

Multiparametrische kardiale Magnetresonanztomografie bei akuter Myokarditis

Vergleich unterschiedlicher Messansätze

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Thomas Manuel Vollbrecht

aus Lüdinghausen

2020

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Daniel K. Thomas
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Strauß

Tag der Mündlichen Prüfung: 30.10.2020

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Bonn
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Ulrike Attenberger

Meinen Eltern und Schwestern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Akute Myokarditis: Ein Chamäleon der Inneren Medizin	9
1.2 Kardiale Magnetresonanztomografie (CMR) bei akuter Myokarditis	10
1.2.1 Lake-Louise-Kriterien (2009).....	10
1.2.2 Quantitative Bildgebung	12
1.2.2.1 T1-Mapping	13
1.2.2.2 Extrazelluläre Volumenfraktion (ECV).....	14
1.2.2.3 T2-Mapping.....	15
1.3 Fragestellung der Arbeit.....	17
2. Material und Methoden	18
2.1 Patientenkollektiv	18
2.2 Kontrollkollektiv	20
2.3 Untersuchungsprotokoll und Bildanalyse	20
2.3.1 Funktionsbildgebung	20
2.3.2 Regionales Ödem und T2-Ratio	21
2.3.3 EGEr/AME	22
2.3.4 LGE.....	23
2.3.5 T1-Mapping, ECV und T2-Mapping	24
2.3.5.1 Global, mSAX und ConSept	26
2.3.5.2 Remote	26
2.4 Patienten mit normaler Standard-CMR.....	26
2.5 Statistische Analyse.....	27
3. Ergebnisse	28
3.1 Klinische Patientencharakteristika.....	28
3.1.1 Symptomatik	29
3.1.2 Diagnostik	29
3.1.2.1 Elektrokardiografie (EKG)	29
3.1.2.2 Biomarker.....	29
3.1.2.3 Echokardiografie und Lävokardiografie	30
3.1.2.4 Ausschluss der Differentialdiagnose KHK.....	30

3.2 Kardiale Magnetresonanztomografie (CMR).....	31
3.2.1 Herzfunktion.....	31
3.2.2 Lake-Louise-Kriterien	32
3.2.2.1 Myokardödem	32
3.2.2.2 Hyperämie und kapilläre Hyperpermeabilität	33
3.2.2.3 Nekrose/Fibrose	34
3.2.3 Quantitative Bildgebung: Mittelwerte und Segmentanalyse	35
3.2.3.1 T1-Mapping	36
3.2.3.2 ECV	37
3.2.3.3 T2-Mapping	38
3.2.4 Quantitative Bildgebung: Vergleich der Messansätze Global, mSAX und ConSept.....	38
3.2.4.1 T1-Mapping	39
3.2.4.2 ECV	40
3.2.4.3 T2-Mapping	41
3.2.4.4 Intra- und Interobserver-Variabilität.....	42
3.2.5 Quantitative Bildgebung im Remote-Myokard.....	44
3.2.6 Quantitative Bildgebung bei Patienten mit normaler Standard-CMR	45
4. Diskussion	48
4.1 Vergleich der verschiedenen Messansätze.....	49
4.1.1 T1-Mapping.....	49
4.1.2 ECV	51
4.1.3 T2-Mapping	52
4.2 Quantitative Bildgebung im Remote-Myokard.....	54
4.3 Quantitative Bildgebung bei Patienten mit normaler Standard-CMR	55
4.4 Bedeutung für die klinische Praxis.....	56
4.5 Limitationen der Studie	57
5. Zusammenfassung.....	58
6. Abbildungsverzeichnis	60
7. Tabellenverzeichnis	61
8. Literaturverzeichnis	62
9. Danksagung	69
10. Lebenslauf.....	70

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance
AHA	American Heart Association
AME	Absolute Myocardial Enhancement
AUC	Area Under the Curve
BB	Black Blood
BB(DIR)	Black Blood (Dual Inversion Recovery)
BSA	Body Surface Area
BMI	Body Mass Index
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Muscle-Brain-Type-Kreatinkinase
CMR	Kardiale Magnetresonanztomografie
ConSept	Conservative Septal ROI Measurement
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
ECV	Extrazelluläre Volumenfraktion
EGEr	Early Gadolinium Enhancement Ratio
EKG	Elektrokardiografie
EMB	Endomyokardbiopsie
EPI	Echo Planar Imaging
ESC	European Society of Cardiology
FSE	Fast Spin Echo
GraSE	Gradient Spin Echo
HLA	Horizontale Langachse
IVST	Interventrikuläre Septumdicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LLK	Lake-Louise-Kriterien
LVEDV	Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MOLLI	Modified Look-Locker Inversion Recovery
mSAX	Midventricular Short Axis Slice
NPV	Negativer Vorhersagewert
PPV	Positiver Vorhersagewert
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROI	Region of Interest
SA	Kurzachse
SI	Signalintensität
SPIR	Spectral Presaturation with Inversion Recovery
SSFP	Steady-State Free Precession
STIR	Short-Tau Inversion Recovery
TSE	Turbo Spin Echo
VLA	Vertikale Langachse

1. Einleitung

1.1 Akute Myokarditis: Ein Chamäleon der Inneren Medizin

Die akute Myokarditis ist in 9-12 % der Fälle ursächlich für plötzlichen Herztod bei jungen Erwachsenen und damit eine bedeutende klinische Diagnose (Doolan et al., 2004; Fabre und Sheppard, 2006). Als inflammatorische Kardiomyopathie ist sie am häufigsten durch eine virale Infektion bedingt, kann aber auch durch verschiedene andere infektiöse und nichtinfektiöse Ursachen ausgelöst werden (Kindermann, 2012).

Aufgrund der weitreichenden Symptomatik von pseudoischämischem Brustschmerz über akute Herzinsuffizienz bis hin zu kardiogenem Schock ist die frühe Diagnosestellung anspruchsvoll, für Therapieplanung und Outcome aber entscheidend: So haben D'Ambrosio et al. (2001) in einer Follow-Up-Studie über 3 Jahre gezeigt, dass die akute Myokarditis in 21 % der Fälle eine DCM zur Folge hat – der häufigsten Ursache für eine Herztransplantation (Maron et al., 2006).

Die Diagnosekriterien der *European Society of Cardiology* (ESC) umfassen neben der klinischen Symptomatik herzspezifische Biomarker, Elektrokardiografie (EKG) und bildgebende Verfahren wie Echokardiografie, Koronarangiografie und kardiale Magnetresonanztomografie (CMR) (Caforio et al., 2013).

Die CMR gilt in der kardialen Bildgebung heute als das genaueste Diagnoseverfahren (Friedrich et al., 2009). Sie stellt nicht nur den Goldstandard für die Funktionsanalyse zur Beurteilung von Ventrikelgröße und -funktion, Wandbewegungsstörungen und Perikarderguss dar, sondern ermöglicht auch als einziges bildgebendes Verfahren die Gewebecharakterisierung (Friedrich, 2013). So lassen sich inflammatorisch bedingte Myokardveränderungen qualitativ und (semi-)quantitativ nachweisen.

Obgleich allein die Endomyokardbiopsie (EMB) den pathologischen Befund durch histologische, immunologische und immunhistochemische Methoden sichert, wird sie im klinischen Alltag unter anderem wegen des *Sampling Errors* und ihrer geringen Sensitivität selten angewandt (Baughman, 2006; Hauck et al., 1989; Richardson et al., 1996; Schultz et al., 2009). Die CMR nimmt daher in der Diagnostik eine zunehmend zentrale Rolle ein und ermöglicht außerdem die Beurteilung der Klappenstrukturen sowie epi- und perikardialer Areale, die für die EMB nicht erreichbar sind (Ferreira et al., 2018). Über die diagnostische

Information hinaus dient die CMR auch zur Verlaufskontrolle und hat prädiktiven Wert hinsichtlich des funktionellen Outcomes (Luetkens et al., 2016; Vermes et al., 2014).

1.2 Kardiale Magnetresonanztomografie (CMR) bei akuter Myokarditis

1.2.1 Lake-Louise-Kriterien (2009)

Zum Zeitpunkt dieser Studie berief sich die magnetresonanztomografische Diagnosestellung auf die von einem internationalen Expertenkonsens empfohlenen Lake-Louise-Kriterien (LLK) von 2009, die kürzlich überarbeitet worden sind (Friedrich et al., 2009; Ferreira et al., 2018). Sie umfassen drei CMR-Korrelate pathophysiologischer Prozesse im entzündlich veränderten Myokard:

- I) Ödem: Die entzündungsbedingt gesteigerte myozytäre Membranpermeabilität führt zunächst infolge des Natriumeinstroms zu intrazellulärer Ödembildung. Kommt es bei schwerem Zellschaden zur Zerstörung der Membran, so resultiert ein interstitielles Ödem durch den Austritt intrazellulärer Flüssigkeit (Friedrich et al., 2009). Fett- und flussunterdrückte T2-gewichtete STIR-Sequenzen können aufgrund der langen T2-Zeit wassergebundener Protonen regionale und globale ödematöse Veränderungen darstellen (Abdel-Aty et al., 2005; Gutberlet et al., 2008; Laissy et al., 2002). Eine regionale Anhebung der Signalintensität (SI) ist dabei ab einer Größe von ≥ 10 Pixeln relevant. Globale ödematöse Veränderungen werden semiquantifiziert, indem die myokardiale SI ins Verhältnis zur SI des Skelettmuskels gesetzt wird (T2-Ratio):

$$T2 - Ratio = \frac{SI_{Myokard}}{SI_{Skelettmuskel}}$$

Eine T2-Ratio $\geq 1,9$ stellt dabei ein relevantes globales Myokardödem dar (Friedrich et al., 2009).

- II) Hyperämie und kapilläre Hyperpermeabilität: Die durch Entzündungsmediatoren bedingte Vasodilatation kann mittels kontrastverstärkter T1-gewichteter Spinechosequenzen detektiert werden, weil sich aufgrund des erhöhten Blutvolumens in entzündlichen Arealen mehr extrazelluläres Kontrastmittel (KM) verteilt (Abdel-Aty et al., 2005; Friedrich et al., 1998; Gutberlet et al., 2008; Laissy et al., 2002). Mit der Berechnung der *Early Gadolinium Enhancement Ratio* (EGEr) kann eine myo-

kardiale Signalanreicherung nach KM-Gabe ≥ 4 Standardabweichungen bezogen auf die Signalanreicherung des Skelettmuskels als gesteigerte Kapillarpermeabilität gewertet werden:

$$EGEr = \frac{\frac{SI_{Myokard\ nach\ KM} - SI_{Myokard\ vor\ KM}}{SI_{Myokard\ vor\ KM}}}{\frac{SI_{Skelettmuskel\ nach\ KM} - SI_{Skelettmuskel\ vor\ KM}}{SI_{Skelettmuskel\ vor\ KM}}}$$

Als *Absolute Myocardial Enhancement* (AME) zeigt ein Anstieg der myokardialen SI $\geq 45\%$ nach KM-Gabe ebenfalls eine relevante Hyperämie an (Friedrich et al., 2009).

- III) Nekrose/Fibrose: Infolge der Membranzerstörung nekrotischer Zellen und das nachfolgende kardiale Remodeling vergrößert sich das extrazelluläre Volumen, wodurch vermehrt KM angereichert und verzögert ausgewaschen wird. Dieses *Late Gadolinium Enhancement* (LGE) kann mittels einer T1-gewichteten IR-Gradientenechosequenz dargestellt werden, indem das Signal des gesunden Myokards durch einen 180° -Inversionspuls unterdrückt wird (Abdel-Aty et al., 2005; Gutberlet et al., 2008; Mahrholdt et al., 2006; Rieker et al., 2002; Yilmaz et al., 2008). Typischerweise finden sich Areale mit LGE bei akuter Myokarditis subepikardial und mittmyokardial und unterscheiden sich so von subendokardial lokalisierten ischämischen Läsionen (Codreanu et al., 2007). Bei klinischem Verdacht auf Myokarditis kann die Diagnose magnetresonanztomografisch bestätigt werden, wenn ≥ 2 der oben genannten 3 Kriterien erfüllt sind. Der Nachweis linksventrikulärer Dysfunktion oder eines Perikardergusses unterstützt die Diagnose.

Lake-Louise-Kriterien (2009)

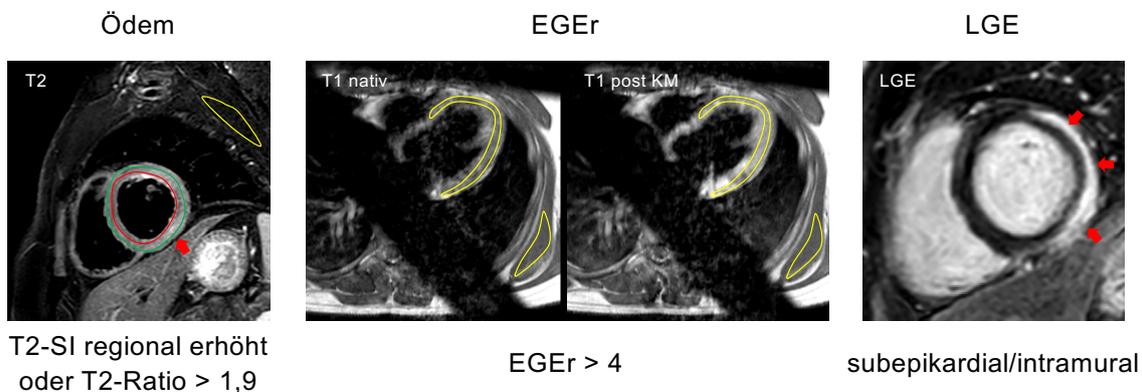


Abb. 1: Lake-Louise-Kriterien von 2009. Für die magnetresonanztomografische Diagnostik müssen ≥ 2 von 3 Kriterien erfüllt sein.

Nach einer Meta-Analyse von Lagan et al. (2017) ergibt sich für die LLK eine gepoolte diagnostische Genauigkeit von 83 % bei einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 87 %; nach Kotanidis et al. (2018) insgesamt eine *Area Under the Curve* (AUC) von 0,83 bei einer Sensitivität von 78 % und einer Spezifität von 88 %.

