflusses der Feldstärke und der damit verbundenen erhöhten „signal-to-noise-ratio“ im 3.0 T MRT. Dieser Fragestellung wurde durch den Vergleich der Ergebnisse der 1.5 T MRT Diagnostik mit denen des 3.0 T MRT, jeweils referenziert auf die EMB, auf den Grund gegangen. Hierfür erfolgte nach der Biopsie und der 1.5 T MRT Diagnostik innerhalb 72 Stunden, auch die 3.0 T MRT Diagnostik.

Einige Autoren vermuten Vorteile der höheren Feldstärke und der damit verbundenen verbesserten „signal-to-noise ratio“ des 3.0 T MRTs in Bezug auf die CMR Diagnostik [117]. In dem Review von *Hays et al.* wurden bereits Einsatzmöglichkeiten des 3.0 T

MRT in der kardiologischen Diagnostik dargestellt. Bezugnehmend auf die Perfusionsdiagnostik und Koronargefäßdarstellung bestätigt die Studiengruppe um Hays eine verbesserte Diagnostik mit dem 3.0 T MRT im Vergleich zum 1.5 T MRT [117]. *Cheng et al.*, welcher Patienten mit akuten und chronischen Myokardinfarkten via LGE untersuchte, konnte unter Verwendung des gleichen MRT Untersuchungsprotokolls für das 1.5 T und das 3.0 T MRT annähernd identische Ergebnisse aufzeigen [118]. *Luetkens et al.* unterzog 24 Patienten mit einem klinischen Verdacht auf eine Myokarditis sowie 42 Kontrollpatienten einer 3.0 T MRT Untersuchung [74]. Es erfolgte ein natives Mapping und die Anwendung der LLC. Im Gegensatz zu den LLC konnte das native Mapping eine höhere diagnostische Wertigkeit aufweisen [74].

Globales Ödem und/oder fokales Ödem (ER)

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der 1.5 T MRT- und 3.0T MRT-Untersuchung zeigt sich eine klare Tendenz unabhängig von der Symptomdauer (s. Tab. 8). Insgesamt konnte bei 31 % der Patienten ein ER im 3.0 T MRT nachgewiesen werden. Im Vergleich dazu konnte mit dem 1.5 T MRT bei 49 % ein positives ER gemessen werden. Weder im 3.0 T noch 1.5 T MRT gab es signifikante Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit der beiden Untergruppen (s. Tabelle 8).

ER in %	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
Gesamtkollektiv	55 vs. 33	64 vs. 74	77 vs. 74	40 vs. 32
Gruppe 1 = akut	56 vs. 33	68 vs. 77	79 vs. 77	43 vs. 33
Gruppe 2 = chronisch	53 vs. 33	60 vs. 71	75 vs. 72	36 vs. 31

Tabelle 8: ER Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW 1.5 T MRT vs. 3.0 T MRT

Die Werte für die Sensitivität der 3.0 T MRT Untersuchung im Vergleich zur 1.5 T MRT-Untersuchung sind erheblich geringer. Allerdings präsentierten sich die

Ergebnisse für die Spezifität etwas höher. Bei den Werten für den PPW gibt es kaum Unterschiede. Die Ergebnisse für den NPW sind im 1.5 T MRT etwas besser. Eine Erklärung für die Unterschiede, insbesondere in Bezug auf die Sensitivität und Spezifität, könnte die Verwendung der 1.5 MRT Protokolle für die 3.0 T MRT Aufnahmen darstellen. Eine weitere Ursache für die differenten Ergebnisse könnte der Umstand sein, dass in unserer Auswertung der MRT Ergebnisse ein fokales Ödem automatisch als positive T2 Ratio gewertet wurde. Da die 1.5 T MRT Untersuchungsbilder aus vermeintlich schlechteren Aufnahmen bestehen, könnten fokale Ödeme zu häufig interpretiert worden sein. Im Gegensatz dazu könnte es im 3.0 T MRT zur möglichen Unterinterpretation gekommen sein.

Im Vergleich zu *Luetken et al.*, welcher Patienten mit Verdacht auf eine akute Myokarditis im 3.0 T MRT untersuchte, zeigte sich die von uns ermittelte Sensitivität erheblich geringer (33 % vs. 79 %). Jedoch konnten wir in der vorliegenden Arbeit eine höhere Spezifität aufweisen (77 % vs. 61 %).

Ebenso differieren die errechneten Ergebnisse für den PPW und den NPW mit denen von *Luetken et al.* (Luetken → PPW: 58 %, NPW: 82 %; vorliegende Studie → PPW: 77 %, NPW: 33 %) [74]. Die Abweichungen lassen sich am ehesten mit der Referenzierung der Myokarditis auf klinische Symptome in der Studie *Luetken et al.* erklären [74]. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Referenzierung der Myokarditis auf die histopathologischen und immunhistologischen Ergebnisse. Des Weiteren könnte die Zusammensetzung der Kontrollgruppe die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Studien begründen.

Während in unserer Studie die Kontrollgruppe aus jenen Patienten bestand, bei denen der Verdacht auf eine Myokarditis via Biopsie nicht bestätigt werden konnte, bestand die Kontrollgruppe bei *Luetkens et al.* aus gesunden Probanden [74].

Es scheint, zumindest auf unserer Kollektiv bezogen, keinen relevanten Vorteil bei der Diagnostik des ER durch die Verwendung der höheren Feldstärke sowie der dadurch verbesserten „signal-to-noise-ratio“ des 3.0 T MRT.s zu geben. Aufgrund der sehr niedrigen Sensitivität ist mit der momentanen Technik und Protokollen eine 3.0 T MRT Diagnostik des ER nicht zu empfehlen. Leider lassen sich unsere Studienergebnisse

kaum in die derzeitig vorhandene Literatur einordnen, da vergleichbare Studien fehlen und die Unterschiede im Studiendesign zu *Luetken et al.* sehr groß sind [74].

Globales relatives Enhancement (gRE)

Bei 76 % der untersuchten Patienten war das gRE im 3.0 T MRT positiv. Im 1.5 T MRT lediglich bei 59 %. Während es bei der 3.0 T MRT Untersuchung kaum Unterschiede zwischen der Häufigkeit der akuten Gruppe (78 %) und der chronischen Gruppe (74 %) gab, zeigten sich im 1.5 T MRT erhebliche Unterschiede(akute Gruppe 50 %; chronische Gruppe 67 %) (s. Tabelle 9).

gRE in %	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
Gesamtkollektiv	62 vs. 78	49 vs. 27	73 vs. 71	37 vs. 35
Gruppe 1 = akut	56 vs. 82	63 vs. 29	76 vs. 72	41 vs. 42
Gruppe 2 = chronisch	67 vs. 74	35 vs. 25	71 vs. 71	32 vs. 29

Tabelle 9: gRE Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW 1.5 T MRT vs. 3.0 T MRT

Bei der Betrachtung der Ergebnisse zeigen sich erhebliche Differenzen zwischen der Sensitivität und Spezifität. Wie schon bei der Betrachtung des ER präsentieren sich die Ergebnisse unabhängig von der Länge der Symptomdauer zum Zeitpunkt der Untersuchung. Die Ergebnisse der Patienten mit akuter Myokarditis zeigen vor allem bei der Sensitivität und der Spezifität erhebliche Unterschiede auf. Im 3.0 T MRT konnte eine Sensitivität von 82 % ermittelt werden. Im Gegensatz dazu betrug die Sensitivität im 1.5 T MRT 56 %.

Eine höhere diagnostische Aussagefähigkeit in Bezug auf die Spezifität wurde mit dem 1.5 T MRT mit 63 % erreicht. Im 3.0 T MRT belief sie sich lediglich auf 29 %.

Im Vergleich zu den gravierenden Unterschieden bei der Sensitivität und der Spezifität der akuten Gruppe sind die Differenzen in der chronischen Gruppe moderater. Hier betrug die Sensitivität der 3.0T MRT Untersuchung 74 % und lag damit etwas höher als

bei der 1.5 T MRT Untersuchung mit 67 %. Die Spezifität war beim 1.5 T MRT auf niedrigem Niveau höher im Vergleich zum 3.0 T MRT (35 % vs. 25 %).
Bei Patienten mit einer akuten Myokarditis erreichte *Luetkens et al.* einen ähnlichen Wert für die Sensitivität mit 83 % (vs. 82 % in unserer Studie). Die von ihm ermittelte Spezifität präsentierte sich mit 42 % höher als die von uns errechnete von 29 %. Der PPW war bei *Luetkens et al.* vergleichsweise gering (53 % vs. 72 % in unserer Studie). Jedoch konnte er einen wesentlich höheren NPW Wert vorweisen (77 % vs. 42 % in unserer Studie) [74]. Als mögliche Ursache für die geringe Spezifität des gRE vermuten *Luetkens et al.* die hohe Anfälligkeit für Atemartefakte in den 3.0 T MRT Aufnahmen [74]. Die Differenzen sind am ehesten auf das unterschiedliche Studiendesgin zurückzuführen.