1.2.2 Quantitative Bildgebung

Für die Entstehung des MR-Bildes wird durch die Einstrahlung eines Hochfrequenz-Radioimpulses der longitudinale Gesamtvektor der magnetischen Momente der Protonen aus der feldparallelen Lage in die Transversale ausgerichtet. Nach maximaler Auslenkung kehrt der Gesamtvektor wieder in seine Ausgangslage zurück (Relaxation) und erzeugt dadurch das messbare MR-Signal. Die dafür verantwortlichen Prozesse der Spin-Gitter- und Spin-Spin-Relaxation laufen mit den Zeitkonstanten T1 bzw. T2 ab, die für verschiedene Gewebearten spezifisch sind. Abhängig von der verwendeten Pulssequenz wird die Bildinformation nach der T1- oder T2-Gewebeeigenschaft gewichtet und stellt so die Grundlage für die qualitativ-morphologische Differenzierbarkeit im MR-Bild dar (Ridgway, 2010). Neuere Sequenztechniken erlauben hingegen die direkte Quantifizierung und parametrische Kartierung (Mapping) der myokardialen Relaxationszeiten für jedes Bildpixel. Das kardiale Mapping ermöglicht so nicht nur eine hohe diagnostische Sicherheit, sondern überwindet auch einige Limitationen konventioneller Sequenzen: So schränken ein niedriges Signal-Rausch-Verhältnis und bewegungsbedingte Signalinhomogenitäten die ödem-sensitive STIR-Bildgebung ein (Kellman et al., 2007); die Qualität der T1-gewichteten EGEr-Bildgebung ist aufgrund der Akquisition in freier Atmung häufig limitiert (Luetkens et al., 2014); die LGE-Bildgebung ist trotz hoher diagnostischer Wertigkeit bei milder klinischer Ausprägung ohne Nekrosenbildung nicht sensitiv genug, kann nicht zwischen akuten und chronischen Entzündungsstadien differenzieren und globale Strukturveränderungen aufgrund der notwendigen myokardinternen Referenz methodisch bedingt nicht darstellen (Burt et al., 2014; Ferreira et al., 2018). Für die semiquantitativen Berechnungen von T2-Ratio und EGEr muss zudem die SI des Skelettmuskels als Referenz herangezogen werden, die bei begleitender Myositis zu falsch-negativen Befunden führt. Außerdem wird für die EGEr- und LGE-Bildgebung im Gegensatz zum nativen T1- und T2-Mapping KM benötigt, sodass die Untersuchung bei Patienten mit Kontraindikationen für gadoliniumbasierte Kontrastmittel nicht möglich ist.

Meta-Analysen einiger Studien zeigen die hohe Wertigkeit des kardialen Mappings für die Myokarditisdiagnostik (Kotanidis et al., 2018; Lagan et al., 2017). Die kürzlich von Ferreira et al. (2018) überarbeiteten Lake-Louise-Kriterien umfassen daher auch quantitative Parameter und basieren nun auf einem T1-gewichteten Merkmal (LGE oder T1-Mapping oder ECV) und einem T2-gewichteten Merkmal (regional erhöhte T2-SI/T2-Ratio oder T2-Mapping).

Die Abhängigkeit quantitativer Bildgebung von unterschiedlichen Geräten, Sequenzen und Kalkulationsalgorithmen erschweren die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse untereinander. Für eine standardisierte Anwendung der verschiedenen Mappingtechniken in der klinischen Praxis müssen aktuelle Empfehlungen daher um weitere Daten ergänzt werden (Messroghli et al., 2017).

1.2.2.1 T1-Mapping

Zur Quantifizierung der longitudinalen Relaxationszeit stehen verschiedene Sequenzen zur Verfügung, wobei das *Modified Look-Locker Inversion Recovery* (MOLLI)-Schema am häufigsten zur Anwendung kommt (Lagan et al., 2017, Messroghli et al., 2004). Grundlegend für die direkte Quantifizierung der T1-Relaxationszeit ist die Look-Locker-Technik (Look und Locker, 1970): Nach einer initialen Invertierung der Longitudinalmagnetisierung um 180° wird das infolge der Relaxation entstehende MR-Signal wiederholt ausgelesen und jeweils in Bezug zum Akquisitionszeitpunkt nach der Invertierung gesetzt. Auf diese Weise kann die Relaxationskurve mit der Zeitkonstanten T1 mathematisch abgeschätzt werden. Um diese Sequenztechnik in der kardialen CMR trotz der Herzbewegung nutzen zu können, werden die Rohbilder EKG-getriggert zum immer gleichen Zeitpunkt im Herzzyklus akquiriert: So beruht das MOLLI-Schema auf 3 Inversionszeiten, in denen insgesamt 11 (3-3-5) Rohbilder immer enddiastolisch, aber zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der initialen Inversion akquiriert werden; im Anschluss erfolgt dann nach der Sortierung der Einzelbilder nach dem Akquisitionszeitpunkt die Berechnung der Maps. So ermöglicht das MOLLI-Schema eine direkte Quantifizierung der myokardialen T1-Relaxationszeiten über insgesamt 17 Herzzyklen bei nur einem Atemstopp in hoher diagnostischer Qualität (Messroghli et al., 2004, Messroghli et al., 2006).

Sowohl die Zunahme intra- und extrazellulärer Flüssigkeit im Rahmen der akuten Inflammation, als auch die Vergrößerung des Extrazellularraumes infolge der myozytären Ne-

nekrose und des fibrotischen Umbaus verlängern die T1-Relaxationszeit (Ferreira et al., 2012; Diao et al., 2016). Weil die T1-Zeit also nicht nur durch akute Entzündungsreaktionen erhöht wird, kann das T1-Mapping als einzelner Parameter nicht zwischen akuten und chronischen Stadien unterscheiden; dennoch ist die Relaxationsverzögerung in der Akutphase der Entzündung am stärksten ausgeprägt (Luetkens et al., 2016; von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2017). Aufgrund der pixelweisen Kartierung ermöglicht das T1-Mapping den Nachweis nicht nur fokaler, sondern auch diffuser Myokardveränderungen mit hoher Sensitivität (Ferreira et al., 2012, Luetkens et al., 2016). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das T1-Mapping in der diagnostischen Wertigkeit den einzelnen konventionellen Parametern in der Myokarditisdiagnostik überlegen ist (Ferreira et al., 2014; Hinojar et al., 2015; Luetkens et al., 2014; Luetkens et al., 2015; Lurz et al., 2013; von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2017). Eine Meta-Analyse von Kotanidis et al. (2018) ergab eine exzellente diagnostische Wertigkeit für das native T1-Mapping als bestem CMR-Parameter mit einer AUC von 0,95; Lagan et al. (2017) zeigten eine gepoolte diagnostische Genauigkeit von 86 % bei einer gepoolten Sensitivität von 82 % und Spezifität von 91 %. Ferreira et al. (2014) konnten zudem zeigen, dass das T1-Mapping im Vergleich zur STIR- und LGE-Bildgebung ausgedehntere und zusätzliche Areale myokardialen Schadens nachweisen kann.

1.2.2.2 Extrazelluläre Volumenfraktion (ECV)

Durch die ablaufenden pathophysiologischen Prozesse der Ödeminfiltration, der Nekrose und des fibrotischen Umbaus im entzündeten Myokard steigt neben den Relaxationszeiten auch die Fraktion des extrazellulären Volumens (ECV) an der linksventrikulären Herzmasse. Als weiterer quantitativer Parameter ergibt sich die ECV aus den T1-Relaxationszeiten vor und nach KM-Gabe korrigiert um den Hämatokrit wie folgt (Flett et al., 2010):

$$ECV = \frac{\frac{1}{T1_{Myokard\ nach\ KM}} - \frac{1}{T1_{Myokard\ vor\ KM}}}{\frac{1}{T1_{Blut\ nach\ KM}} - \frac{1}{T1_{Blut\ vor\ KM}}} \times (1 - \text{Hämatokrit}).$$

In Studien reichte die Sensitivität des Parameters in der Myokarditisdiagnostik von 67 % bis 94 % und die Spezifität von 56 % bis 90 % (Luetkens et al., 2014; Luetkens et al., 2015; Lurz et al., 2016; Radunski et al., 2014; von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2017). In der Meta-Analyse zeigte sich mit einer AUC von 0,81 eine gute diagnostische Wertigkeit

(Kotanidis et al., 2018). Während bei Luetkens et al. (2015) T1-Mapping, T2-Mapping und LGE als Einzelparameter überlegen waren, erreichte die ECV bei Radunski et al. (2014) von allen CMR-Parametern die größte diagnostische Sicherheit und war in Kombination mit LGE den LLK signifikant überlegen. Der Grund dieser Diskrepanz ist hauptsächlich im klinischen Verlauf der Myokarditis zu sehen: Während die CMR-Studie bei Luetkens et al. (2015) 2,63 ± 1,93 Tage nach Klinikaufnahme im akuten Entzündungsstadium erfolgte, lag der Untersuchungszeitpunkt bei Radunski et al. (2014) bei 2 Wochen mit einem Interquartilsabstand von 1-7 Wochen; zum anderen sind methodische Unterschiede in der Akquisition und Kalkulation ursächlich. Als einziger CMR-Parameter ist die indirekt aus den T1-Zeiten errechnete ECV allerdings nicht von der Magnetfeldstärke abhängig (Kotanidis et al., 2018).

1.2.2.3 T2-Mapping

In zahlreichen Studien konnte die hohe diagnostische Wertigkeit des kardialen T2-Mappings für die Myokarditisdiagnostik und die Überlegenheit im Vergleich zur konventionellen T2-gewichteten STIR-Bildgebung gezeigt werden (Bohnen et al., 2015; Luetkens et al., 2015; Lurz et al., 2016; Thavendiranathan et al., 2011; Verhaert et al., 2011). Die Meta-Analyse von Kotanidis et al. (2018) ergab für das T2-Mapping mit einer AUC von 0,88 unter allen CMR-Parametern die zweitbeste diagnostische Wertigkeit nach dem T1-Mapping; bei Lagan et al. (2017) ergab sich eine gepoolte diagnostische Genauigkeit von 79 % bei einer gepoolten Sensitivität von 70 % und Spezifität von 91 %. Die Sensitivität ist dabei abhängig vom Zeitpunkt der CMR-Studie im klinischen Verlauf: Bei Patienten mit akuter Symptomatik zeigten Luetkens et al. (2015) eine dem T1-Mapping und den kombinierten LLK gleichwertige diagnostische Wertigkeit des T2-Mappings; in Kombination mit der LGE-Bildgebung konnte eine verglichen mit den LLK signifikant größere AUC von 0,99 erreicht werden. Bei subakuter Symptomatik dagegen war das T2-Mapping den konventionellen Parametern nicht überlegen (Radunski et al., 2014). Die niedrigere Sensitivität des kardialen T2-Mappings in subakuten und chronischen Stadien der Myokarditis erklärt die pathophysiologische Grundlage der verzögerten Transversalrelaxation: Im Gegensatz zur myokardialen T1-Relaxationszeit, die nicht nur im akuten Stadium, sondern auch im weiteren Krankheitsverlauf durch die fibrotisch bedingte Vergrößerung des Extrazellularraums verzögert ist, zeigt die Erhöhung der T2-Relaxationszeit mit hoher Spezifität vermehrte

Flüssigkeit als Zeichen der akuten Entzündungsreaktion an (Higgins et al., 1983). Aufgrund dieser Eigenschaft kann das T2-Mapping als einziger CMR-Parameter die Myokarditis von nichtinflammatorischen Kardiomyopathien differenzieren: Während das T1-Mapping eine Herzfibrose als Endzustand vieler kardialer Erkrankungen unabhängig von der Ätiologie detektiert, kann ein noch bestehendes Myokardödem als Zeichen protrahierter Entzündungsreaktion bei chronischer Myokarditis mittels T2-Mapping nachgewiesen werden (Lurz et al., 2016). In einer Studie von Bohnen et al. (2015), in der eine aktive Inflammation mittels EMB bei 16 von 31 Patienten (52 %) mit akut aufgetretener Herzinsuffizienz bestätigt wurde, konnte das T2-Mapping so als einziger CMR-Parameter zwischen aktiver und nicht aktiver Myokarditis unterscheiden.

Über die rein diagnostische Information hinaus bietet die Erhöhung der T2-Relaxationszeit auch prädiktiven Aussagewert in Bezug auf das klinische Outcome: Während Patienten mit normalen T2-Zeiten ein geringes Risiko für kardiale Ereignisse im weiteren Verlauf haben, ist das Risiko von Patienten mit T2-Zeiten > 4 Standardabweichungen gegenüber Gesunden signifikant erhöht (Spieker et al., 2017).

Auch für das T2-Mapping stehen verschiedene Techniken und Berechnungsalgorithmen zur Verfügung, die unterschiedliche Grenzwerte bedingen und die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien erschweren.

Für die vorliegende Studie wurde zur Messung der kardialen T2-Relaxationszeit die von Sprinkart und Luetkens et al. (2015) entwickelte 6-Echo-Gradientenspinechosequenz (GraSE) herangezogen. Dabei wird EKG-getriggert in jedem Herzzyklus nach initialem BB(DIR)-Impuls zur Nullung des ventrikulären Blutpools und SPIR-Impuls zur Unterdrückung epikardialen Fetts mittels TSE ein Zug von 6 Echos erzeugt (Turbofaktor 6), die jeweils mit einem EPI-Modul durch die Erzeugung von Gradientenechos abgetastet werden (EPI-Faktor 7). Die Signalstärke der 6 Einzelechos nimmt dabei von Echo zu Echo mit der Zeitkonstanten T2 ab. Auf diese Weise werden innerhalb eines Atemstopps in 13 RR-Intervallen alle K-Raum-Profile erstellt und 6 Rohbilder akquiriert, anhand derer im Anschluss die Kalkulation der T2-Map erfolgt.

Wie auch für das T1-Mapping müssen Grenzwerte zur klinischen Nutzbarmachung in multizentrischen Studien prospektiv evaluiert werden (Lagan et al., 2017).

1.3 Fragestellung der Arbeit

Während neue Methoden quantitativer Bildgebung die Myokarditisiagnostik in zahlreichen Studien verbessern konnten, fehlt es für die klinische Verbreitung weiterhin an Empfehlungen zur standardisierten Anwendung. So werden zurzeit verschiedene Ansätze zur Messung der myokardialen Relaxationszeiten aus den erstellten Maps heraus genutzt: Während die T1- und T2-Relaxationszeiten von Hinojar et al. (2015) und Lurz et al. (2016) etwa in einer mittventrikulären Kurzachsschicht (mSAX) gemessen wurden, wählten andere Arbeitsgruppen mit der Messung jeweils einer basalen, mittventrikulären und apikalen Kurzachsschicht einen globalen Ansatz (Bohnen et al., 2015; Ferreira et al., 2014; Luetkens et al., 2014; Spieker et al., 2017; Thavendiranathan et al., 2012).

In einer Studie von Rogers et al. (2013) wurde als weiterer Ansatz die T1-Messung allein innerhalb einer im interventrikulären Septum platzierten *Region of Interest* (ROI) untersucht (ConSept). Um den Methodenvergleich bei möglichst diffuser Myokardbeteiligung und hinsichtlich der Abhängigkeit von Ventrikelgröße und Wandstärke zu beurteilen, setzte sich das Untersuchungskollektiv aus 25 Patienten mit LVH und 43 Patienten mit DCM sowie aus 38 gesunden Probanden zusammen. ConSept konnte dabei im Vergleich mit mSAX und einer alleinigen Messung in der Lateralwand unabhängig von der Ventrikelgeometrie am besten zwischen kranken und gesunden Probanden unterscheiden und erzielte die geringste Intraobserver-, Interobserver- und Interstudien-Variabilität, sodass dieser Ansatz als Standard zur Unterscheidung von gesundem und krankem Myokard bei diffusen Herzmuskelerkrankungen empfohlen wurde. Dabir et al. (2014) konnten die Stabilität der septalen T1-Relaxationszeiten in einer Multicenter-Studie mit 215 Patienten bestätigen.

Das Ziel dieser Arbeit war daher der Vergleich der Wertigkeit dieser drei verschiedenen Messansätze (Global, mSAX und ConSept) in der magnetresonanztomografischen Diagnostik der akuten Myokarditis. In der Annahme, dass der globale Ansatz und mSAX offensichtlich entzündlich veränderte Myokardareale miterfassen, die auch mit den konventionellen CMR-Parametern der STIR- oder LGE-Bildgebung detektierbar sind, soll in dieser Arbeit zur Evaluation des tatsächlichen Mehrwerts kardialen Mappings der diagnostische Wert einer Messung ausschließlich im magnetresonanztomografisch gesund erscheinenden Remote-Myokard untersucht werden. Dementsprechend soll zusätzlich aufgezeigt werden, ob mit kardialen Mapping Patienten erfasst werden können, die keine Auffälligkeiten in der konventionellen CMR zeigen und so von den LLK nicht erfasst werden.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Studie wurden im Zeitraum von März 2014 bis Mai 2018 191 Patienten zum Ausschluss oder mit Verdacht auf Myokarditis magnetresonanztomografisch untersucht. Die hiesige Ethikkommission genehmigte die Studie (Nr. 150/13) und alle Probanden erklärten schriftlich ihr Einverständnis.

Die klinische Diagnose der Myokarditis wurde anhand der Diagnosekriterien der Arbeitsgruppe *Myokardiale und Perikardiale Erkrankungen* der *European Society of Cardiology* (ESC) gestellt und war die Referenz, gegen die die MRT-Befunde getestet wurden (Caforio et al., 2013).

Für die weitere Studie mussten 141 Patienten ausgeschlossen werden: 55 wiesen eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder eine anderweitige kardiale Grunderkrankung, einen anamnestisch stattgehabten Infarkt oder eine alte Infarktnarbe auf; weitere 42 Patienten wurden ohne akute Symptomatik zur Abklärung struktureller Myokardveränderungen untersucht; 17 Patienten ohne kardiale Symptome erhielten eine CMR-Untersuchung bei erhöhten Troponinwerten oder Zufallsbefunden in der Echokardiografie; bei 11 Patienten wurden quantitative Sequenzen erst in das Protokoll der Kontrolluntersuchung aufgenommen; bei 9 Patienten musste ausweislich des Echokardiografie- oder CMR-Befundes der klinische Verdacht auf Tako-Tsubo-Kardiomyopathie gestellt werden und bei weiteren 7 Patienten fehlte der erforderliche klinische oder koronarangiografische Ausschluss einer KHK.

Bei 50 Patienten konnte den Diagnosekriterien der ESC entsprechend eine akute Myokarditis angenommen werden. Hierfür müssen ≥ 1 klinische Präsentationsform und ≥ 1 Kriterium einer diagnostischen Kategorie bei Abwesenheit einer angiografisch nachweisbaren relevanten Koronarstenose (Stenosegrad $\geq 50\%$), einer vorbestehenden kardialen oder anderweitigen Erkrankung, die die Symptomatik erklären kann, vorliegen. Nebenkriterien sind für die Diagnosestellung nicht zwingend, unterstützen jedoch den klinischen Verdacht.

Tab. 1: Klinische Diagnosekriterien der ESC für Myokarditis. Die CMR-Befunde wurden für die klinische Diagnosestellung nicht herangezogen.

1. Klinische Präsentation

- a) Akuter Brustschmerz (perikarditisch oder pseudoischämisch)
- b) Neuauftreten oder Verschlechterung (bis 3 Monate zurück) von Dyspnoe in Ruhe und/oder Fatigue mit/ohne klinische Zeichen rechts-/linksventrikulärer Herzinsuffizienz
- c) Subakutes/chronisches Auftreten oder Verschlechterung (über 3 Monate) von Dyspnoe in Ruhe/bei Bewegung und/oder Fatigue mit/ohne klinische Zeichen rechts-/linksventrikulärer Herzinsuffizienz
- d) Palpitationen, Arrhythmie, Synkopen, verhindertem plötzlichen Herztod
- e) Kardiogener Schock

2. Diagnostische Kriterien

- a) EKG/Langzeit-EKG/Belastungs-EKG: Sinusarrest, Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, AV-Block I-III, Niedervoltage, Extrasystolie, abnorme Q-Zacken, ST- und T-Veränderungen, ventrikulärer Block, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Asystolie
- b) Biomarker: Troponin T-/Troponin I-Erhöhung
- c) Funktionelle/strukturelle Abnormalität in der Herzbildgebung (Echokardiografie, Koronarangiografie, CMR): regionale Wandbewegungsstörung und/oder globale systolische/diastolische Funktionseinschränkung mit/ohne Ventrikeldilatation, Myokardhypertrophie, endokavitäre Thromben, Perikarderguss
- d) Gewebecharakterisierung (CMR): myokarditistypisches Ödem und/oder LGE

3. Nebenkriterien

Fieber ≥ 38 °C innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Symptomatik, mit/ohne respiratorischen/gastrointestinalen Infekt; Peripartalperiode; anamnestisch stattgehabte Myokarditis; eigen- oder familienanamnestisch vorliegende Allergien und/oder extrakardiale Autoimmunerkrankungen

Für ein vollständiges klinisches Bild der Patienten wurden außerdem das Vorliegen eines fieberhaften respiratorischen oder gastrointestinalen Infekts innerhalb der letzten 30 Tage, kardiovaskulärer Risikofaktoren und von Allergien und extrakardialen Autoimmunerkrankungen erhoben; an weiteren Biomarkern wurden neben Troponin I zusätzlich die Kreatinkinase (CK), die herzmuskelspezifische CK-MB und an Entzündungsparametern die Leukozytenanzahl und das C-reaktive Protein (CRP) bestimmt.

2.2 Kontrollkollektiv

Eine Gruppe von 30 freiwilligen Gesunden und ambulanten Patienten, die eine CMR-Untersuchung aufgrund unspezifischer thorakaler Beschwerden erhalten hatten, diente als Kontrollkollektiv. Alle Kontrollprobanden wiesen durch den Ausschluss kardiovaskulärer Risikofaktoren und Vorerkrankungen eine niedrige Vortestwahrscheinlichkeit auf. Die Patienten unterzogen sich einer ausführlichen kardiologischen Diagnostik mit Laboruntersuchung, EKG und kardialer Bildgebung, die vollständig unauffällig war und durch die eine kardiale Erkrankung ausgeschlossen wurde.

2.3 Untersuchungsprotokoll und Bildanalyse

Die Untersuchungen erfolgten mit einem Magnetresonanztomografen der Feldstärke 1,5 Tesla (Ingenia 1.5T, Philips Healthcare, Best, Niederlande). Zur Signalaufnahme wurde eine 32-Kanal-Herzspule benutzt. Die Sequenzen wurden nach den Empfehlungen der *Society of Cardiac Magnetic Resonance* erstellt (Kramer et al., 2013).

2.3.1 Funktionsbildgebung

Für die kardiale Funktionsanalyse wurde in Atemanhaltetechnik eine EKG-abhängige SSFP-Cine-Bildgebung im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT), in der vertikalen (VLA) und horizontalen Langachse (HLA) sowie in der Kurzachse (SA) durchgeführt, wobei die SA-Schichten über den gesamten linken Ventrikel in mehreren Schichten von der Basis bis zum Apex erhoben wurden. Hinsichtlich der Herzmorphologie wurden die Ventrikel zunächst auf dilatative oder hypertrophe Veränderungen und Perikarderguss untersucht. Zur Analyse regionaler Wandbewegungsstörungen wurde das 17-Segment-Herzmodell der *American Heart Association* (AHA) herangezogen (s. Abb. 2), um in der Kurzachse

jedes einzelne Herzsegment bezüglich seiner Kinetik beurteilen zu können (Cerqueira et al., 2002).

Die anschließende Funktionsanalyse erfolgte mittels spezieller Software (*Extended MR WorkSpace 2.6.3.5*, 2013, Philips Healthcare, Best, Niederlande). Die interventrikuläre Septumdicke (IVST) wurde inferoseptal in einer mittventrikulären SA-Schicht gemessen (Segment 9); die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) wurden nach der Simpson-Methode quantifiziert, wofür in jeder SA-Schicht endsystolisch und enddiastolisch die kavitär-endokardiale Grenze manuell eingezeichnet wurde; die Papillarmuskeln wurden dabei nicht berücksichtigt. Um das von der Körpergröße abhängige LVEDV unter den Patienten vergleichbar zu machen, wurde es in Relation zur Körperoberfläche (BSA) gesetzt (LVEDV/BSA); diese wurde nach Mosteller (1987) kalkuliert.

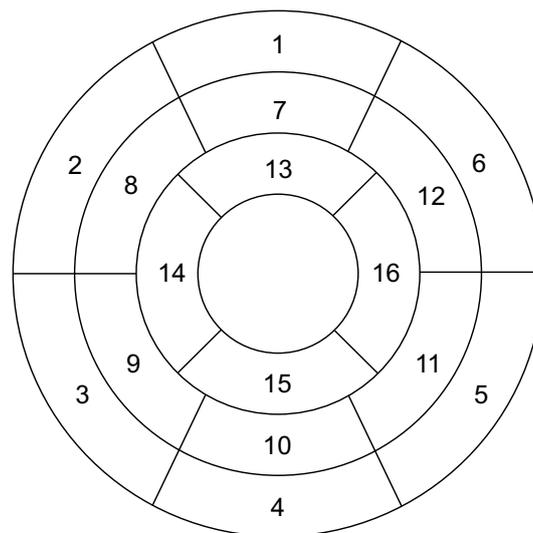


Abb. 2: 17-Segment-Modell des linken Ventrikels nach der AHA. Die äußeren Segmente 1-6 entsprechen der basalen, die Segmente 7-12 der mittventrikulären und die Segmente 13-16 der apikalen Kurzachsschicht. Das interventrikuläre Septum setzt sich von basal nach apikal aus den Segmenten 2,3,8,9 und 14 zusammen. Das Segment 17 entspricht dem dünnwandigen Apex und kann in der Kurzachse aufgrund von Partialvolumeneffekten nicht adäquat beurteilt werden. Es fehlt daher in der schematischen Darstellung und wurde in der Analyse nicht beachtet.

2.3.2 Regionales Ödem und T2-Ratio

Die Darstellung myokardialen Ödems erfolgte mit einer T2-gewichteten BB-STIR-Sequenz in SA-, VLA- und transversaler Orientierung. Mit dem systeminternen Algorithmus *Constant Level Appearance* wurden spulenbedingte Signalinhomogenitäten korrigiert. Die

qualitative Auswertung regionaler Ödeminfiltration erfolgte visuell durch Vergleich der verschiedenen Achsen, wobei gemäß den LLK hyperintense Areale erst ab einer Größe von ≥ 10 zusammenhängenden Pixeln als relevant gewertet wurden (Friedrich et al., 2009). Dabei wurde ebenfalls jedes einzelne Herzsegment beurteilt.

Zur Erfassung globaler Ödeminfiltration wurde die absolute SI des Myokards anschließend durch manuelle Einzeichnung einer ROI in der transversalen Schicht gemessen und in Relation zur SI des umgebenden Skelettmuskels aus derselben Schicht gesetzt (T2-Ratio); hierfür wurden die *Mm. serratus anterior* oder *errector spinae* herangezogen. Der Mittelwert von 2 Messungen wurde in die statistische Analyse einbezogen (s. Abb. 3).

2.3.3 EGEr/AME

Die Bilder zur Erfassung entzündungsbedingter Hyperämie und kapillarer Hyperpermeabilität wurden mittels einer T1-gewichteten FSE-Sequenz in drei Transversalschichten vor und < 1 Minute nach der Gabe von 0,2 mmol/kg Gadobutrol (Gadovist, Bayer Healthcare, Deutschland) in freier Atmung akquiriert (s. Abb. 4).

Die SI des Myokards und des Skelettmuskels wurden auch hier wie oben beschrieben vor und nach KM-Gabe innerhalb eingezeichneter ROIs evaluiert und zur anschließenden semiquantitativen Berechnung von EGEr/AME herangezogen.

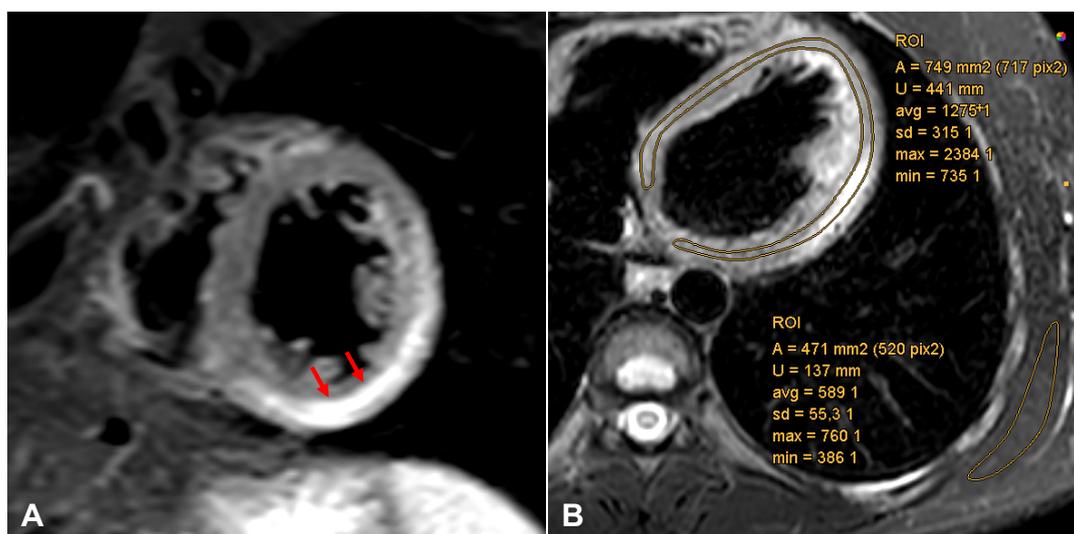


Abb. 3: Qualitative und semiquantitative Ödemerfassung. Bild A: Mittventrikuläre SA-Schicht zur qualitativen Ödembewertung. Hier ist die inferiore bis laterale Wand (Segmente 10,11 und 12) betroffen (Pfeile). Bild B: Transversalschicht zur Messung der T2-Ratio. Es werden ROIs zirkumferentiell in das linksventrikuläre Myokard und als Referenz in die Skelettmuskulatur (hier: *M. serratus anterior*) eingezeichnet. Eine relative Hyperintensität des Myokards gegenüber dem Skelettmuskel $\geq 1,9$ gilt dabei als relevant (hier: T2-Ratio = 2,16).