Während in unserer Studie sämtliche MRT Diagnostik mit der EMB referenziert wurde, verzichtete *Luetken et al.* auf dieses Referenzierungsmodell und diagnostizierte die akute Myokarditis klinisch. Ebenfalls zeigen sich unterschiedliche Patientencharakteristika sowie eine verschiedene Anzahl an Patienten [74].
Durch die Erhöhung der Feldstärke konnte in unserer Studie die Sensitivität in Bezug auf die gRE-Sequenzdiagnostik erheblich gesteigert werden. Jedoch kam es zu einer Reduktion der Spezifität im Vergleich zur 1.5 T MRT Diagnostik. Die alleinige Erhöhung der Feldstärke führt also nicht zu einer höheren diagnostischen Genauigkeit in Bezug auf die Myokarditisdiagnostik via gRE Sequenz.

Late Enhancement (LE)

Das LE besitzt laut *Luetkens et al.* eine hervorragende „Contrast-zu-Noise-Ratio“, was es zu einem der robusteren CMR Sequenzen bei der Beurteilung von myokardialen Läsionen macht [74].
Der Autor gibt in seiner Studie eine diagnostische Accuracy von 91 % an, welche sich im Vergleich zu vorherigen Studien via 1.5 T MRT deutlich erhöht zeigt [58, 60, 61, 89, 91, 96]. Als mögliche Erklärung wird, die erhöhte „signal-to-noise-ration und „contrast-to-noise-ratio“ des LE im 3 T MRT gegenüber dem 1.5 T MRT angegeben [74]. Ein

positives LE konnte im 3.0 T MRT bei 77 % aller Patienten detektiert werden. Lediglich bei 71 % der Patienten konnte ein positives LE im 1.5. MRT gefunden werden. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Betrachtung der Subgruppen. Allerdings ist ein positives LE nicht spezifisch für eine Myokarditis. Dieser Umstand gilt insbesondere für unsere Studienpopulation, in der die Kontrollgruppe nicht aus gesunden Probanden bestand (s.Tabelle 10).

LE in %	**Sensitivität**	**Spezifität**	**PPW**	**NPW**
Gesamtkollektiv	74 vs. 86	36 vs. 24	72 vs. 72	39 vs. 42
Gruppe 1 = akut	80 vs. 87	37 vs. 12	72 vs. 69	47 vs. 29
Gruppe 2 = chronisch	70 vs. 85	35 vs. 35	72 vs. 76	33 vs. 50

Tabelle 10: LE Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW 1.5 T MRT vs. 3.0 T MRT

Bei der Betrachtung des LE zeigten sich Parallelen, als auch deutliche Unterschiede zwischen dem 1.5 T MRT und dem 3.0 T MRT. Während die Sensitivität und der PPW in beiden Untersuchungen eine hohe diagnostische Wertigkeit aufweisen (Sensitivität: 1.5 T MRT 80 % vs. 3.0 T MRT 87 %; PPW: 1.5 T MRT 72 % vs. 3.0 T MRT 69 %), ist die Spezifität im 3.0 T MRT mit 12 % sehr niedrig (1.5 T MRT 37 %).

Auch der NPW ist im 3.0 T MRT mit 29 % deutlich geringer als im 1.5 T MRT mit 47 %. Bei Patienten mit einer klinischen chronischen Myokarditis präsentieren sich die ermittelten Ergebnisse der 3.0 T MRT Untersuchung im Vergleich zu denen der 1.5 T MRT Untersuchung überlegen.

Die Berechnungen für die Sensitivität (3.0 T MRT 85 % vs. 1.5 T MRT 70 %), für den PPW (3.0 T MRT 76 % vs. 1.5 T MRT 72 %) und für den NPW (3.0 T MRT 50 % vs. 1.5 T MRT 33 %) weichen teils deutlich voneinander ab.

Einzig die Spezifität, mit jeweils 35 %, konnte keine Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsmethoden aufweisen.

Luetken et al. beschrieb sowohl für Spezifität (vs. unsere Studie 12 %) als auch den PPW (vs. unsere Studie 70 %) ein Ergebnis von 100 %. Der NPW betrug 88 % (vs. unsere Studie 29 %). Lediglich in der Sensitivität konnte unsere Studie einen höheren Wert mit 87 % (*Luetken et al.* 75 %) aufweisen [74]. Eine mögliche Erklärung für die

höhere Sensitivität und geringere Spezifität im 3.0 T MRT, im Gegensatz zum 1.5 T MRT, liefert der von *Klumpp et al.* beschriebene erhöhte „signal-to-noise-ratio“ und „contrast-to-noise-ratio [119]. Der Vergleich mit den Ergebnissen von *Luetken et al.* macht deutlich, wie groß der Einfluss der Verwendung der verschiedenen Referenzwerte bzw. -verfahren zur Diagnose einer akuten Myokarditis ist.
Wie bereits aufgeführt, stellte *Luetken et al.* die akute Myokarditis anhand klinischer Parameter fest. In der vorliegenden Arbeit wurde der Befund mit Hilfe der Ergebnisse der EMB diagnostiziert. Dies kann die zum Teil großen Differenzen zu unseren Ergebnissen erklären. Kernspintomografen mit einer Feldstärke von 3,0 T haben ein größere „signal-to-noise-ratio“ gegenüber Geräten mit einer Feldstärke von 1,5 T. Besonders günstig wirkt sich diese Eigenschaft bei den CMR-Protokollen, welche Perfusionsmessungen, LE und myokardiales Tagging beinhalten, aus [67].
Es scheint als würde die höhere Feldstärke im 3.0 T MRT die Detektion und damit die Sensitivität von LE erhöhen. Jedoch ergibt sich bei fehlender Krankheitsspezifität keine bessere diagnostische Wertigkeit.

Mindestens zwei von drei MRT-Inflammationsparametern positiv (LLC)

Analog zur Untersuchung der Patienten mit einer akuten Myokarditis im 1.5 T MRT Setting wurde auch die 3.0 T MRT Diagnostik unter Anwendung der LLC durchgeführt. Jedoch zeigten sich hier eher geringe Unterschiede zwischen den beiden kombinierten Untersuchungsmethoden (s. Tabelle 11).

LLC in %	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
Gesamtkollektiv	70 vs. 82	54 vs. 33	77 vs. 74	46 vs. 44
Gruppe 1 = akut	72 vs. 84	63 vs. 29	80 vs. 72	52 vs. 46
Gruppe 2 = chronisch	69 vs. 80	45 vs. 38	74 vs. 76	39 vs. 43

Tabelle 11: LLC Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW 1.5 T MRT vs. 3.0 T MRT

Die errechnete Spezifität im 1.5 T MRT ist mit 63 % wesentlich höher als die im 3.0 T MRT ermittelte mit 29 % und weist, verglichen mit den anderen Studienparametern, die größte Differenz in den Ergebnissen auf. Im 3.0 T MRT konnte mit 84 % eine höhere

Sensitivität (vs. 1.5 T MRT: 72 %) erreicht werden. Jedoch ist das 1.5 T MRT hinsichtlich der Ergebnisse des PPW und des NPW (1.5 T MRT 52 %; 3.0T MRT 46 %) leicht überlegen.

Auch bei den Patienten, bei denen anhand klinischer Kriterien eine chronische Myokarditis nachgewiesen werden konnte, erfolgte die Anwendung der LLC. Im Vergleich zu den Ergebnissen der 1.5 T MRT Untersuchung ergibt sich allenfalls ein geringer diagnostischer Benefit durch die 3.0 T MRT Befundung. Verglichen zum 3.0 MRT weist die 1.5 T MRT Untersuchung bessere Resultate für die Sensitivität, den PPW und den NPW auf (Sensitivität: 1.5 T MRT 69 % vs. 3.0 T MRT 80 %; PPW: 1.5 T MRT 74 % vs. 3.0 T MRT 76 %; NPW: 1.5T MRT 39 % vs. 43 %). Die Spezifität beim 3.0 T MRT liegt mit 38 % unterhalb der Spezifität des 1.5 T MRT mit 45 %.

Luetkens et al. konnte insbesondere bei der Spezifität (80 % vs. 29 % unsere Studie) und dem NPW (92 % vs. 46 % unsere Studie) deutlich höhere diagnostische Wertigkeiten erreichen [74]. Diese lassen sich durch zwei mögliche Gründe erklären. Zum einen wurde bei *Luetkens et al.* die Diagnose einer akuten Myokarditis anhand klinischer Parameter getätigt. Eine klinische Myokarditisdiagnose entspricht nicht dem derzeitigen Goldstandard. Dieser sieht eine EMB zur Sicherung der Diagnose vor [13].