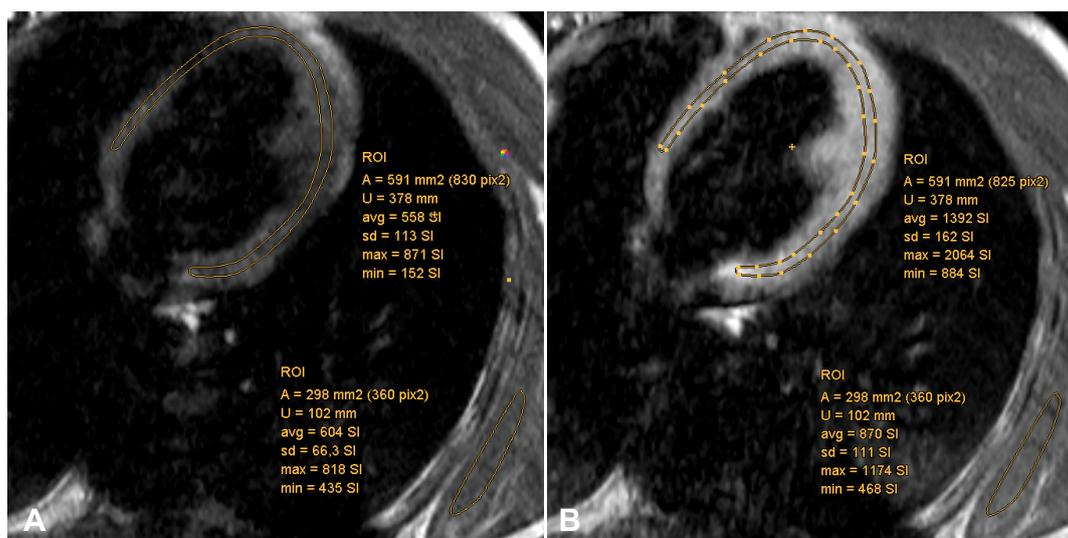


Abb. 4: Korrespondierende Transversalschichten vor und nach KM-Gabe zur Berechnung von EGEr/AME. Die Quotienten der SI von Myokard und Skelettmuskel vor und nach KM-Gabe werden ins Verhältnis gestellt. Eine EGEr ≥ 4 gilt als relevant für eine frühe KM-Anreicherung (hier: EGEr = 3,39). Zur Berechnung des AME werden allein die myokardialen SI ins Verhältnis gestellt. Hier gilt eine Steigerung der SI nach KM-Gabe $\geq 45\%$ als relevant.

2.3.4 LGE

Zur Erfassung von Nekrose/Fibrose wurden Bilder mit einer segmentierten IR-Gradientenechosequenz in SA-, VLA- und HLA-Orientierung akquiriert; die Bestimmung der optimalen Inversionszeit zur Vorsättigung des gesunden Myokards erfolgte mit der Look-Locker-Technik (Look und Locker, 1970). Im Anschluss wurden die Bilder auf ihre Qualität hin überprüft und zunächst visuell hinsichtlich des Vorliegens LGE-positiver Areale untersucht. Mit dem Bildnachbearbeitungsprogramm *IntelliSpace Portal 9.0* (Philips Healthcare, Best, Niederlande) wurden die nekrotischen/fibrösen Myokardanteile quantifiziert, indem in allen SA-Schichten zirkumferentielle ROIs entlang der epi- und endokardialen Grenzen eingezeichnet wurden; eine weitere ROI wurde als interne Referenz in einer LGE-freien SA-Schicht platziert. Anteile der signalreichen fibrösen Klappenebene und angereichertes Perikard wurden dabei ausgeschlossen. Erfasste Myokardareale mit einer Signalintensität ≥ 4 Standardabweichungen gegenüber der Referenz-ROI wurden als relevant gewertet und prozentual an der gesamten linksventrikulären Masse gemessen.

Durch die softwaregestützte automatische Einfärbung der hyperintensiven Bereiche konnte im Anschluss jedes einzelne Herzsegment hinsichtlich des Vorliegens LGE-positiver Areale beurteilt werden.

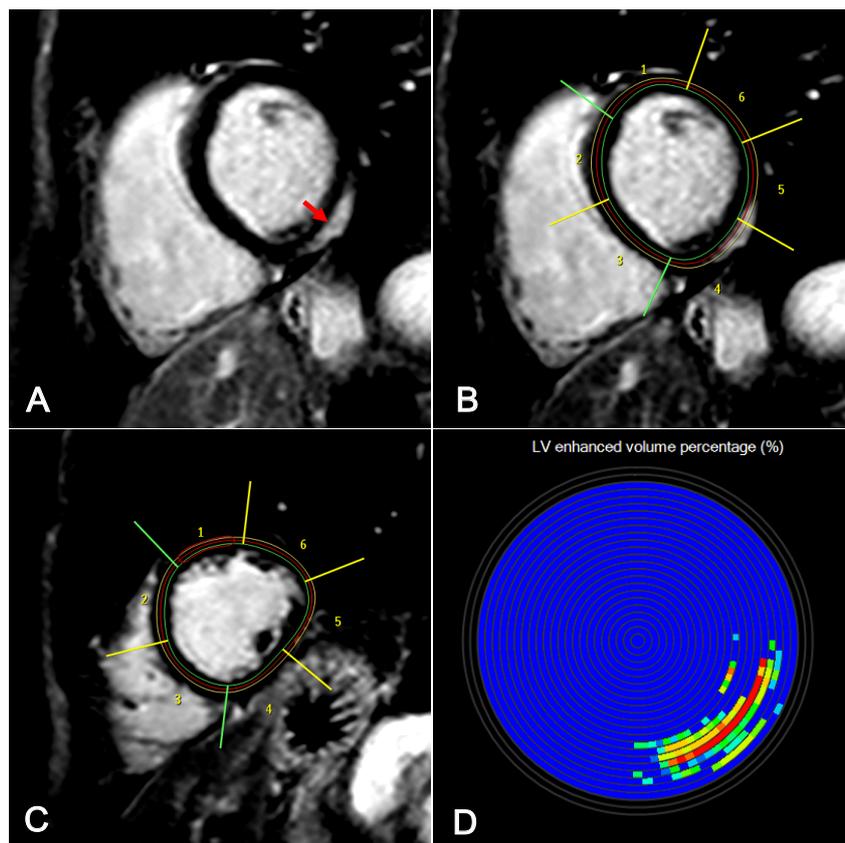


Abb. 5: Quantifizierung LGE-positiven Myokards. Areale einer SI > 4 Standardabweichungen gegenüber der Referenz-ROI (Bild C) wurden als LGE-positiv gewertet. Betroffen waren hier besonders die basalen Segmente 4 und 5.

2.3.5 T1-Mapping, ECV und T2-Mapping

Ergänzend zum konventionellen Myokarditisprotokoll wurden die quantitativen Sequenzen für das T1- und T2-Mapping enddiastolisch in der basalen, mittventrikulären und apikalen Kurzachse in Atemanhaltetechnik angewendet.

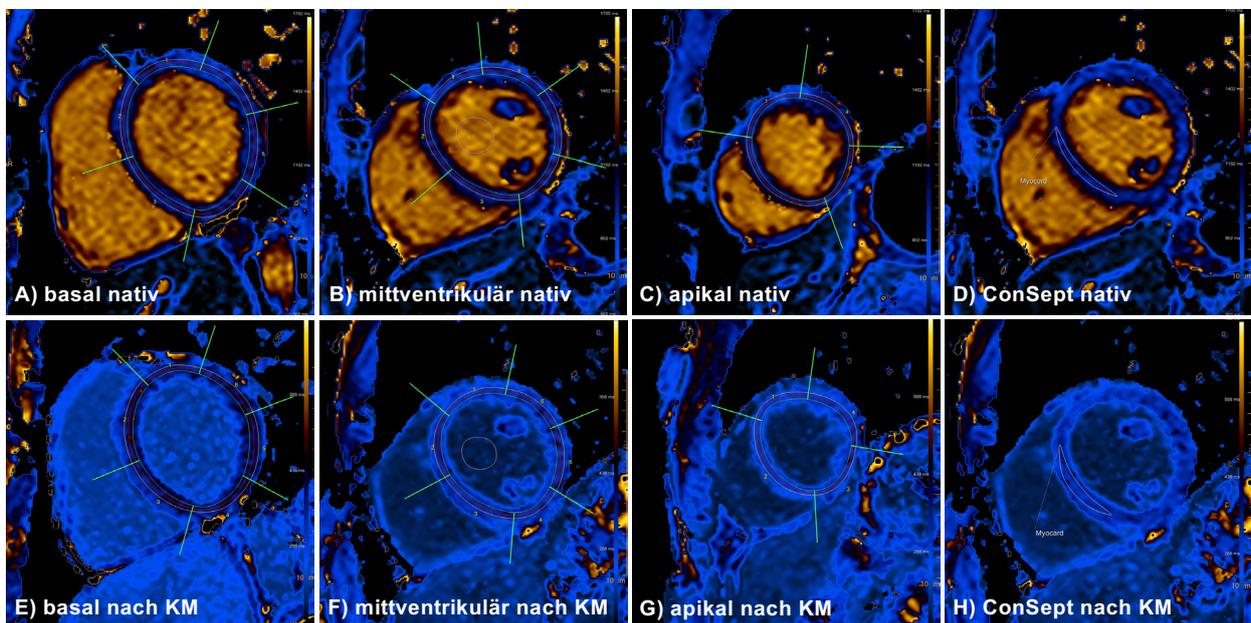
Die T1-Maps wurden nach einem 3(3)3(3)5-modifizierten MOLLI-Schema vor und 10 Minuten nach KM-Gabe in den drei korrespondierenden Schichten erstellt (Messroghli et al., 2014).

Für die Berechnung der ECV wurden die myokardialen T1-Relaxationszeiten vor und nach KM-Gabe aus den korrespondierenden basalen, mittventrikulären und apikalen Maps durch zirkumferentiell eingezeichnete ROIs bestimmt; die Relaxationszeit des Blutes wurde mittels einer in den Blutpool der mittventrikulären Schicht platzierten ROI gemessen. Die ermittelten ECV-Werte wurden um den zeitlich am nächsten zur CMR-Studie erhaltenen Hämatokritwert korrigiert.

Mit einer von Sprinkart und Luetkens et al. (2015) entwickelten 6-Echo-GraSE-Sequenz wurden vor der KM-Gabe die T2-Zeiten quantifiziert. Direkt nach der Akquisition wurden die Maps berechnet und hinsichtlich ihrer Bildqualität untersucht; im Falle von Bewegungsartefakten konnten die Sequenzen so direkt wiederholt werden.

Mit dem Bildnachbearbeitungsprogramm *IntelliSpace Portal 9.0* (Philips Healthcare, Best, Niederlande) wurden die T1- und T2-Maps nochmals softwaregestützt auf Bewegungsartefakte untersucht, korrigiert und anschließend den verschiedenen Ansätzen entsprechend ausgewertet.

T1-Maps



T2-Maps

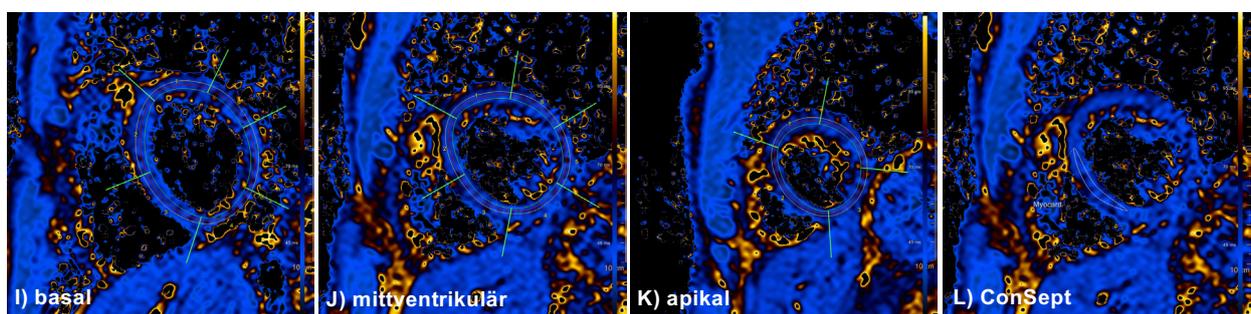


Abb. 6: Auswertung der T1- und T2-Maps. Die Maps wurden jeweils in einer basalen, mittventrikulären und apikalen Schicht akquiriert; für den globalen Ansatz wurden jeweils alle 3 Maps in die Analyse einbezogen, für mSAX jeweils die mittventrikuläre und für ConSept die alleinige Messung im Septum mittels einer eingezeichneten ROI. A-D: Native T1-Maps. E-H: T1-Maps nach KM-Gabe. Zur Messung der Relaxationszeiten des Blutes für die Bestimmung der ECV wurde eine ROI in den Blutpool der mittventrikulären T1-Maps eingezeichnet (B und F). I-L: T2-Maps.

2.3.5.1 Global, mSAX und ConSept

Zur Messung der myokardialen T1- und T2-Zeiten aus den Maps heraus fanden verschiedene Ansätze Anwendung (s. Abb. 6): (1) Für den globalen Ansatz wurden die basale, mittventrikuläre und apikale SA-Schicht ausgewertet, wohingegen (2) für den mSAX-Ansatz allein die Relaxationszeiten in der mittventrikulären SA-Schicht gemessen wurden. Für die Analyse wurden die epi- und endokardialen Herzgrenzen manuell in jede zu messende Schicht eingezeichnet, wobei streng auf den Ausschluss epikardialen Fettgewebes oder endokardialer Blutüberlagerung geachtet wurde. Damit für jedes einzelne Herzsegment die gemittelte Relaxationszeit erfasst werden konnte, wurde das linksventrikuläre Myokard in jeder SA-Schicht entsprechend dem 17-Segment-Herzmodell unterteilt. (3) Eine dritte Methode war der ConSept-Ansatz mit der alleinigen Messung im Septum, in das in der mittventrikulären SA-Schicht eine ROI eingezeichnet wurde.

2.3.5.2 Remote

Für die Messung im Remote-Myokard diente der globale Ansatz, mit dem für jedes Segment die mittlere Relaxationszeit erfasst werden konnte. Durch die vorhergehende segmentale Funktionsanalyse der Herzkinetik sowie der STIR- und LGE-Bildgebung konnten nun für jeden Patienten diejenigen Segmente ausgeschlossen werden, die von Bewegungsstörungen, regionalem Ödem oder Nekrose/Fibrose betroffen waren. Segmente, die zwar selbst ohne pathologischen Befund, aber mit pathologischen Prozessen in anderen Segmenten unmittelbar benachbart waren, wurden ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen. Die gemittelten Relaxationszeiten und ECV-Werte für das Remote-Myokard ergaben sich so aus den gesund erscheinenden Segmenten ausweislich des konventionellen CMR-Protokolls.

2.4 Patienten mit normaler Standard-CMR

Zur Beurteilung des diagnostischen Zusatznutzens kardialen Mappings bei Patienten mit normaler konventioneller CMR wurden nach der Befundung diejenigen Patienten subgruppiert, die trotz klinischem Verdacht auf akute Myokarditis keine pathologischen Befunde gemäß den LLK zeigten. Die CMR-Ergebnisse dieser Patientengruppe wurden mit denen der Kontrollgruppe verglichen und Unterschiede mit dem *Student's T-Test* für 2 unabhängige Stichproben auf Signifikanz getestet.