Zum anderen müssen auch die unterschiedlichen Patientencharakteristika und die Patientenanzahl zwischen den einzelnen Studien verglichen werden. *Luetkens et al.* betrachtete lediglich 24 Patienten, während in unsere Studie mehr als doppelt so viele Patienten (n = 55) in die chronische Subgruppe eingeschlossen wurden.

Hinsichtlich unseres Patientenkollektivs und der verwendeten Methoden lässt sich in Bezug auf Patienten mit einer akuten Myokarditis kein Vorteil bei der Verwendung eines 3.0 T MRTs feststellen. Wie es scheint, könnte jedoch in Bezug auf die Erkennung einer chronischen Myokarditis die Verwendung des 3.0 T MRT eine geringfügig verbesserte diagnostische Wertigkeit im Vergleich zum 1.5 T MRT bieten.

Ein möglicher Grund dafür könnte die verbesserte Detektierbarkeit durch die höhere Feldstärke bei weniger starken myokardialen Umbau- und Entzündungsprozessen sein.

6.5 Mapping und neue LLC

In jüngster Zeit hat eine substanzielle Entwicklung von CMR Mapping Techniken (Native T1-, T2- Mapping und ECV) stattgefunden. Im Gegensatz zur konventionellen Messung von relativen Veränderungen wird eine Charakterisierung des Myokards durch die direkte Quantifizierung der Signalintensität möglich. Die wesentlichen Parameter, die durch T1-und T2-Mapping quantifiziert werden, sind die native T1-Zeit, die T2-Zeit sowie das myokardiale Extrazellulärvolumen. Somit können auch subtile Veränderungen des Myokards nachgewiesen werden [68, 120]. Unabhängig von der kardialen Funktion und dem Erkrankungsstadium ist die quantitative Erfassung von fokalen, wie auch diffusen Myokardschäden möglich [68, 120]. Das Mapping bietet Vorteile hinsichtlich einer höheren Signal-to-noise ratio.

Des Weiteren sind kürzere Atemanhaltemanöver nötig, daher kommt es zu einer Verminderung atemabhängiger Artefakte. Ebenso ermöglicht es eine bessere Quantifizierung, sowie eine verminderte Intra- und Interobservervariabilität [73, 91, 121]. Auf der Suche nach einer weiteren Verbesserung der nichtinvasiven Myokarditisdiagnostik sind die Mapping Techniken zunehmend in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Hierbei zeigte sich, dass Entzündungen innerhalb des Myokards zu höheren Werten von Native T1, T2 und ECV [122] führen. Etliche Studien haben exzellente Ergebnisse für die Sensitivität/ Spezifität und Accuracy der Mapping Techniken bei der Diagnostik von Myokarditis beschrieben [67, 69, 74, 91, 121].

Die Anwendung des T2-Mapping zeigt in experimentellen und klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf die Identifizierung von akuten myokardialen Ödemen und gilt daher als idealer Marker zur Identifikation von erkranktem Gewebe [73, 91, 121]. Die Nutzung des T2-Mappings erfolgt zur Darstellung von Ödemen z. B. im Rahmen der Diagnostik von myokardialen Infarkten oder bei inflammatorischen Prozessen. Erste Studien deuten darauf hin, dass das T2-Mapping bei akuten Myokarditiden genauer ist als etablierte T2 gewichteten Sequenzen [139].

Lagan et al. konnten in seiner Übersichtsarbeit eine Überlegenheit des T2-Mappings gegenüber der T2-gewichten Bildgebung zeigen (s. Tabelle 13.). Während das T2-Mapping in dieser Übersichtsarbeit den Werten des LLC gleichwertig erscheint, zeigen

sich die Werte des T1-Mapping geringfügig überlegen (s. Tabelle 13). Diese Überlegenheit zeigte sich nicht gegenüber den LLC Kriterien [122].

	Sensitivität	Spezifität	Accuracy
ER	63 %	76 %	68 %
gRE	66 %	70 %	67 %
LE	65 %	95 %	75 %
LLC	80 %	87 %	83 %
T2 Mapping	70 %	91 %	79 %
T1 Mapping	82 %	91 %	86 %

Tabelle 12: Vergleich von gepoolten Daten der jeweiligen Sequenzen Lagan et al. [74]

Lurz et al. konnten via T2-Mapping auch gute Ergebnisse in Hinblick auf die Diagnostik der chronischen Myokarditis zeigen (s. Tabelle 13) [91].

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Accuracy
T2	71 %	72 %	88%	48 %	73 %
Native T1	27 %	94 %	93 %	32 %	45 %
ECV	69 %	61 %	83 %	42 %	67 %
LLC	64 %	47 %	75 %	35 %	59 %

Tabelle 13: Vergleich T2-Mapping vs. LLC in Patienten mit V.a. Chronische Myokarditis, *Lurz et al.* [91].

Die hohe diagnostische Güte des T2-Mappings könnte auf die hohe Sensitivität für die Erkennung von Ödemen zurückgeführt werden [91]. Im Gegensatz zum Nativen T1-

Mapping und ECV, welche nur ungenügend zwischen entzündlicher und nicht entzündlicher Genese der Herzinsuffizienz unterscheiden können, zeigt sich T2 unabhängig von vorhandener Myokardiler Fibrose, bei vorhandener Inflammation, erhöht [91].

Nicht nur das T2-Mapping wurde zunehmend erforscht und in der Myokarditisdiagnostik angewandt, sondern auch das T1-Mapping. So publizierte *Ferreira et al.* eine Studie zum Einsatz des Nativen T1-Mappings als Diagnostik zur Identifikation der Myokarditis. Im T1-Mapping konnten sie eine bessere diagnostische Genauigkeit aufzeigen als im LE und in der T2-Bildgebung [68].

Auch andere Autoren postulieren eine hohe diagnostische Güte bei der Diagnose von Myokarditis, jeweils im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe [67, 70]. *Bohnen et al.* untersuchte Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz. Die Studiengruppe konnte keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen des T1-Mappings und ECV bei entzündlicher und nicht entzündlicher Genese nachweisen [73]. Nach der derzeit bestehenden Lehrmeinung werden erhöhte Native T1- und ECV-werte erwartet, wenn ein intrazelluläres oder extrazelluläres Ödem, eine Hyperämie und myokardiale Fibrose bzw. Nekrose vorliegen. Diese zellulären Veränderungen sind Teil der pathologischen Kaskaden, welche bei einer akuten Myokarditis ablaufen [123].

Dem Nativen T1-Mapping wird eine herausragende Stellung eingeräumt in Bezug auf die Differenzierung zwischen gesunden und erkrankten Patienten [74]. Daher scheint das Native T1-Mapping und ECV gut geeignet zu sein, um zwischen gesunden und kranken Patienten zu unterscheiden.

Wünschenswert wäre allerdings die Unterscheidung zwischen entzündlicher und nicht entzündlicher Pathogenese der myokardialen Veränderung [91].

Lurz et al. konnte zeigen, dass bei Patienten mit akuter Symptomatik, sämtliche Mapping Frequenzen (Native T1-,T2-Mapping und ECV) im Vergleich zu den LLC in der Diagnostik überlegen sind (s. Tabelle 15) [91].

	Sensitivität	**Spezifität**	**PPV**	**NPV**	**Accuracy**
Native T1	88	67	86	71	81

ECV	75	72	86	57	75
T2	85	68	85	68	80
LLC	66	47	71	41	59

Tabelle 14: Vergleich der Native T1, ECV, T2 und LLC in Patienten mit V.a. Myokarditis, *Lurz et al.* [91].

In Bezug auf Patienten mit chronischer Symptomatik konnte jedoch keine höhere diagnostische Genauigkeit des T1-Mappings und ECV im Vergleich zu den LLC aufgezeigt werden (s. Tabelle 14) [91].

Verglichen mit den LLC erzielte *Luetkens et al.* bessere diagnostische Werte bei Anwendung des T1- Mappings via 3.0 T MRT bei Patienten mit einer akuten Myokarditis (s. Tabelle 16)

Die ohnehin schon guten diagnostischen Werte konnte *Luetkens et al.* noch einmal verbessern durch die Kombination von T1-Mapping und LE-Sequenzen bzw. T1-Mapping und T2 ratio [74].