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Datenanalyse erfolgte mittels *SPSS*-Software (Version 24; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und *MedCalc 11.0* (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgien). Klinische Patientencharakteristika wurden im Falle von kategorischen Variablen in absoluter Häufigkeit und Prozent oder im Falle von kontinuierlichen Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden auf Normalverteilung geprüft und mit dem *Student's T-Test* für 2 unabhängige Stichproben zwischen beiden Gruppen verglichen. Mittelwertunterschiede zwischen mehreren Gruppen wurden mittels univariater ANOVA (*Turkey-HSD-Post-Hoc-Test*) verglichen. Dichotome Variablen wurden mit dem χ^2 -Test verglichen. Die diagnostischen Wertigkeiten der unterschiedlichen Messansätze wurden durch *Receiver-Operating-Characteristics* (ROC)-Analysen dargestellt; die AUCs der ROC-Kurven wurden mit der Methode von DeLong et al. (1988) verglichen. Die Nullhypothese wurde bei einer Wahrscheinlichkeit $p = < 0,05$ abgelehnt.

In einer Subgruppe von 20 zufällig ausgewählten Patienten wurde die Intra- und Interobserver-Variabilität für alle Messansätze des kardialen Mappings nach der Methode von Bland und Altman (1986) geprüft; Untersucher 2 zur Evaluation der Interobserver-Variabilität war ein Facharzt für Radiologie aus der Radiologischen Universitätsklinik Bonn.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Patientencharakteristika

Die Patientengruppe umfasste 50 Patienten mit akuter Myokarditis, von denen 37 männlich waren (74 %) und deren Durchschnittsalter $38 \pm 16,3$ Jahre betrug. Von den 30 gesunden Probanden und Patienten der Kontrollgruppe mit unspezifischer thorakaler Symptomatik ohne klinischen Befund waren 23 männlich (77 %, p-Wert = 0,793), wobei das Durchschnittsalter bei $36,9 \pm 13,5$ Jahren (p-Wert = 0,764) lag. Der *Body Mass Index* (BMI) der Patientengruppe lag bei $25,4 \pm 5,2$ kg/m², der der Kontrollgruppe bei $25,3 \pm 4,1$ kg/m² (p-Wert = 0,937).

Tab. 2: Klinische Patientendaten. Alle Angaben in absoluter Anzahl und Prozent (%).

	Patientengruppe (n=50)	Kontrollgruppe (n=30)	p-Wert
Klinische Patientencharakteristika			
Männliches Geschlecht	37 (77 %)	23 (77 %)	0,793
Alter (Jahre)	$38 \pm 16,3$	$36,9 \pm 13,5$	0,764
BMI (kg/m ²)	$25,4 \pm 5,2$	$25,3 \pm 4,1$	0,937
Onset-Scan-Zeit (Tage)	$2,9 \pm 2,2$	-	-
Infektanamnese, davon mit Fieberverlauf > 38° C	28 (56 %) 13 (46 %)	-	-
Allergien/extrakardiale AIE	8 (16 %)	-	-
Klinische Symptomatik			
Akuter Brustschmerz	36 (72 %)	-	-
Akute Herzinsuffizienz	10 (20 %)	-	-
Palpitationen/Arrhythmie/Synkopen	9 (18 %)	-	-
Plötzlicher Herztod	1 (2 %)	-	-
Kardiogener Schock	1 (2 %)	-	-
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Nikotinabusus	13 (26 %)	-	-
Arterielle Hypertonie	6 (12 %)	-	-
Adipositas	4 (8 %)	-	-
Hyperlipidämie	3 (6 %)	-	-
Diabetes mellitus II	1 (2 %)	-	-

Zur Erfassung der diagnostischen Nebenkriterien der ESC konnte bei 28 Patienten (56 %) ein innerhalb der vorangegangenen 30 Tage stattgehabter respiratorischer oder gastro-intestinaler Infekt eruiert werden, der bei 13 Patienten (46 %) mit Fieber > 38°C verlief. Die weitere Anamnese ergab bei 8 Patienten (16 %) multiple Allergien oder extrakardiale Autoimmunerkrankungen. An kardiovaskulären Risikofaktoren gaben 13 Patienten (26 %) Nikotinabusus, 6 Patienten (12 %) arterielle Hypertonie, 3 Personen (6%) Hyperlipidämie und 1 Patient (2 %) Diabetes mellitus Typ 2 an; 4 Patienten (8 %) waren adipös mit einem BMI ≥ 30 kg/m² (s. Tab. 2).

3.1.1 Symptomatik

Mit akutem pseudoischämischem Brustschmerz präsentierten sich 36 Patienten (72 %), 10 (20 %) gaben akut auftretende Dyspnoe, körperliche Schwäche oder Leistungsminderung als Zeichen akuter Herzinsuffizienz an. 9 Patienten (18 %) klagten über neu aufgetretene Palpitationen oder paroxysmale Tachykardie oder Synkopen; einer dieser Patienten erlitt einen plötzlichen Herztod, wobei unter Reanimation die Rückkehr des Spontankreislaufs erreicht wurde. Ein weiterer Patient (2 %) wurde mit kardiogenem Schock aufgenommen (s. Tab. 2).

3.1.2 Diagnostik

3.1.2.1 Elektrokardiografie (EKG)

Alle Patienten erhielten initial im Rahmen der Aufnahme eine EKG-Untersuchung, bei der 33 Patienten (66 %) pathologische Veränderungen zeigten: Unter diesen waren die häufigsten Befunde relevante Hebungen der ST-Strecke (42 %), supraventrikuläre Tachykardie (27 %) und ein neu aufgetretener oder bis dahin unbekannter Rechtsschenkelblock (18 %). Weiterhin bestanden in abnehmender Häufigkeit T-Inversionen (12 %), Linksschenkelblock (9 %), ventrikuläre (9 %) und supraventrikuläre Extrasystolie (6 %), ST-Senkungen (6 %) und Vorhofflimmern (3 %, s. Tab. 3).

3.1.2.2 Biomarker

Alle Patienten zeigten erhöhte Biomarker für myokardialen Zellschaden: 47 Patienten (94 %) wiesen erhöhte Troponin I-Werte mit einem Mittelwert von $18,9 \pm 78,2$ ng/ml auf; die CK war mit $363,5 \pm 484,6$ U/l bei 29 Patienten (58 %) erhöht und die herzmuskelspezifische

CK-MB mit $21,4 \pm 36,2 \mu\text{g/l}$ bei 31 Patienten (62 %). Als Zeichen der Immunreaktion zeigte die Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikante Erhöhungen der Leukozytenanzahl ($10,4 \pm 4,7 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ vs. $6,5 \pm 1,7 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, p-Wert = 0,001) und des CRPs ($70,7 \pm 99 \text{ mg/l}$ vs. $1,0 \pm 0,8 \text{ mg/l}$, p-Wert = $< 0,001$). Der Hämatokrit, der zur Berechnung der ECV erhoben wurde, zeigte zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($40,5 \pm 5,6 \%$ vs. $41,7 \pm 3,9 \%$, p-Wert = 0,304, s. Tab. 3).

Tab. 3: Klinische Diagnostik. Alle Angaben in absoluter Anzahl und Prozent (%).

	Patientengruppe (n=50)	Kontrollgruppe (n=30)	p-Wert
Elektrokardiografie			
ST-Hebungen	14 (28 %)	-	-
Supraventrikuläre Tachykardie	9 (18 %)	-	-
Rechtsschenkelblock	6 (12 %)	-	-
T-Inversionen	4 (8 %)	-	-
Linksschenkelblock	3 (6 %)	-	-
Ventrikuläre Extrasystolie	3 (6 %)	-	-
Supraventrikuläre Extrasystolie	2 (4 %)	-	-
ST-Senkungen	2 (4 %)	-	-
Vorhofflimmern	1 (2 %)	-	-
Biomarker			
Troponin I (ng/ml)	$18,9 \pm 78,2$	-	-
CK (U/l)	$363,5 \pm 484,6$	-	-
CK-MB ($\mu\text{g/l}$)	$21,4 \pm 36,2$	-	-
Leukozyten ($10^3/\mu\text{l}$)	$10,4 \pm 4,7$	$6,5 \pm 1,7$	0,001
CRP (mg/dl)	$70,7 \pm 99$	$1,0 \pm 0,8$	$< 0,001$
Hämatokrit (%)	$40,5 \pm 5,6$	$41,7 \pm 3,9$	0,304
Echokardiografie/Lävokardiografie			
Reg. Wandbewegungsstörungen	20 (40 %)	-	-
Globale systolische Dysfunktion	16 (32 %)	-	-
Globale diastolische Dysfunktion	12 (24 %)	-	-
Ventrikeldilatation	3 (6 %)	-	-
Ventrikelhypertrophie	2 (6 %)	-	-
Perikarderguss	4 (8 %)	-	-
Ausschluss der Differentialdiagnose KHK			
Koronarangiografie	36 (72 %)	-	-
CT-Koronarangiografie	2 (4 %)	-	-
Klinischer Ausschluss	12 (24 %)	-	-

3.1.2.3 Echokardiografie und Lävokardiografie

Bei 33 Patienten (66 %) zeigte sich ein auffälliger echokardiografischer oder im Rahmen der Koronarangiografie erhobener lävokardiografischer Befund: Regionale Wandbewegungsstörungen wurden bei 20 Patienten (61 %), globale systolische oder diastolische Funktionsstörungen bei 16 (48 %) bzw. 12 (36 %) Patienten beobachtet; außerdem wiesen 3 Patienten (6 %) dilatierte und 2 Patienten (4 %) hypertrophe Ventrikel auf und bei 4 Patienten (8 %) zeigte sich Perikarderguss (s. Tab. 3).

3.1.2.4 Ausschluss der Differentialdiagnose KHK

Mittels Koronarangiografie konnte bei 36 Patienten (72 %) eine KHK differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden; bei weiteren 2 Patienten (4 %) erfolgte dies mit einer Computertomografie (CT) der Koronararterien, bei 12 Patienten (24 %) konnte der Ausschluss klinisch aufgrund niedrigen Alters (< 35 Jahren) und fehlender kardiovaskulärer Risikofaktoren erfolgen (s. Tab. 3).

3.2 Kardiale Magnetresonanztomografie (CMR)

Die CMR-Studie wurde im Durchschnitt $2,9 \pm 2,2$ Tage (1-8 Tage) nach Beginn der Symptomatik durchgeführt. Die Herzfrequenz während der Untersuchung zeigte zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($74,1 \pm 15 \text{ min}^{-1}$ vs. $68 \pm 12,2 \text{ min}^{-1}$, p-Wert = 0,07).

3.2.1 Herzfunktion

Morphologisch zeigten in der Fallgruppe 3 Patienten (6 %) dilatative und weitere 3 Patienten (6 %) hypertrophe Ventrikelveränderungen. Ein Perikarderguss konnte bei 10 Patienten (20 %) nachgewiesen werden. Regionale Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels fanden sich bei 19 Patienten (38 %), wobei die Herzkinetik am häufigsten mittventrikulär in der inferolateralen Wand eingeschränkt war (Segmente 10, 11 und 12).

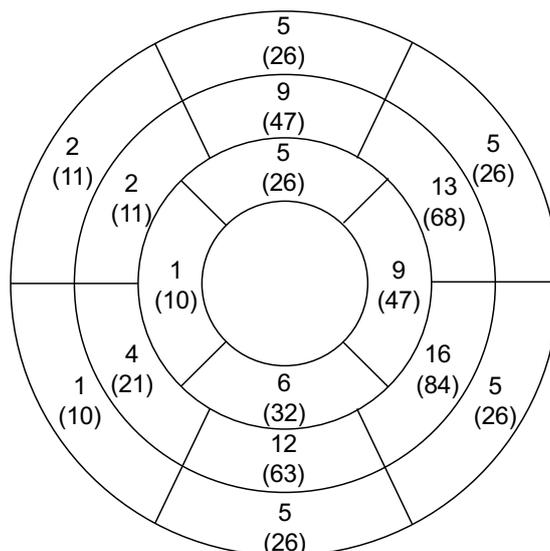


Abb. 7: Regionale Wandbewegungsstörungen im 17-Segment-Modell in absoluter Anzahl und Prozent (%). Die Herzkinetik war am häufigsten mittventrikulär in der inferolateralen Wand eingeschränkt (Segmente 10, 11 und 12).

Die LVEF als Maß der systolischen Funktion war in der Patientengruppe signifikant reduziert ($55,3 \pm 9,3$ % vs. $61,6 \pm 4,6$ %, p-Wert = $< 0,001$); kein signifikanter Unterschied ergab sich bei der Berechnung des LVEDV/BSA als Maß für die Ventrikeldilatation ($78,1 \pm 16,9$ ml/m² vs. $74,3 \pm 9,2$ ml/m², p-Wert = $0,274$) und in Bezug auf die IVST als Maß für die Ventrikelhypertrophie ($9,8 \pm 1,7$ mm vs. $9,5 \pm 1,6$ mm, p-Wert = $0,433$).

3.2.2 Lake-Louise-Kriterien

Von den 50 Patienten der Fallgruppe erfüllten 36 (72 %) mindestens 2 von 3 der kombinierten LLK von 2009, sodass die klinische Verdachtsdiagnose bei diesen Patienten magnetresonanztomografisch bestätigt werden konnte.

3.2.2.1 Myokardödem

Insgesamt wiesen 33 Patienten (66 %) pathologische Befunde in der T2-gewichteten STIR-Bildgebung auf; bei 27 Patienten (82 %) zeigte sich linksventrikulär ein visuell erkennbares regionales Ödem, das hauptsächlich in der inferolateralen Herzbasis (Segment 5) und in der mittventrikulären Lateralwand lokalisiert war (Segmente 11 und 12).

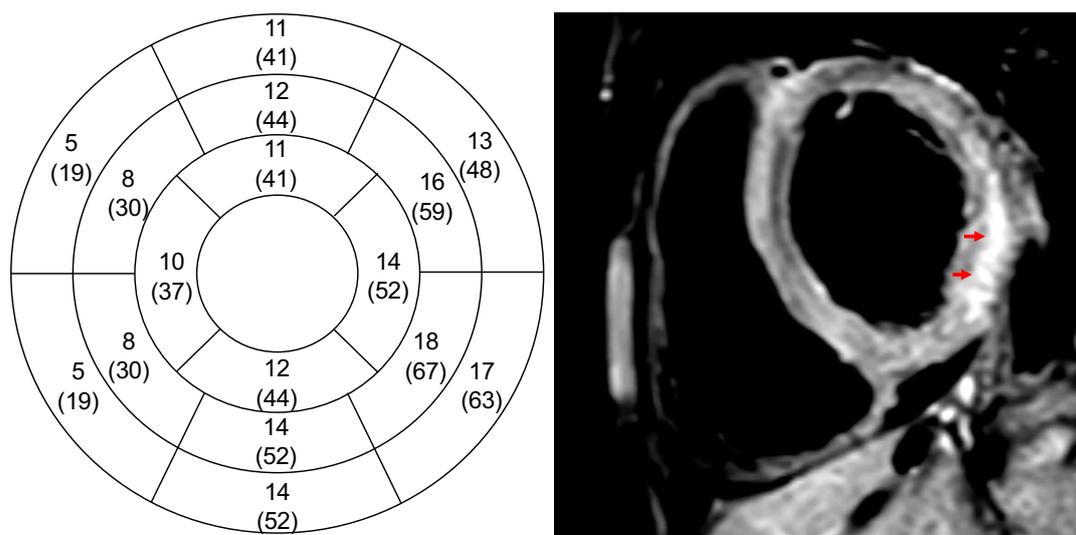


Abb. 8: Ödematös veränderte Herzsegmente in absoluter Anzahl und Prozent (%). Bild A: Ödematöse Myokardveränderungen fanden sich vor allem basal und mittventrikulär inferolateral (Segmente 5, 11 und 12). Bild B: 19-jähriger Patient mit akuter Herzinsuffizienz. Es zeigt sich ausweislich der STIR-Bildgebung ein Ödem der lateralen Herzbasis (Pfeile). Zusätzlich zur visuellen Beurteilung der einzelnen Herzsegmente erfolgte die semiquantitative Bestimmung der T2-Ratio entsprechend den LLK.