	Sensitivität	**Spezifität**	**PPV**	**NPV**
T2-Mapping	92 %	91 %	85 %	95 %
LLC	92 %	80 %	79 %	92 %
T1-Mapping + LE	96 %	95 %	96 %	95 %
T1-Mapping + ER	92 %	97 %	96 %	95 %

Tabelle 15: Vergleich von T2-Mapping, LLC, T1-Mapping + LE und T1-Mapping + T2 ratio *Luetkens et al.* [74]

Die guten Ergebnisse von *Luetkens et al.* müssen allerdings kritisch betrachtet werden, da die Diagnose der Myokarditis klinisch gestellt worden ist und nicht gemäß dem Goldstandard via EMB [74].

Die oben genannten Studien weisen eine Überlegenheit des Mappings gegenüber der etablierten CMR Messungen bei Myokarditiden auf [67, 69, 74, 91, 121]. Bisher sind die Mapping-Sequenzen noch nicht flächendeckend nutzbar und können daher die Nutzung der Endomyokardbiopsie und auch Nutzung der LLC noch nicht ablösen. Jedoch hat die Mapping Technik großes Potenzial und wird möglicherweise die etablierten Kriterien eines Tages ablösen. Die meisten hier dargestellten Studien haben klinisch kranke Patienten gegen klinisch gesunde Patienten getestet, bis auf die Studie

von *Lurz et. al.*, welcher gegen den Referenzstandard getestet hat [91]. Auch für die quantitativen CMR Parameter ist die Diskriminierung zwischen Patienten mit Myokarditis gegenüber Patienten mit anderen nicht-entzündlichen Kardiomyopathien sowie zwischen Patienten mit akuter und chronischer Myokarditis eine der großen Herausforderungen [74, 91].

Ende 2018 veröffentlichte eine Konsensus Gruppe um *Ferreira* et al. die erweiterten LLC Kriterien, welche zusätzlich zu den klassischen LLC Sequenzen auch parametrisches Mapping beinhalten [88]. Zwei jüngere Meta-Analysen, welche die diagnostische Wertigkeit der zuvor Veröffentlichten LLC-Studien bündelten, konnten eine diagnostische Accuracy von 83% (Sensitivität 78% bzw. 80% und Spezifität 87% bzw. 88%) ermitteln [72, 122].
Die Limitationen der LLC wurden bereits in den vorherigen Kapiteln diskutiert. *Ferreira et al.* sieht eine Möglichkeit der weiteren Verbesserung der Diagnostik der Myokarditis. Es wird die Kombination aus Ödem sensitiven CMR (T2-gewichtete Bilddiagnostik oder T2 Mapping) und mindestens einer T1- basierender Aufnahme Technik empfohlen [88]. Die Rationale hinter dieser Empfehlung lautet wie folgt: Die T2- gewichtete Bilddiagnostik, sei es durch ER/fokales ER oder T2-Mapping, erkennt Ödeme, welche einen wesentlichen Bestandteil der akuten Entzündung darstellen. Die T1- gewichtete Bilddiagnostik ist dabei in der Lage weitere pathologische Veränderungen bei einer Myokarditis darzustellen.
LE ermöglicht es, eine akute Nekrose, eine fokale Fibrose sowie Narbenbildung zu detektieren.
Das T1-Mapping und ECV bzw. die T1-Relaxation ist verlängert bei einem intrazelluären und/oder einem extrazellulären Ödem, einer Hyperämie, einem Kapillarleck sowie in Bereichen mit bestehender Nekrose/ Fibrose. Wenn mindestens ein positiver T1-Marker und mindesten ein positiver T2-Marker erhöht ist, steigt die Spezifität der Diagnose für eine akute Myokarditis [88].
Verglichen mit unseren Ergebnissen scheint die Verwendung des Mappings, sowie der neuen LLC, der konsequente nächste Schritt, hin zu einer verbesserten Diagnostik der

Myokarditis zu sein. Viele der jüngeren Studienergebnisse, zusammengefasst durch *Lagan et al.* und *Kotanidis et al.,* zeigen, dass die klassischen LLC Kriterien als alleiniges CMR Diagnose Verfahren zunehmend an Bedeutung verlieren werden [72, 122]. Der Ansatz von *Ferreira et al.* zeigt aber auch, dass die Kombination der semiquantitative und der quantitativen Auswertung die diagnostische Sicherheit der Myokarditis weiter erhöhen kann [88].

Weiterhin bleibt die sichere Unterscheidung zwischen entzündlicher und nicht-entzündlicher Erkrankung des Myokards eine der großen Herausforderungen in der Myokarditis Diagnostik. Auch liegt die diagnostische Sicherheit bei der Diagnose der chronischen Myokarditis, trotz hoffnungsvoller Entwicklung, noch deutlich hinter jenen der akuten Myokarditis zurück. Hier sind weitere Studien, insbesondere große, prospektive und verblindete Multicenterstudien, referenziert gegenüber der EMB unter Anwendung der neuen LLC wünschenswert und notwendig.

6.6 Limitationen der Studie

Die EMB gilt als Goldstandard in der Diagnostik einer Myokarditis, sodass wir diesen als Referenzwert für unsere 1.5 T MRT sowie 3.0 MRT Diagnostik verwendeten [13, 61]. Jedoch zeigt auch die EMB einige Limitationen auf, die es zu beachten gilt. Trotz multipler Biopsien an mehreren Stellen des betroffenen Gebietes bleibt der Sampling Error bestehen. Dieser kann die Sensitivität limitieren [58, 59, 61]. Um den Einfluss des Sampling Errors in unserer Studie zu reduzieren, erfolgten die Entnahmen der Biopsien aus dem linken und dem rechten Ventrikel [45].

Aus technischen Gründen konnte nur die linksventrikuläre Auswertung der MRT Daten erfolgen, was eine mögliche Fehlerquelle darstellt, da die EMB aus beiden Ventrikeln entnommen worden sind.

Die von uns verwendeten „Dallas-Kriterien“ zeigen eine unzureichende Interobserver-Variabilität [124]. Des Weiteren fand in der Analyse der MRT Daten keine Bestimmung der Inter- bzw. Intraobservervariabilität statt. Die nicht auswertbaren MRT-Sequenzen wurden in unserer Studie nicht berücksichtigt, sodass diese aus unserer Auswertung ausgeschlossen wurden und so einen Bias generieren können.

6.7 Ausblick

In unserer Studie konnte zum jetzigen Zeitpunkt noch kein wesentlicher Vorteil der 3.0 T MRT Diagnostik gegenüber der 1.5 T MRT Diagnostik aufgezeigt werden. Es haben sich jedoch Hinweise ergeben, dass die Verwendung des 3.0 T MRT die diagnostische Sicherheit, insbesondere in Bezug auf Patienten mit Verdacht auf eine chronische Myokarditis, erhöhen könnte. Allerdings präsentierten sich die in der vorliegenden Studie ermittelten Ergebnisse für das 1.5 T MRT, welche mit dem 3.0 T MRT verglichen worden sind, zu jenen in der Literatur vorhandenen Resultaten sehr unterschiedlich. Dieser Umstand kann durch vier zentrale Gründe erklärt werden.

1. unterschiedliche Patientenanzahl und Patientencharakteristika
2. Kontrollgruppe bestand aus klinisch kranken Patienten
3. Biopsieergebnisse wurden als Referenz gewählt
4. die Studien zeigen unterschiedliche MRT-Protokolle

Bis auf die Studie von *Luetkens et al.* gibt es unseres Wissens nach keine nennenswerten Daten, welche die diagnostische Fähigkeit der akuten und chronischen Myokarditis durch das 3.0 T MRT darstellen [74]. Hierdurch ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt ein Vergleich der Ergebnisse der 3.0 T MRT Diagnostik mit der derzeit vorhandenen Literatur nur bedingt möglich.

In unserer Studie wurden die empfohlenen Standards zur MRT-Diagnostik der „internationalen Konsensusgruppe Myokarditisdiagnostik mittels MRT“ angewandt. Für die 3.0 T MRT Diagnostik erfolgte die Anpassung dieser Standards auf das 3.0 T MRT Protokoll. Insbesondere in Bezug auf die Myokarditisdiagnostik via 3.0 T MRT sollten die Sequenzen angepasst werden.

Aufgrund der rasanten Entwicklung der MRT-Bildgebung, insbesondere durch die zunehmende Etablierung aufgrund hervorragender Ergebnisse des Mappings, scheint es, dass die klassischen LLC Kriterien als alleiniges CMR Diagnose Verfahren zunehmend an Bedeutung verlieren werden. Auch werden die von *Feirreira et al.* vorgeschlagenen,

neuen LLC sich in weiteren Studien bewähren müssen. Inwieweit diese sich im klinischen Alltag bewähren werden, steht noch offen.
Aufgrund der wenigen vergleichbaren Studien, welche die Fähigkeit des 3.0 T MRT bei der Diagnostik der Myokarditis bisher untersuchten, empfehlen wir weitere Studien durchzuführen.
Zur Erhöhung der Aussagekraft empfiehlt sich die Durchführung von prospektiven, randomisierten Multicenterstudien. Diese beinhalten einheitliche Einschlusskriterien, standardisierte MRT Protokolle und einen einheitlichen Referenzwert, wie beispielsweise die EMB.
Die kardiale MRT wird weiter eine Herausforderung in Bezug auf die Diagnostik der Myokarditis, insbesondere der chronischen Form, darstellen und sollte in einer Zeit der ökonomisierten Medizin nicht an Bedeutung verlieren.

7 Zusammenfassung

Die Diagnose der Myokarditis, einer entzündlichen Herzmuskelerkrankung, stellt die behandelnden Mediziner, trotz klinischer Charakteristika gerade im Hinblick auf die Differentialdiagnosen, weiterhin vor große Herausforderungen. Der Krankheitsverlauf der betroffenen Patienten variiert zwischen asymptomatisch bis hin zum lebensbedrohlichen Krankheitsbild und kann im Verlauf zu einer chronischen Herzinsuffizienz führen, die mit einer erheblich eingeschränkten kardialen Belastbarkeit einhergehen kann.
Als Goldstandard in der Diagnostik der Myokarditis wird die Endomyokardbiopsie angesehen. Aufgrund des Sampling Errors sowie der Invasivität der Untersuchung erklärt sich die Suche nach einer adäquaten nicht invasiven diagnostischen Methode.
Hier konnte die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR), welche ein nicht invasives Schnittbildverfahren darstellt, sich als wichtigstes, nicht invasives diagnostisches Verfahren etablieren.
Ziel dieser Promotionsarbeit war es, die 1.5 T MRT Diagnostik sowie die 3.0 MRT Diagnostik von Patienten mit klinischer Präsentation einer Myokarditis in Bezug auf den Goldstandard der Endomyokardbiopsie zu vergleichen. Hierfür erfolgte die

Einteilung der Patienten anhand ihrer Symptomdauer in eine Gruppe mit klinisch akuter Myokarditis (akute Gruppe, Gruppe 1, Symptombeginn ≤ 14 Tage) und in eine zweite Gruppe mit klinisch chronischer Myokarditis (chronische Gruppe, Gruppe 2, Symptombeginn > 14 Tage).
In dieser prospektiven Studie konnte bei 129 Patienten ein 1.5 T MRT (Gruppe 1: n = 61, Gruppe 2: n = 68) sowie bei 113 Patienten ein 3.0 T MRT (Gruppe 1: n = 56; Gruppe 2: n = 57) durchgeführt werden. Bei allen Patienten wurde eine Endomyokardbiopsie durchgeführt, welche nach Möglichkeit biventrikulär erfolgte. Die histologische, immunhistologische und molekularbiologische Untersuchung erfolgte nach geltenden Standards. Im Anschluss erfolgte ein 1.5 T MRT und innerhalb maximal 72 Stunden nach der Biopsieentnahme ein 3.0 T MRT.

Anhand der 1.5 T MRT und 3.0 T MRT Bilder erfolgte die Bestimmung des globalen und/oder fokalen Ödems (ER), des globalen relativen Enhancement (gRE) und des Late Enhancement (LE). Gemäß „Lake Lousie Kriterien“ (LLC) wurde die Diagnose einer Myokarditis gestellt, wenn sich mindestens 2 der 3 oben genannten Parameter positiv darstellten.
Bei der Betrachtung der Ergebnisse der LLC der MRT Untersuchung der Patienten mit Verdacht auf die akute Myokarditis im Vergleich zur Endomyokardbiospie ergaben sich folgende Vergleichswerte (1.5 T MRT vs. 3.0 T MRT): Sensitivität 70 % vs. 82 %, Spezifität 63 % vs. 29 %, PPW 80 % vs. 72 % und NPW 52 % vs. 46 %.
Bei Patienten mit Verdacht auf eine chronische Myokarditis ergaben sich folgende Vergleichswerte: Sensitivität 69 % vs. 80 %, Spezifität 45 % vs. 38 %, PPW 74 % vs. 76 % und NPW 39 % vs. 43 %.
Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine akute Myokarditis stellt die 3.0 T MRT Diagnostik im Vergleich zur 1.5 T MRT Diagnostik keine geeignete Methode zur Verbesserung der Diagnostik da. Die Ergebnisse dieser Studie geben jedoch Hinweise darauf, dass die schwierige Diagnostik einer chronischen Myokarditis durch die Verwendung der 3.0 T MRT im Vergleich zur Anwendung der 1.5 T MRT Diagnostik einen Vorteil bieten könnte.

Allerdings scheint sich die Forschung eher mit der Weiterentwicklung der Mapping Techniken auseinanderzusetzen als mit dem Vergleich der unterschiedlichen Feldstärken. Verglichen mit unseren Ergebnissen scheint die Verwendung des Mappings sowie der neuen LLC der konsequente nächste Schritt zu einer verbesserten Diagnostik der Myokarditis zu sein. Viele der jüngeren Studienergebnisse zeigen, dass die klassischen LLC Kriterien als alleiniges CMR Diagnose Verfahren zunehmend an Bedeutung verlieren werden. In jüngere Zeit wurde auch ein kombinierter Ansatz aus semiquantitativer und quantitativer Methode zur Erhöhung der diagnostischen Sicherheit der Myokarditis etabliert.

Weiterhin bleibt die sichere Unterscheidung zwischen entzündlicher und nicht-entzündlicher Erkrankung des Myokards eine der großen Herausforderungen in der Myokarditis Diagnostik.

Zur Erhöhung der Aussagekraft empfiehlt sich die Durchführung von verblindeten, randomisierten Mulitcenter-Studien, die einheitliche Einschlusskriterien, standardisierte MRT Protokolle und einen einheitlichen Referenzwert, wie beispielsweise die EMB, beinhalten sollten.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der Myokarditis nach *Caforio et al.* [21] 10
Abbildung 2: Darstellung der Bestimmung des ER in T2- gewichteten Aufnahmen, links 1.5 T MRT, rechts 3.0 T MRT. 26
Abbildung 3: Darstellung der Bestimmung des grE in T1-gewichteten Aufnahmen, links 1.5 T MRT, rechts 3,0 T MRT. 27
Abbildung 4: Gründe für das Ausscheiden einzelner Patienten aus der Studie [90]. 31
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der klinischen Symptome des Gesamtkollektivs (n=129), der Gruppe 1 (n=61) und der Gruppe 2 (n=68). 32
Abbildung 6: Virusgenomverteilung in Prozent innerhalb der viruspositiven Patienten des Gesamtkollektivs 37 % (n = 48 / 129) 38
Abbildung 7: Virusgenomverteilung in Prozent innerhalb der viruspositiven Patienten der akuten Gruppe 36 % (n = 22 / 61). 38
Abbildung 8: Virusgenomverteilung in Prozent innerhalb der viruspositiven Patiente des Gesamtkollektivs 38 % (n = 26 / 69) 39
Abbildung 9: Box-Plot: Verteilung des ER innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 123); Gruppe eins (n = 58) und Gruppe zwei (n = 65); es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,916) 40
Abbildung 10: Box-Plot: Verteilung des grE innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 124); Gruppe eins (n = 58) und Gruppe zwei (n = 66); es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,06) 40
Abbildung 11 Häufigkeitsverteilung LE in % innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 125); Gruppe eins (n = 59) und Gruppe zwei (n = 67); es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,06) 42
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Ausbreitung des LE in % innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 125) 42
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Ausbreitung des LE in % innerhalb der