Die durchschnittliche T2-Ratio der Patientengruppe lag bei $1,95 \pm 0,4$ und unterschied sich damit signifikant von der T2-Ratio der Kontrollgruppe mit $1,60 \pm 0,3$, p-Wert = $< 0,001$. Während die T2-Ratio bei 25 Patienten (50 %) erhöht war, zeigten auch 2 Probanden der Kontrollgruppe (7 %) Werte $> 1,9$. Um eine Beeinflussung der Werte durch eine begleitende Myositis auszuschließen, wurde die zur Berechnung der T2-Ratio herangezogene SI der Skelettmuskulatur zwischen beiden Gruppen gesondert verglichen. Hier ergab sich bei einem Mittelwert von $465 \pm 132,8$ für die Patientengruppe und $472,5 \pm 157,3$ für die Kontrollgruppe kein Unterschied (p-Wert = $0,826$).

3.2.2.2 Hyperämie und kapilläre Hyperpermeabilität

Bei 24 Patienten (48 %) konnte in der T1-Bildgebung eine verstärkte frühe KM-Anreicherung semiquantitativ nachgewiesen werden. Eine EGEr > 4 fand sich bei 12 Patienten (24 %), aber auch bei 3 Kontrollpatienten (10 %); die Mittelwerte lagen hier bei $3,1 \pm 1,8$ für die Patientengruppe vs. $2,3 \pm 1,9$ bei der Kontrollgruppe und unterschieden sich damit nicht signifikant (p-Wert = $0,063$). Auch hier ergab sich im Vergleich der SI der Skelettmuskulatur vor und nach KM-Gabe kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, sodass eine Begleitmyositis ausgeschlossen werden konnte (vor KM-Gabe: $704,3 \pm 134,7$

vs. $700,2 \pm 67,6$; p-Wert = 0,885; nach KM-Gabe: $838,4 \pm 174,2$ vs. $877,3 \pm 102,2$; p-Wert = 0,307).

Der Vergleich der myokardialen SI vor und nach KM-Gabe zur Berechnung des AME ergab für die Patientengruppe eine Steigerung der SI von $54,4 \pm 31,6$ % vs. $37,5 \pm 18,3$ % für die Kontrollgruppe (p-Wert = 0,007); mit einem Grenzwert von 45 % konnten auf diese Weise 12 weitere Patienten (24 %) mit hyperäremen Myokardveränderungen eruiert werden, wobei sich auch für 6 Probanden der Kontrollgruppe (20 %) eine myokardiale SI-Steigerung > 45 % ergab.

3.2.2.3 Nekrose/Fibrose

39 Patienten (78 %) zeigten LGE-positive Myokardareale mit nichtischämischem Muster. Entsprechend der Ödemverteilung waren die nekrotischen und fibrösen Veränderungen auch hier in der inferolateralen Herzbasis (Segment 5) und entlang der mittventrikulären Lateralwand (Segmente 11 und 12) lokalisiert. In der Kontrollgruppe zeigte kein Proband LGE-positives Myokard.

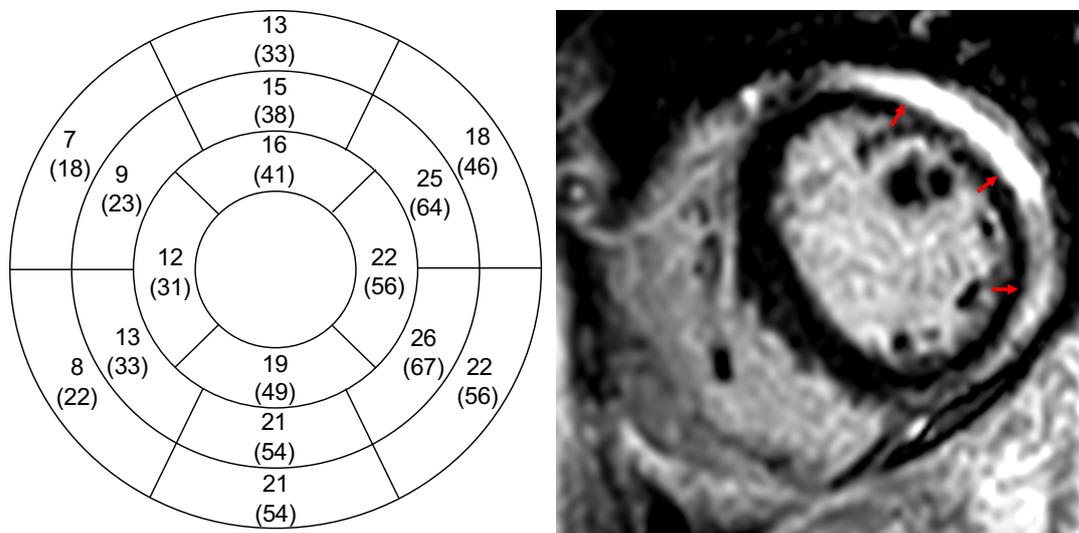


Abb. 9: Herzsegmente mit LGE-Befund in absoluter Anzahl und Prozent (%). Bild A: Betroffene Areale fanden sich bevorzugt in den Segmenten 5, 11 und 12. Bild B: 24-jähriger Patient mit akutem Brustschmerz seit dem Vortag. Die LGE-Bildgebung zeigt eine ausgeprägte Myokardnekrose entlang der mittventrikulären Lateralwand über die Segmente 7, 10, 11 und 12 (Pfeile).

Bei 31 Patienten (79 %) lag dabei ein typisches subepikardiales Enhancement vor, das sich in 11 Fällen (28 %) weiter auf die mittmyokardiale Wand erstreckte. Bei 4 Patienten

(10 %) war das LGE allein mittmyokardial lokalisiert und bei weiteren 4 Patienten (10 %) zeigte sich eine transmurale Ausdehnung. Ein ischämietypisch isoliert subendokardiales, dem Versorgungsgebiet einer Koronararterie entsprechendes LGE-Areal lag nicht vor. In der LGE-Quantifizierung ergab sich ein durchschnittlicher Anteil von $12,1 \pm 11,8$ % (2-51 %) nekrotischen/fibrösen Myokardanteils an der gesamten linksventrikulären Herzmasse.

Tab. 4: Ergebnisse der konventionellen CMR-Parameter. Dargestellt sind die Parameter der Herzfunktion, der semiquantitativen Gewebecharakterisierung und der einzelnen Lake-Louise-Kriterien.

	Patientengruppe (n=50)	Kontrollgruppe (n=30)	p-Wert
Funktionsanalyse			
LVEF (%)	$55,3 \pm 9,3$	$61,6 \pm 4,6$	< 0,001
LVEDV/BSA (ml/m ²)	$78,1 \pm 16,9$	$74,3 \pm 9,2$	0,274
IVST (mm)	$9,8 \pm 1,7$	$9,5 \pm 1,6$	0,433
Ödem			
T2-Ratio	$1,95 \pm 0,4$	$1,60 \pm 0,3$	< 0,001
Hyperämie			
EGEr	$3,1 \pm 1,8$	$2,3 \pm 1,9$	0,063
AME (%)	$54,4 \pm 31,6$	$37,5 \pm 18,3$	0,007
Nekrose/Fibrose			
LGE-Quant. (%)	$12,1 \pm 11,8$		
Lake-Louise-Kriterien			
Regionales Ödem/T2-Ratio	33 (66 %)	2 (7 %)	< 0,001
EGEr/AME	24 (48 %)	6 (20 %)	0,001
LGE	39 (78 %)	0 (0 %)	< 0,001
LLK erfüllt	36 (72 %)	0 (0 %)	< 0,001

3.2.3 Quantitative Bildgebung: Mittelwerte und Segmentanalyse

Alle drei quantitativen Parameter konnten unabhängig von dem verwendeten Messansatz zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe unterscheiden (s. Tab. 5). Das Signifikanzniveau der mit den 3 untersuchten Ansätzen erhobenen Mittelwerte lag dabei für das native T1- und T2-Mapping (p-Wert = < 0,001 für alle Parameter) unabhängig von der angewandten Methode im Vergleich zu den ECV-Werten (p-Wert = 0,01 für den globalen Ansatz, 0,005 für mSAX und 0,043 für ConSept) deutlich höher.

Tab. 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Messansätze (Global, mSAX, ConSept) für T1-Mapping, ECV und T2-Mapping.

	Patientengruppe (n=50)	Kontrollgruppe (n=30)	p-Wert
T1 nativ (ms)			
Global	1027,2 ± 49,3	958,9 ± 22,5	< 0,001
mSAX	1023,4 ± 29,9	954,3 ± 28,6	< 0,001
ConSept	1022,8 ± 60,8	969,7 ± 28,6	< 0,001
ECV (%)			
Global	32 ± 6,4	27,7 ± 3,2	0,010
mSAX	31,4 ± 7,2	26,6 ± 3,5	0,005
ConSept	31 ± 7,2	27,7 ± 4,2	0,043
T2 (ms)			
Global	58 ± 6	51,6 ± 1,9	< 0,001
mSAX	58,4 ± 7	51,4 ± 3,2	< 0,001
ConSept	58,2 ± 7,2	51,2 ± 3,9	< 0,001

3.2.3.1 T1-Mapping

Während sich die mit den unterschiedlichen Messansätzen erhobenen Mittelwerte der Patientengruppe mit 1027,2 ± 49,3 ms für den globalen Ansatz gegenüber 1023,4 ± 29,9 ms bzw. 1022,8 ± 60,8 ms für mSAX bzw. ConSept nur geringfügig voneinander unterscheiden, war die mit dem ConSept-Ansatz im Septum gemessene T1-Zeit der Kontrollgruppe mit 969,7 ± ± 28,6 ms gegenüber mSAX und dem globalen Ansatz geringfügig erhöht. Dementsprechend zeigten sich die längsten Zeiten bei den Probanden der Kontrollgruppe in den septalen und inferioren Wandbereichen (Segmente 2,3 und 4).

Im Gegensatz dazu fanden sich die nativen T1-Zeiten bei der Patientengruppe in den inferioren und inferolateralen Wandbereichen (Segmente 4,5,10,11,14) gegenüber den anterioren und anteroseptalen Arealen deutlich erhöht. Dies entspricht dem gleichen Verteilungsmuster, das sich auch schon in der Segmentanalyse der STIR- und LGE-Bildgebung zeigte.

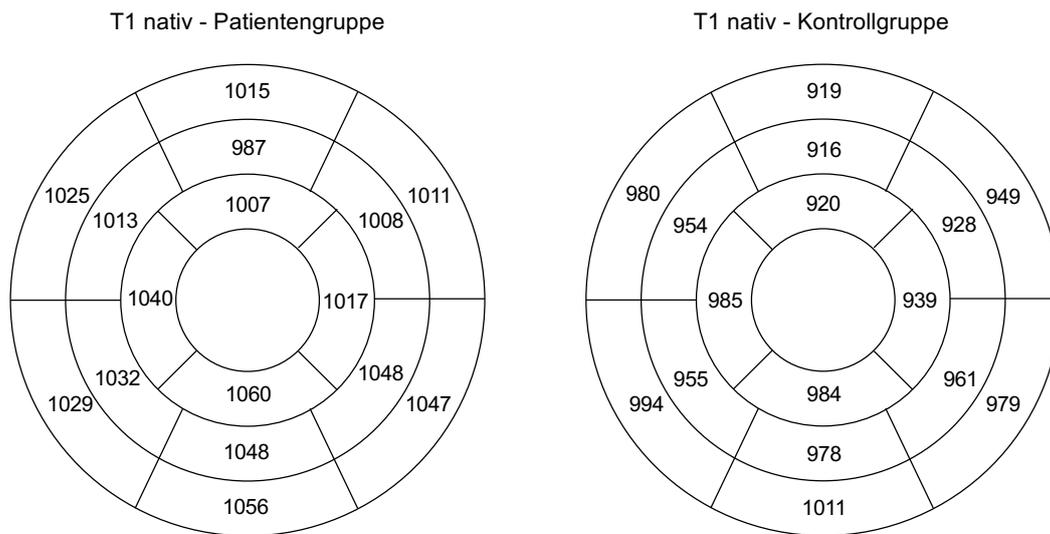


Abb. 10: Segmentmittelwerte der nativen T1-Zeiten in Millisekunden.

3.2.3.2 ECV

Im Gegensatz zu den T1-Relaxationszeiten war die ECV bei der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gleichmäßig über die basalen und mittventrikulären Segmente um 1-4 % vergrößert. Es zeigte sich hier keine Betonung der Inferolateralwand. Die vier apikalen Segmente wiesen sowohl bei den Patienten, als auch bei den Kontrollprobanden um mindestens 3 % erhöhte Werte auf, wobei im Vergleich beider Gruppen im Gegensatz zu den basalen und mittventrikulären SA-Schichten kein Unterschied bestand.

Die mit den unterschiedlichen Messansätzen erhobenen ECV-Mittelwerte zeigten sich innerhalb beider Gruppen vergleichbar.

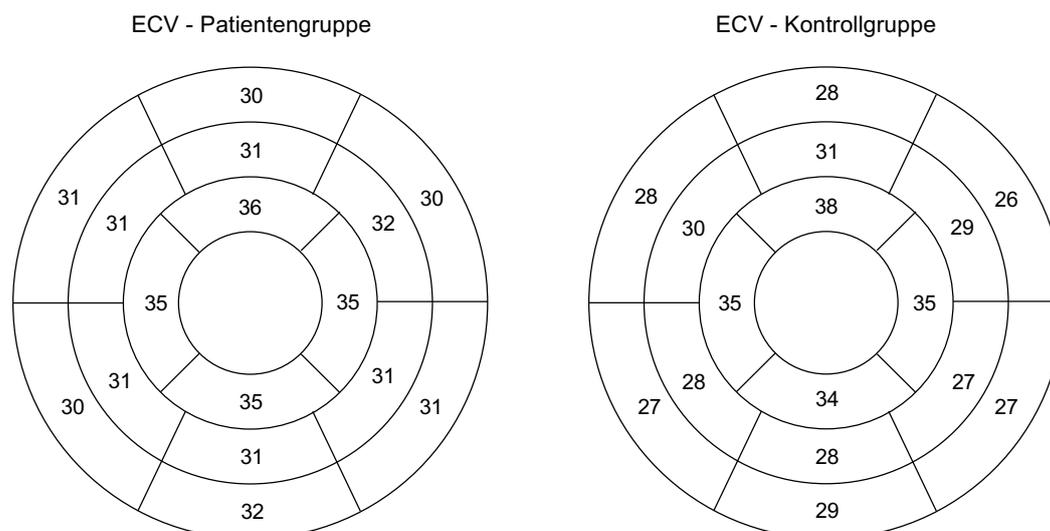


Abb. 11: Segmentmittelwerte der ECV-Quantifizierung in Prozent.