akuten Gruppe (n = 58) und der chronischen Gruppe (n=67). 43
Abbildung 14: Sensitivtät, Spezifität, PPW und NPW des Gesamtkollektivs bezogen auf ER, gRE, LE und LLC. 45
Abbildung 15: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der akuten Gruppe bezogen auf ER, gRE, LE und LLC. 45
Abbildung 16: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der chronischen Gruppe bezogen auf ER, gRE, LE und LLC. 46
Abbildung 17: Box-Plot, Verteilung des ER % innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 113); Gruppe eins (n = 56) und Gruppe zwei (n = 57); es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,888) 48
Abbildung 18: Box-Plot, Verteilung des grE % innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 110). Gruppe eins (n = 55) und Gruppe zwei (n = 55); es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,654). 49
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung LE in % innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 113); Gruppe eins (n = 56) und Gruppe zwei (n = 57); es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,224) 50
Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der LLC in % innerhalb des Gesamtkollektivs (n = 109); Gruppe eins (n = 54) und Gruppe zwei (n = 55); es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,528) 51
Abbildung 21: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW des Gesamtkollektiv bezogen auf ER, gRE, LE und LLC. 52
Abbildung 22: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der akuten Gruppe bezogen auf ER, gRE, LE und LLC. 52
Abbildung 23: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der chronischen Gruppe bezogen auf ER, gRE, LE und LLC. 53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologie der Myokarditis: infektiöse und nichtinfektiöse Ursachen [13] .. 12
Tabelle 3: Patientencharakteristika 35
Tabelle 4: Diagnosen der EMB für das Gesamtkollektiv (n = 129), Gruppe 1 (n = 61) und Gruppe (n = 68) 37
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation des LE Absolut und in % innerhalb des Gesamtkollektives (Alle Patienten), der akuten (Gruppe 1) und der chronischen Gruppe (Gruppe 2). 44
Tabelle 6: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW beim 1.5 T MRT 47
Tabelle 7: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW 3.0 T MRT 54
Tabelle 8: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW 1.5 T MRT vs. 3.0 T MRT 56
Tabelle 9: ER Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW 1.5 T MRT vs. 3.0 T MRT 72
Tabelle 10: gRE Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW 1.5 T MRT vs. 3.0 T MRT. 74
Tabelle 11: LE Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW 1.5 T MRT vs. 3.0 T MRT ... 76
Tabelle 12: LLC Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW 1.5 T MRT vs. 3.0 T MRT 77
Tabelle 13: Vergleich von gepoolten Daten der jeweiligen Sequenzen Lagan et al. [780
Tabelle 14: Vergleich T2-Mapping vs. LLC in Patienten mit V.a. Chronische Myokarditis, *Lurz et al.* [91]. 80
Tabelle 15: Vergleich der Native T1, ECV, T2 und LLC in Patienten mit V.a. Myokarditis, *Lurz et al.* [91]. 82
Tabelle 16: Vergleich von T2-Mapping, LLC, T1-Mapping + LE und T1-Mapping + T2 ratio *Luetkens et al.* [74] 82
Tabelle 17: Übersicht und Vergleich der aktuellen Literatur 105

Literaturverzeichnis

1. Kindermann, I., et al., *Update on myocarditis.* J Am Coll Cardiol, 2012. 59(9): p. 779-92.

2. Richardson, P., et al., *Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies.* Circulation, 1996. 93(5): p. 841-2.

3. Kindermann, I., et al., *Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis.* Circulation, 2008. 118(6): p. 639-48.

4. Fung, G., et al., *Myocarditis.* Circ Res, 2016. 118(3): p. 496-514.

5. Baccouche, H., et al., *Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease.* Eur Heart J, 2009. 30(23): p. 2869-79.

6. Maron, B.J., *Sudden death in young athletes.* N Engl J Med, 2003. 349(11): p. 1064-75.

7. Global Burden of Disease Cancer, C., et al., *Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study.* JAMA Oncol, 2016.

8. Woodruff, J.F., *Viral myocarditis. A review.* Am J Pathol, 1980. 101(2): p. 425-84.

9. Gravanis, M.B. and N.H. Sternby, *Incidence of myocarditis. A 10-year autopsy study from Malmo, Sweden.* Arch Pathol Lab Med, 1991. 115(4): p. 390-2.

10. Fairweather, D., L.T. Cooper, Jr., and L.A. Blauwet, *Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy.* Curr Probl Cardiol, 2013. 38(1): p. 7-46.

11. Kyto, V., J. Sipila, and P. Rautava, *The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood.* Heart, 2013. 99(22): p. 1681-4.

12. Blauwet, L.A. and L.T. Cooper, *Myocarditis.* Prog Cardiovasc Dis, 2010. 52(4): p. 274-88.

13. Kindermann, I., et al., *Myokarditis-Update.* Der Kardiologe, 2016. 10(5): p. 311-330.

14. Liu, P.P. and J.W. Mason, *Advances in the understanding of myocarditis.* Circulation, 2001. 104(9): p. 1076-82.

15. Lamphear, B.J., et al., *Mapping the cleavage site in protein synthesis initiation factor eIF-4 gamma of the 2A proteases from human Coxsackievirus and rhinovirus.* J Biol Chem, 1993. 268(26): p. 19200-3.

16. Elamm, C., D. Fairweather, and L.T. Cooper, *Pathogenesis and diagnosis of myocarditis.* Heart, 2012. 98(11): p. 835-40.

17. Sagar, S., P.P. Liu, and L.T. Cooper, Jr., *Myocarditis.* Lancet, 2012. 379(9817): p. 738-47.

18. Huang, C.H., et al., *Role of the innate immune system in acute viral myocarditis.* Basic Res Cardiol, 2009. 104(3): p. 228-37.

19. Szalay, G., et al., *Sustained nitric oxide synthesis contributes to immunopathology in ongoing myocarditis attributable to interleukin-10 disorders.* Am J Pathol, 2006. 169(6): p. 2085-93.

20. Caforio, A.L., et al., *Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance.* Eur J Heart Fail, 2002. 4(4): p. 411-7.

21. Caforio, A.L., et al., *Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.* Eur Heart J, 2013. 34(33): p. 2636-48, 2648a-2648d.

22. Kandolf, R., *[Diagnosis of myocarditis].* Dtsch Med Wochenschr, 2011. 136(16): p. 829-35.

23. Breinholt, J.P., et al., *Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients.* J Heart Lung Transplant, 2010. 29(7): p. 739-46.

24. Pankuweit, S., et al., *Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens.* Hum Pathol, 2003. 34(5): p. 497-503.

25. G., H., *Innere Medizin*. 2017 ed. Herold G. Vol. 2017. 2017, Köln. S. 233-235.

26. Hidron, A., et al., *Cardiac involvement with parasitic infections.* Clin Microbiol Rev, 2010. 23(2): p. 324-49.

27. Cooper, L.T., *Giant Cell Myocarditis in Children.* Prog Pediatr Cardiol, 2007. 24(1): p. 47-49.

28. Cooper, L.T., Jr., G.J. Berry, and R. Shabetai, *Idiopathic giant-cell myocarditis--natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators.* N Engl J Med, 1997. 336(26): p. 1860-6.

29. Mueller, K.A., et al., *Clinical and histopathological features of patients with systemic sclerosis undergoing endomyocardial biopsy.* PLoS One, 2015. 10(5): p. e0126707.

30. Merceron, O., et al., *Mesalamine-induced myocarditis.* Cardiol Res Pract, 2010. 2010.

31. Ansari, A., B.J. Maron, and D.G. Berntson, *Drug-induced toxic myocarditis.* Tex Heart Inst J, 2003. 30(1): p. 76-9.

32. Morgera, T., et al., *Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes.* Am Heart J, 1992. 124(2): p. 455-67.

33. Lim, C.H., et al., *Stokes-Adams attacks due to acute nonspecific myocarditis.* Am Heart J, 1975. 90(2): p. 172-8.

34. Take, M., et al., *Long-term follow-up of electrocardiographic findings in patients with acute myocarditis proven by endomyocardial biopsy.* Jpn Circ J, 1982. 46(11): p. 1227-34.

35. Nakashima, H., et al., *Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance.* Jpn Heart J, 1998. 39(6): p. 763-74.

36. Ukena, C., et al., *Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis.* Eur J Heart Fail, 2011. 13(4): p. 398-405.

37. Ukena, C., et al., *Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis.* Clin Res Cardiol, 2014. 103(9): p. 743-51.

38. Matsumori, A., et al., *Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy.* Br Heart J, 1994. 72(6): p. 561-6.

39. Pinamonti, B., et al., *Echocardiographic findings in myocarditis.* Am J Cardiol, 1988. 62(4): p. 285-91.

40. Nieminen, M.S., J. Heikkila, and J. Karjalainen, *Echocardiography in acute infectious myocarditis: relation to clinical and electrocardiographic findings.* Am J Cardiol, 1984. 53(9): p. 1331-7.

41. Fujii, J., et al., *Echocardiographic assessment of left ventricular wall motion in myocarditis.* Heart Vessels Suppl, 1985. 1: p. 116-21.

42. Mendes, L.A., et al., *Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis.* Am Heart J, 1994. 128(2): p. 301-7.

43. Hedde, T., *Verlaufskontrolle der Myokarditis unter Interferontherapie mittels Magnetresonanztomographie*, in *Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin*. 2014, Freie Universität Berlin: Berlin. p. 93.

44. Felker, G.M., et al., *Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis.* J Am Coll Cardiol, 2000. 36(1): p. 227-32.

45. Yilmaz, A., et al., *Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance.* Circulation, 2010. 122(9): p. 900-9.

46. Feldman, A.M. and D. McNamara, *Myocarditis.* N Engl J Med, 2000. 343(19): p. 1388-98.

47. Cooper, L.T., et al., *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. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.* J Am Coll Cardiol, 2007. 50(19): p. 1914-31.

48. Mangin, M., H. Mahrholdt, and U. Sechtem, *[Diagnosis of myocarditis: description and assessment of available methods].* Dtsch Med Wochenschr, 2006. 131(21): p. 1228-34.

49. Holzmann, M., et al., *Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period.* Circulation, 2008. 118(17): p. 1722-8.

50. Aretz, H.T., et al., *Myocarditis. A histopathologic definition and classification.* Am J Cardiovasc Pathol, 1987. 1(1): p. 3-14.

51. Shanes, J.G., et al., *Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results.* Circulation, 1987. 75(2): p. 401-5.

52. Hauck, A.J., D.L. Kearney, and W.D. Edwards, *Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error.* Mayo Clin Proc, 1989. 64(10): p. 1235-45.

53. Mason, J.W., et al., *A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators.* N Engl J Med, 1995. 333(5): p. 269-75.

54. Leong, T.Y., K. Cooper, and A.S. Leong, *Immunohistology--past, present, and future.* Adv Anat Pathol, 2010. 17(6): p. 404-18.

55. Noutsias, M., et al., *Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy.* Circulation, 1999. 99(16): p. 2124-31.

56. Noutsias, M., et al., *Digital image analysis system for the quantification of infiltrates and cell adhesion molecules in inflammatory cardiomyopathy.* Med Sci Monit, 2002. 8(5): p. MT59-71.

57. Pezzutto, A., *Taschenatlas der immunologie*, in *Taschenatlas der immunologie*. 2007, Thieme: Stuttgart. p. 252.

58. Friedrich, M.G., et al., *Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper.* J Am Coll Cardiol, 2009. 53(17): p. 1475-87.

59. Chow, L.H., et al., *Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis.* J Am Coll Cardiol, 1989. 14(4): p. 915-20.

60. Gutberlet, M., et al., *Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence.* Radiology, 2008. 246(2): p. 401-9.

61. Lurz, P., et al., *Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis.* JACC Cardiovasc Imaging, 2012. 5(5): p. 513-24.

62. Abdel-Aty, H., et al., *Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia: a cardiovascular magnetic resonance study.* J Am Coll Cardiol, 2009. 53(14): p. 1194-201.

63. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure.* Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016. 69(12): p. 1167.

64. Reimer, P., et al., *Clinical MR Imaging*. Vol. 3. 2010, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 820.

65. Friedrich, M.G., et al., *Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis.* Circulation, 1998. 97(18): p. 1802-9.

66. Florian, A., et al., *Diagnostic value of CMR in young patients with clinically suspected acute myocarditis is determined by cardiac enzymes.* Clin Res Cardiol, 2015. 104(2): p. 154-63.

67. Radunski, U.K., et al., *CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging.* JACC Cardiovasc Imaging, 2014. 7(7): p. 667-75.

68. Ferreira, V.M., et al., *T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging.* JACC Cardiovasc Imaging, 2013. 6(10): p. 1048-1058.

69. Ferreira, V.M., et al., *Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents.* J Cardiovasc Magn Reson, 2014. 16: p. 36.

70. Hinojar, R., et al., *Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR.* JACC Cardiovasc Imaging, 2015. 8(1): p. 37-46.

71. Klein, C., et al., *The influence of myocardial blood flow and volume of distribution on late Gd-DTPA kinetics in ischemic heart failure.* J Magn Reson Imaging, 2004. 20(4): p. 588-93.

72. Kotanidis, C.P., et al., *Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis.* JACC Cardiovasc Imaging, 2018. 11(11): p. 1583-1590.

73. Bohnen, S., et al., *Performance of t1 and t2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure.* Circ Cardiovasc Imaging, 2015. 8(6).

74. Luetkens, J.A., et al., *Acute myocarditis: multiparametric cardiac MR imaging.* Radiology, 2014. 273(2): p. 383-92.

75. Dickstein, K., et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA)*

and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail, 2008. 10(10): p. 933-89.

76. Cooper, L.T., Jr., *Myocarditis.* N Engl J Med, 2009. 360(15): p. 1526-38.

77. Maisch, B. and S. Pankuweit, *Current treatment options in (peri)myocarditis and inflammatory cardiomyopathy.* Herz, 2012. 37(6): p. 644-56.

78. Basso, C., et al., *Myocarditis and dilated cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendations for sport activity.* Cardiol Clin, 2007. 25(3): p. 423-9, vi.

79. Baandrup, U., *Eosinophilic myocarditis.* Herz, 2012. 37(8): p. 849-52.

80. Pankuweit, S. and B. Maisch, *[Etiology, diagnosis, management, and treatment of myocarditis. Position paper from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases].* Herz, 2013. 38(8): p. 855-61.

81. Why, H.J., et al., *Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy.* Circulation, 1994. 89(6): p. 2582-9.

82. Frustaci, A., et al., *Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders.* Circulation, 2003. 107(6): p. 857-63.

83. Caforio, A.L., et al., *A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis.* Eur Heart J, 2007. 28(11): p. 1326-33.

84. Magnani, J.W., et al., *Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors.* Am Heart J, 2006. 151(2): p. 463-70.

85. Kuhl, U. and H.P. Schultheiss, *Myocarditis: early biopsy allows for tailored regenerative treatment.* Dtsch Arztebl Int, 2012. 109(20): p. 361-8.

86. McCarthy, R.E., 3rd, et al., *Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis.* N Engl J Med, 2000. 342(10): p. 690-5.

87. Staab, L., *Verlauf von klinischen und diagnostischen Parametern bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis und Nachweis von PVB19, HHV6 oder PVB19/HHV6 in der Endomyokardbiopsie*, in *Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin*. 2014, Freie Universität Berlin: Berlin. p. 1-140.

88. Ferreira, V.M., et al., *Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations.* J Am Coll Cardiol, 2018. 72(24): p. 3158-3176.

89. Abdel-Aty, H., et al., *Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches.* J Am Coll Cardiol, 2005. 45(11): p. 1815-22.

90. Laissy, J.P., et al., *MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences.* Chest, 2002. 122(5): p. 1638-48.

91. Lurz, P., et al., *Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis.* Journal of the American College of Cardiology, 2016. 67(15): p. 1800-1811.

92. Gutberlet, M., et al., *[MRI for myocarditis].* Radiologe, 2013. 53(1): p. 30-7.

93. Mahrholdt, H., et al., *Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis.* Circulation, 2006. 114(15): p. 1581-90.

94. Rieker, O., et al., *[Cardiac MRI in suspected myocarditis].* Rofo, 2002. 174(12): p. 1530-6.

95. Rottgen, R., et al., *Magnetic resonance imaging findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters.* Eur Radiol, 2011. 21(6): p. 1259-66.

96. Mahrholdt, H., et al., *Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology.* Circulation, 2004. 109(10): p. 1250-8.

97. Voigt, A., et al., *Cardiac magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy in adults--towards identification of myocardial inflammation.* Eur Radiol, 2011. 21(5): p. 925-35.

98. Uchida, Y., et al., *Cardioscopic spectrum of the left ventricular endocardial surface and its relation to histologic changes in idiopathic myocarditis.* Am Heart J, 1996. 131(1): p. 107-14.

99. Zagrosek, A., et al., *Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis.* JACC Cardiovasc Imaging, 2009. 2(2): p. 131-8.

100. Zagrosek, A., et al., *Relation between myocardial edema and myocardial mass during the acute and convalescent phase of myocarditis--a CMR study.* J Cardiovasc Magn Reson, 2008. 10: p. 19.

101. De Cobelli, F., et al., *Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias.* J Am Coll Cardiol, 2006. 47(8): p. 1649-54.

102. Stensaeth, K.H., et al., *Cardiac magnetic resonance visualizes acute and chronic myocardial injuries in myocarditis.* Int J Cardiovasc Imaging, 2012. 28(2): p. 327-35.

103. Sandstede, J.J., *Assessment of myocardial viability by MR imaging.* Eur Radiol, 2003. 13(1): p. 52-61.

104. Shehab, A.M. and O. Strohm, *Advanced tissue characterization in non-ischemic cardiomyopathies using contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging.* Saudi Med J, 2010. 31(2): p. 115-22.

105. Eitel, I. and M.G. Friedrich, *T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease.* J Cardiovasc Magn Reson, 2011. 13: p. 13.

106. Saeed, M., et al., *Occlusive and reperfused myocardial infarcts: differentiation with Mn-DPDP--enhanced MR imaging.* Radiology, 1989. 172(1): p. 59-64.