3.2.3.3 T2-Mapping

In der Analyse der Segmentmittelwerte der Patientengruppe zeigte sich die T2-Relaxationszeit über alle Herzsegmente gleichmäßig gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Obwohl die ödematöse Myokardinfiltration ausweislich der STIR-Bildgebung besonders in der inferolateralen Wand ausgeprägt war, fand sich in diesem Bereich keine umschriebene Betonung der T2-Relaxationsverzögerung. Die mit den unterschiedlichen Ansätzen erhobenen T2-Mittelwerte zeigten sich dementsprechend innerhalb beider Gruppen vergleichbar.

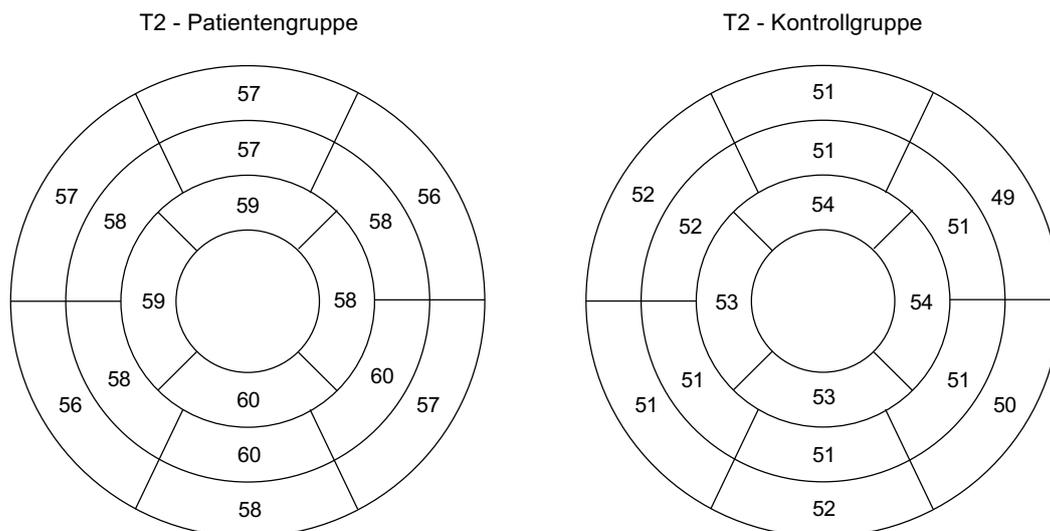


Abb. 12: Segmentmittelwerte der T2-Zeiten in Millisekunden.

3.2.4 Quantitative Bildgebung: Vergleich der Messansätze Global, mSAX und ConSept

Der Vergleich der unterschiedlichen Messansätze in der ROC-Analyse ergab unter allen quantitativen Parametern für den globalen Ansatz die höchste diagnostische Wertigkeit. Das native T1-Mapping zeigte dabei die größte AUC von 0,903 bei einem T1-Grenzwert von 980 ms. Das T2-Mapping zeigte die zweitbeste diagnostische Wertigkeit mit einer AUC von 0,847 bei einem Grenzwert von 54 ms. Eine deutlich geringere diagnostische Wertigkeit ergab sich für die ECV-Quantifizierung mit einer AUC von 0,731 bei einem Grenzwert von 31 %.

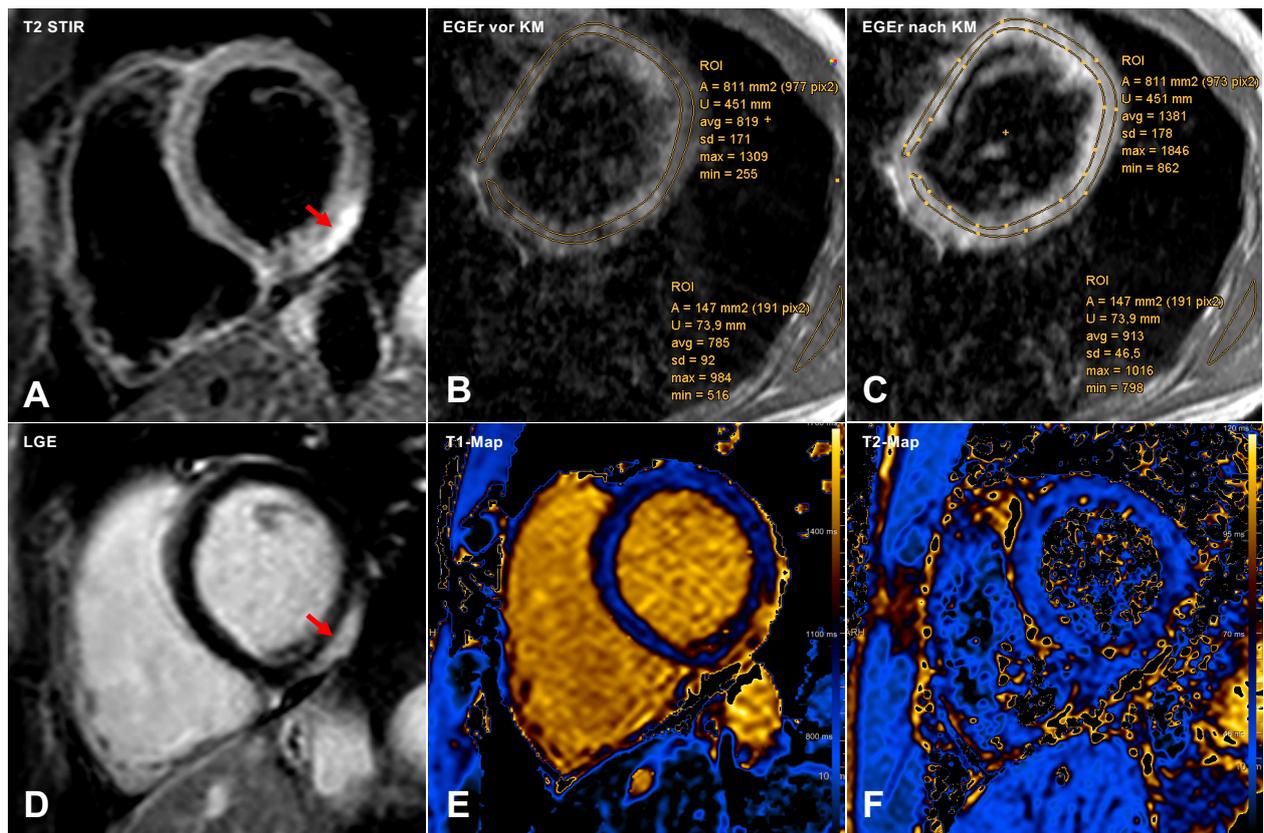


Abb. 13: Patientenbeispiel. 31-jähriger Patient mit akutem Brustschmerz seit 2 Tagen. Ausweislich der LGE-Bildgebung zeigt sich basal inferolateral (Segment 5) ein umschriebenes signalreiches Areal (Bild D) mit assoziiertem Myokardödem (Bild A). B und C zeigen hyperäme Myokardveränderungen mit einer EGEr von 4,2. Die Maps in E und F bestätigen den pathologischen Befund.

3.2.4.1 T1-Mapping

Mit einer AUC von 0,903 ergab der globale Ansatz zur Messung der myokardialen T1-Relaxationszeiten die höchste diagnostische Wertigkeit unter allen untersuchten Messansätzen und im Vergleich der drei quantitativen Parameter. Dabei wichen die AUCs der einzelnen Messansätze für das T1-Mapping am stärksten voneinander ab: Im direkten Vergleich erreichte der globale Ansatz eine signifikant höhere diagnostische Wertigkeit gegenüber der ConSept-Messung (AUC Global = 0,903 vs. AUC ConSept = 0,783, p-Wert = 0,003); im Vergleich zu mSAX ergab sich ein grenzwertig signifikanter Unterschied (0,903 vs. 0,850, p-Wert = 0,051).

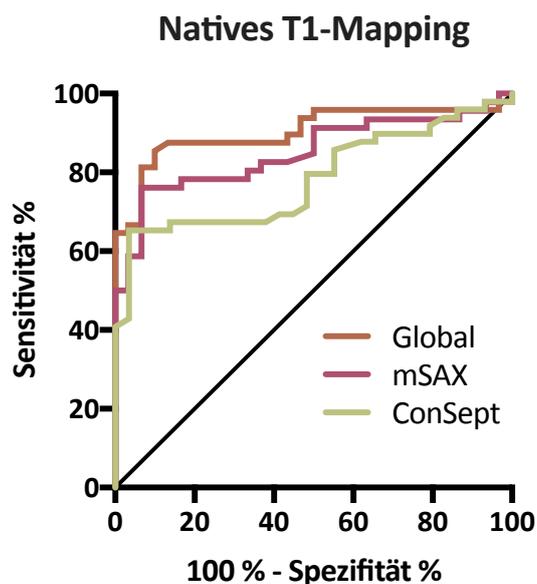


Abb. 14: ROC-Kurven der Messansätze Global, mSAX und ConSept für das native T1-Mapping.

Mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 90 % ergab sich für den globalen Ansatz die höchste diagnostische Genauigkeit von 87 % unter den untersuchten Messansätzen; die zweitbeste Genauigkeit erbrachte die mSAX-Messung mit 83 % bei einer geringeren Sensitivität von 76 %, aber höheren Spezifität von 93 %. Die Messung im interventrikulären Septum ergab die schwächste Genauigkeit von 77 % bei einer Sensitivität von 65 % und der im Vergleich höchsten Spezifität von 97 %.

Tab. 6: Testgütekriterien der getesteten Messansätze für das native T1-Mapping.

	Grenzwert	AUC	Sens. [%]	Spez. [%]	PPV [%]	NPV [%]	Diagnostische Genauigkeit [%]
T1 nativ [ms]							
Global	≥ 980	0,903	85	90	93	79	87
mSAX	≥ 985	0,850	76	93	95	72	83
ConSept	≥ 999	0,783	65	97	97	62	77

3.2.4.2 ECV

Die Messung der myokardialen ECV zeigte im Vergleich zum T1- und T2-Mapping die schwächste diagnostische Wertigkeit. Obwohl auch hier der globale Ansatz die größte AUC von 0,731 ergab, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur mSAX- und ConSept-Messung (AUC = 0,717 bzw. 0,633).

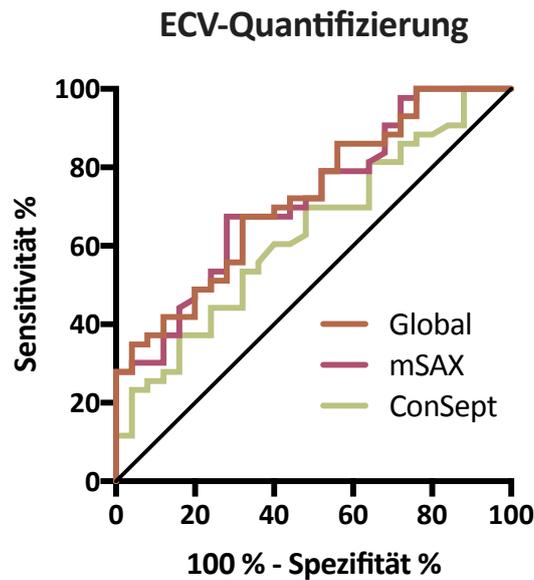


Abb. 15: ROC-Kurven der Messansätze Global, mSAX und ConSept für die ECV-Quantifizierung.

Mit der im Vergleich geringsten Sensitivität von 47 % und höchsten Spezifität von 88 % konnte der globale Ansatz mit einer Genauigkeit von 62 % zwischen Patienten und Kontrollprobanden unterscheiden. Der mSAX-Ansatz ergab eine geringfügig bessere Genauigkeit von 69 % bei einer Sensitivität von 67 % und einer Spezifität von 72 %; die Messung im Septum zeigte mit der höchsten Sensitivität von 70 % und der geringsten Spezifität von 52 % eine diagnostische Genauigkeit von 63 %.

Tab. 7: Testgütekriterien der getesteten Messansätze für die ECV-Berechnung.

	Grenzwert	AUC	Sens. [%]	Spez. [%]	PPV [%]	NPV [%]	Diagnostische Genauigkeit [%]
ECV [%]							
Global	≥ 31	0,731	47	88	87	49	62
mSAX	≥ 28	0,717	67	72	81	56	69
ConSept	≥ 27	0,633	70	52	71	50	63

3.2.4.3 T2-Mapping

Im Gegensatz zum nativen T1-Mapping ergaben sich auch für das T2-Mapping keine signifikanten Unterschiede in der diagnostischen Wertigkeit der einzelnen Messansätze, wobei die Messung über den gesamten linken Ventrikel auch hier die größte AUC von 0,847 im

Vergleich zur mSAX- und ConSept-Messung zeigte (AUC mSAX = 0,831, AUC ConSept = 0,820).

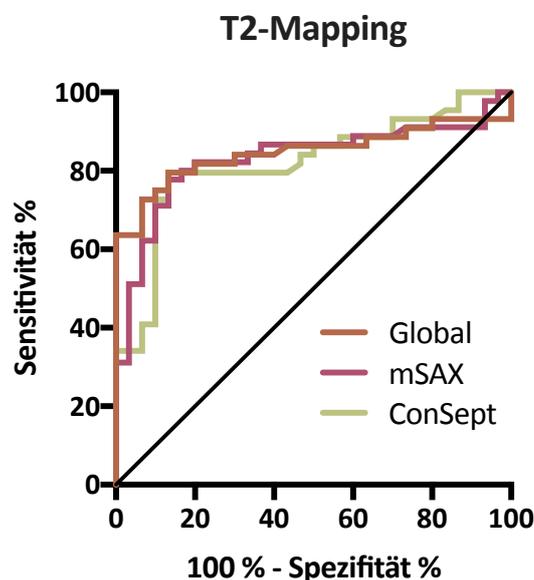


Abb. 16: ROC-Kurven der Messansätze Global, mSAX und ConSept für das T2-Mapping.

Auch die diagnostischen Genauigkeiten der unterschiedlichen Messansätze unterscheiden sich nicht: Sowohl der globale Ansatz als auch die ConSept-Messung zeigten eine Genauigkeit von 82 % mit einer Sensitivität von jeweils 80 % und einer Spezifität von 87 %; die alleinige Messung in der mittventrikulären SA-Schicht war mit einer Genauigkeit von 81 % bei einer Sensitivität von 78 % und einer Spezifität von 87 % vergleichbar.