107. Saeed, M., et al., *Reversible and irreversible injury in the reperfused myocardium: differentiation with contrast material-enhanced MR imaging.* Radiology, 1990. 175(3): p. 633-7.

108. Matsuoka, H., et al., *Precise assessment of myocardial damage associated with secondary cardiomyopathies by use of Gd-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging.* Angiology, 1993. 44(12): p. 945-50.

109. Nishimura, T., et al., *Experience using gadolinium-DTPA in cardiovascular MRI.* Magn Reson Med, 1991. 22(2): p. 354-7; discussion 364-5.

110. Eitel, I., et al., *Inflammation in takotsubo cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging.* Eur Radiol, 2010. 20(2): p. 422-31.

111. Mahrholdt, H., et al., *Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies.* Eur Heart J, 2005. 26(15): p. 1461-74.

112. Rehwald, W.G., et al., *Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury.* Circulation, 2002. 105(2): p. 224-9.

113. Kim, R.J., D.J. Shah, and R.M. Judd, *How we perform delayed enhancement imaging.* J Cardiovasc Magn Reson, 2003. 5(3): p. 505-14.

114. Lin, D. and C.M. Kramer, *Late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance.* Curr Cardiol Rep, 2008. 10(1): p. 72-8.

115. Wu, E., et al., *Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction.* Lancet, 2001. 357(9249): p. 21-8.

116. Greaves, K., et al., *The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection.* Arch Intern Med, 2003. 163(2): p. 165-8.

117. Hays, A.G., M. Schar, and S. Kelle, *Clinical applications for cardiovascular magnetic resonance imaging at 3 tesla.* Curr Cardiol Rev, 2009. 5(3): p. 237-42.

118. Cheng, A.S., et al., *Irreversible myocardial injury: assessment with cardiovascular delayed-enhancement MR imaging and comparison of 1.5 and 3.0 T--initial experience.* Radiology, 2007. 242(3): p. 735-42.

119. Klumpp, B., et al., *Assessment of myocardial viability using delayed enhancement magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla.* Invest Radiol, 2006. 41(9): p. 661-7.

120. Jeuthe, S., et al., *Myocardial T1 maps reflect histological findings in acute and chronic stages of myocarditis in a rat model.* J Cardiovasc Magn Reson, 2016. 18: p. 19.

121. Thavendiranathan, P., et al., *Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping.* Circ Cardiovasc Imaging, 2012. 5(1): p. 102-10.

122. Lagan, J., M. Schmitt, and C.A. Miller, *Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases.* Int J Cardiovasc Imaging, 2018. 34(1): p. 35-54.

123. Moon, J.C., et al., *Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement.* J Cardiovasc Magn Reson, 2013. 15: p. 92.

124. Baughman, K.L., *Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria.* Circulation, 2006. **113**(4): p. 593-5.

8 Anhang

Sequenz	Akut vs. Chronisch	Studien	n (Pat./Kon)	Validierung	Feldstärke	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	PPW [%]	NPW [%]
ER	Gesamt	Eigene Ergebnisse	123	histologisch	1,5	55	64	77	40
			113	histologisch	3.0	33	74	74	32
		Lurz et al.	132	histologisch	1,5	56	65	75	44
		Kontanidis et al.	1056	divers.	div.	68	91	-	-
	Akut	Eigene Ergebnisse	58	histologisch	1,5	56	68	79	43
			56	histologisch	3.0	33	77	77	33
		Röttgen et al.	131	histologisch	1,5	58	57	73	41
		Abdel-Aty et al.	25	klinisch	1,5	84	74	78	81
		Lurz et al.	70	histologisch	1,5	64	65	37	44
		Luetken et al.	24	klinisch	3.0	79	61	58	82
	Chron.	Eigene Ergebnisse	65	histologisch	1,5	53	60	75	36
			57	histologisch	3.0	33	71	72	31
		Gutberlet et al.	83	histologisch	1,5	67	69	74	60
		Lurz et al.	62	histologisch	1,5	42	66	58	50
		Voigt et al.	23	histologisch	1,5	92	82	-	-
gRE	Gesamt	Eigene Ergebnisse	123	histologisch	1,5	62	49	73	37
			110	histologisch	3.0	78	27	71	34
		Lurz et al.	132	histologisch	1,5	74	33	67	41

		Kontanidis et al.	710	divers.	div.	70	74	-	-
LaEn	Akut	Eigene Ergebnisse	58	histologisch	1,5	62	49	73	37
			55	histologisch	3.0	82	29	72	42
		Lurz et al.	70	histologisch	1,5	76	53	83	41
		Abdel-Aty et al.	25	klinisch	1,5	80	68	74	75
		Röttgen et al.	131	histologisch	1,5	49	74	79	43
		Luetken et al.	24	klinisch	3.0	83	42	53	77
	Chron.	Eigene Ergebnisse	66	histologisch	1,5	67	35	71	32
			55	histologisch	3.0	74	25	71	29
		Lurz et al.	62	histologisch	1,5	73	21	51	40
		Voigt et al.	23	histologisch	1,5	58	64	-	-
		Gutberlet et al.	83	histologisch	1,5	63	86	86	63
	Gesamt	Eigene Ergebnisse	123	histologisch	1,5	74	36	72	39
			113	histologisch	3.0	86	24	72	42
		Lurz et al.	132	histologisch	1,5	69	46	70	44
		Kontanidis et al.	1308	divers.	div.	68	96	-	-
	Akut	Eigene Ergebnisse	58	histologisch	1,5	80	37	72	47
			56	histologisch	3.0	87	12	69	29
		Lurz et al.	70	histologisch	1,5	74	65	87	44
		Röttgen et al.	131	histologisch	1,5	31	88	84	39
		Abdel-Aty et al.	25	klinisch	1,5	44	100	78	62
		Marholdt et al.	32	klinisch	1,5	95	96	99	81
		Luetken et al.	24	klinisch	3.0	75	100	100	88
	Chron.	Eigene Ergebnisse	67	histologisch	1,5	70	35	72	33
			57	histologisch	3.0	85	35	76	50
		Lurz et al.	62	histologisch	1,5	61	35	51	44
		Voigt et al.	23	histologisch	1,5	58	45	-	-

LLC		Gutberlet et al.	83	histologisch	1,5	27	80	65	44
	Gesamt	Eigene Ergebnisse	123	histologisch	1,5	70	54	77	46
			109	histologisch	3.0	82	33	74	44
		Lurz et al.	132	histologisch	1,5	76	54	76	54
		Kontanidis et al.	577	divers.	div.	78	88	-	-
	Akut	Eigene Ergebnisse	58	histologisch	1,5	72	63	80	52
			54	histologisch	3.0	84	29	72	46
		Lurz et al.	70	histologisch	1,5	81	71	90	55
		Abdel-Aty et al.	25	klinisch	1,5	76	96	95	79
		Luetken et al.	24	klinisch	3.0	92	80	79	92
	Chron.	Eigene Ergebnisse	65	histologisch	1,5	69	45	74	39
			55	histologisch	3.0	80	38	76	43
		Lurz et al.	62	histologisch	1,5	63	40	53	50
		Voigt et al.		histologisch	1,5	75	73	-	-
		Gutberlet et al.	83	histologisch	1,5	62	89	74	88

Tabelle 16: Übersicht und Vergleich der aktuellen Literatur

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. 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 an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. med. Philipp Lurz für die exzellente Betreuung, die Überlassung des Themas und die ausführliche Einweisung in die Thematik bedanken. Des Weiteren danke ich ihm für die wichtigen Denkanstöße und konstruktiven Anmerkungen zum Manuskript. Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. med. Christian Lücke, für die radiologische Einweisung und in die angebotene und jederzeit hilfreiche Unterstützung bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Schuler, sowie seinem Nachfolger Herrn Prof. Dr. med. Thiele, Chefärzte Kardiologie Herzzentrum Leipzig, danke ich für die logistische und organisatorische Unterstützung.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Gutberlet, Chefarzt Radiologie des Herzzentrums Leipzig, für das mir entgegengebrachte Vertrauen. Insbesondere möchte ich ihm für die Erlaubnis zur Verwendung der Arbeitsplätze in seiner Abteilung danken.

Von Herzen möchte ich mich bei meiner Frau Dr. med. dent. Theresa Föhrenbach bedanken. Sie hat mir während des Studiums und im Berufsleben stets den Rücken gestärkt und freigehalten, sodass ich auch in schwierigen Phasen das Ziel nicht aus den Augen verloren habe.

Bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern Ursula und Walter Föhrenbach, ohne ihre ständige Unterstützung wäre vieles nicht möglich gewesen.

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