Tab. 8: Testgütekriterien der unterschiedlichen Messansätze für das T2-Mapping.

	Grenzwert	AUC	Sens. [%]	Spez. [%]	PPV [%]	NPV [%]	Diagnostische Genauigkeit [%]
T2 [ms]							
Global	≥ 54	0,847	80	87	90	74	82
mSAX	≥ 53	0,831	78	87	90	72	81
ConSept	≥ 53	0,820	80	87	90	74	82

3.2.4.4 Intra- und Interobserver-Variabilität

Unter den getesteten Messansätzen Global, mSAX und ConSept erbrachte der globale Ansatz die höchste Intra- und Interobserver-Übereinstimmung. Unter allen Parametern zeigte diese Messmethode das jeweils kleinste 95 %-Konfidenzintervall und die geringste

mittlere Differenz zwischen den Untersuchungen. Der globale Messansatz zeigte zudem die stärkste Korrelation nach Pearson für alle quantitativen Parameter; das Signifikanzniveau der linearen Korrelation lag für alle Vergleiche bei einem p-Wert = < 0,002.

Tab. 9: Intraobserver-Variabilität. Dargestellt sind die mittlere Differenz Δm , das 95 %-Konfidenzintervall und der Korrelationskoeffizient r nach Pearson.

Intraobserver-Übereinstimmung			
	Δm	95 %-KI	Pearson's r
T1 nativ			
Global	4,9 ms	[-8,2;18,2]	0,99
mSAX	8,1 ms	[-23;39,3]	0,96
ConSept	11,8 ms	[-46,9;70,6]	0,85
ECV			
Global	0,6 %	[-3,8;5,1]	0,96
mSAX	2,1 %	[-6,4;10,5]	0,87
ConSept	2 %	[-5,7;9,8]	0,89
T2			
Global	0,5 ms	[-2;3]	0,97
mSAX	0,7 ms	[-7;8,3]	0,88
ConSept	2,2 ms	[-3,9;8,2]	0,92

Tab. 10: Interobserver-Variabilität. Dargestellt sind die mittlere Differenz Δm , das 95 %-Konfidenzintervall und der Korrelationskoeffizient r nach Pearson.

Interobserver-Übereinstimmung			
	Δm	95 %-KI	Pearson's r
T1 nativ			
Global	3,2 ms	[-14,6;20,9]	0,9
mSAX	0,9 ms	[-33,5;35,4]	0,96
ConSept	17 ms	[-46,8;80,8]	0,83
ECV			
Global	0,5 %	[-3;4]	0,98
mSAX	1,8 %	[-5,6;9,2]	0,90
ConSept	1,4 %	[-5,6;8,4]	0,92
T2			
Global	0,3 ms	[-3;3,5]	0,97
mSAX	-0,2 ms	[-7,1;6,7]	0,94
ConSept	3,1 ms	[-7,4;13,6]	0,73

3.2.5 Quantitative Bildgebung im Remote-Myokard

Zusätzlich zur Untersuchung der verschiedenen Messansätze wurde ausschließlich in den Wandbereichen gemessen, die ausweislich der Cine-, STIR- und LGE-Bildgebung weder Störungen der Herzkinetik, noch ödematöse oder nekrotische/fibröse Strukturveränderungen zeigten. Nach Ausschluss aller von pathophysiologischen Prozessen betroffenen Segmente und deren Nachbarsegmente zeigte auch die Messung in den normal erscheinenden Wandarealen der Patientengruppe signifikant höhere T1- und T2-Relaxationszeiten sowie ECV-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Tab. 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der Remote-Messung für T1-Mapping, ECV und T2-Mapping.

	Patientengruppe (n=50)	Kontrollgruppe (n=30)	p-Wert
Remote			
T1 [ms]	1014,3 ± 54,7	958,9 ± 22,5	< 0,001
ECV [%]	31,9 ± 7,1	27,7 ± 3,2	0,027
T2 [ms]	56,4 ± 6,1	51,6 ± 1,9	< 0,001

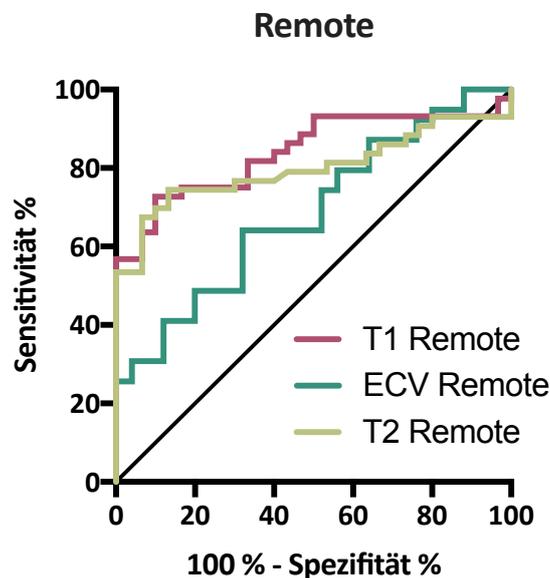


Abb. 17: ROC-Kurven der Remote-Messung für T1-Mapping, ECV-Quantifizierung und T2-Mapping.

Die höchste diagnostische Wertigkeit ergab sich mit einer AUC von 0,841 für das native T1-Mapping, wobei sich Remote dem ConSept-Ansatz mit einer AUC von 0,783 überlegen zeigte.

Auch die ECV-Quantifizierung im Remote-Myokard war mit einer AUC von 0,685 als drittbeste Messung nach dem globalen Ansatz und mSAX dem ConSept-Ansatz mit einer AUC von 0,633 überlegen. Sowohl in der Quantifizierung der ECV als auch der T1-Relaxationszeiten konnte der globale Ansatz als beste Messmethode die Messung im Remote-Myokard übertreffen (p-Wert T1 = 0,001, p-Wert ECV = 0,002).

Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Quantifizierung der T2-Relaxationszeiten auch die Remote-Messung den anderen untersuchten Messansätzen vergleichbar, sodass keine Messung der anderen überlegen war. Mit einer AUC von 0,799 ergab die Messung im Remote-Myokard im Vergleich zu den anderen Ansätzen die schwächste diagnostische Wertigkeit.

Tab. 12: Testgütekriterien der Messung im Remote-Myokard für T1-Mapping, ECV und T2-Mapping.

	Grenzwert	AUC	Sens. [%]	Spez. [%]	PPV [%]	NPV [%]	Diagnostische Genauigkeit [%]
Remote							
T1 [ms]	≥ 980	0,841	73	90	91	69	80
ECV [%]	≥ 985	0,685	64	68	76	55	66
T2 [ms]	≥ 999	0,799	74	87	89	70	79

3.2.6 Quantitative Bildgebung bei Patienten mit normaler Standard-CMR

In 9 Fällen konnten weder die Einzelparameter der konventionellen CMR, noch die kombinierten LLK von 2009 Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis von den Kontrollprobanden unterscheiden. Obwohl zwar 4 Patienten (44 %) ein verstärktes AME vorwiesen, zeigten auch 6 gesunde Probanden aus der Kontrollgruppe (20 %) eine verstärkte myokardiale KM-Anreicherung. Weder konnten mittels der STIR-Bildgebung zur qualitativen und semiquantitativen Ödemdarstellung Patienten detektiert werden, noch mit der LGE-Bildgebung zur Darstellung myokardialer Nekrose/Fibrose (s. Abb. 18).

Auch ausweislich der kardialen Funktionsanalyse zeigte sich kein Hinweis auf das Vorliegen einer Entzündung. Alle Parameter der Herzfunktion wiesen zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied auf.

Tab. 13: Ergebnisse konventioneller Parameter bei Patienten mit normaler Standard-CMR. Dargestellt sind die Parameter der Herzfunktion, der semiquantitativen Gewebecharakterisierung und der einzelnen Lake-Louise-Kriterien.

	Patientengruppe (n=9)	Kontrollgruppe (n=30)	p-Wert
Funktionsanalyse			
LVEF [%]	58,3 ± 9,8	61,6 ± 4,6	0,157
LVEDV/BSA [ml/m ²]	81,22 ± 27,2	74,31 ± 9,41	0,243
IVST [mm]	10 ± 2	9,5 ± 1,6	0,414
Ödembildgebung			
T2-Ratio	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,3	0,634
Hyperämiebildung			
EGEr	2,3 ± 0,8	2,3 ± 1,9	0,983
AME [%]	47 ± 27	38 ± 18,3	0,803
Nekrose/Fibrose			
LGE-Quant. [%]	0	0	-
Lake-Louise-Kriterien			
Regionales Ödem/T2-Ratio	0 (0 %)	2 (7 %)	0,667
EGEr/AME	4 (44 %)	6 (20 %)	0,106
LGE	0 (0 %)	0 (0 %)	-
LLK erfüllt	0 (0 %)	0 (0 %)	-

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der konventionellen CMR zeigten sich die quantitativen Parameter gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht und konnten folglich zwischen beiden Gruppen unterscheiden. Die Messungen wurden dabei dem globalen Ansatz entsprechend über den gesamten linken Ventrikel erhoben.

Tab. 14: Ergebnisse quantitativer Parameter bei Patienten mit normaler Standard-CMR.

	Patientengruppe (n=9)	Kontrollgruppe (n=30)	p-Wert
T1 [ms]	994,4 ± 74,1	958,9 ± 22,5	0,024
ECV [%]	32,2 ± 5,8	27,7 ± 3,2	0,01
T2 [ms]	54,8 ± 6,8	51,6 ± 1,9	0,026

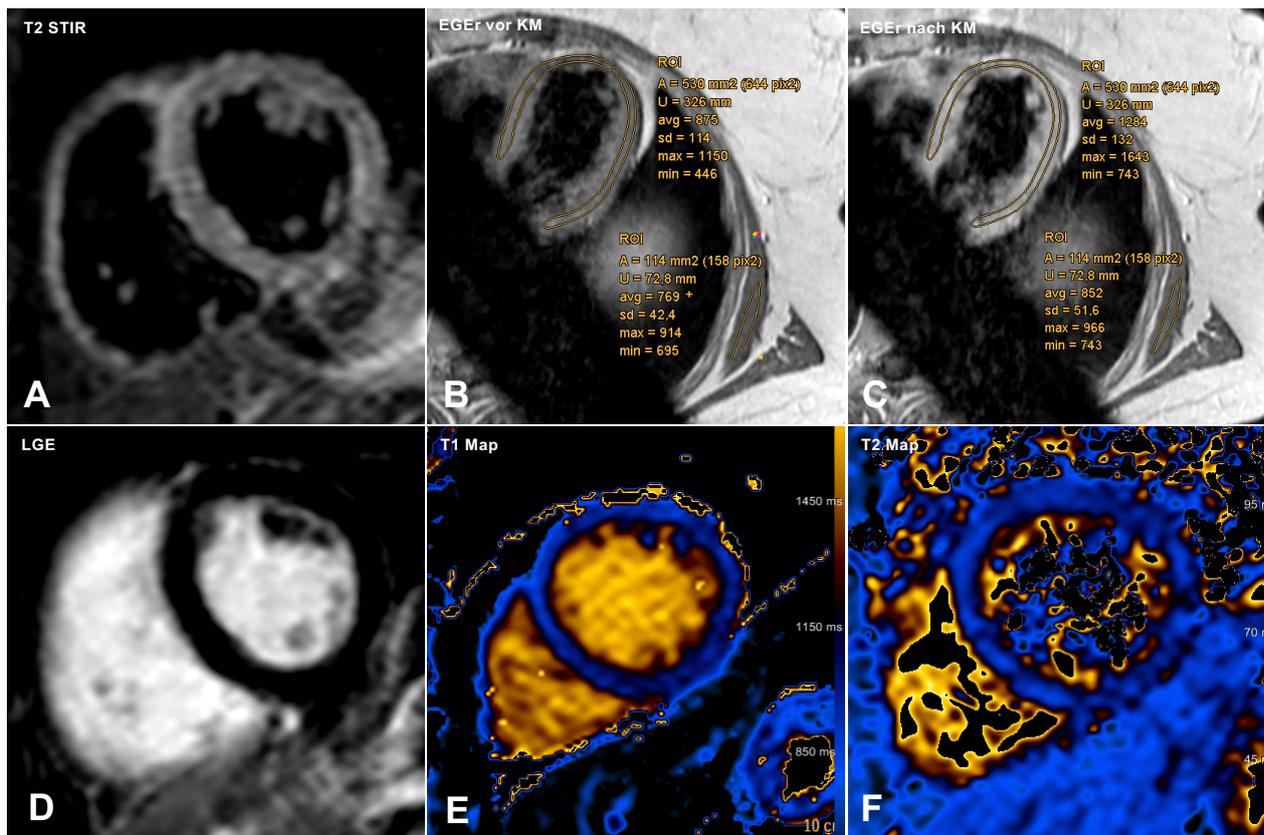


Abb. 18: Patientenbeispiel mit normaler Standard-CMR. 61-jährige Patientin mit stechendem Brustschmerz seit dem Vortag. Ausweislich der konventionellen CMR-Parameter der LLK finden sich keine Auffälligkeiten (A-D). Die Maps dagegen zeigen mit Mittelwerten von 1039 ms bzw. 56 ms erhöhte T1- bzw. T2-Relaxationszeiten (E und F).

4. Diskussion

In der gegenwärtigen Forschung zur quantitativen Bildgebung bei kardialen Erkrankungen werden neben unterschiedlichen Sequenzen und Berechnungsalgorithmen der multiparametrischen Maps auch verschiedene Ansätze zur nachfolgenden Auswertung genutzt. Unter diesen werden für die Diagnostik der Myokarditis am häufigsten entweder ein globaler Ansatz mit je einer basalen, mittventrikulären und apikalen SA-Schicht oder die alleinige Messung in einer mittventrikulären Schicht (mSAX) angewendet.

Obwohl sich die Myokarditis typischerweise in der basalen und mittventrikulären inferolateralen Wand manifestiert und so mittels der STIR- und LGE-Bildgebung qualitativ-morphologisch als umschriebene Strukturveränderung detektiert werden kann, umfassen die pathophysiologischen Prozesse das gesamte linksventrikuläre Myokard (Ferreira et al., 2018). Diese diffusen Veränderungen können mit quantitativen Methoden erfasst werden, weil durch die pixelweise Darstellung der Relaxationszeiten jeder einzelne Bildpunkt hinsichtlich einer inflammatorischen Beteiligung untersucht werden kann. Aus dieser Überlegung heraus ergibt sich eine alleinige Messung im Septum (ConSept) als einfache und valide Messmethode, auch wenn der Hauptfokus der Entzündung in anderen Wandsegmenten lokalisiert ist. Dieser Messansatz konnte in der Untersuchung von Kardiomyopathien mit diffusem Befallmuster wie der LVH oder DCM am besten zwischen Patienten und gesunden Probanden unterscheiden und zeigte überdies die geringste Intra- und Interobserver-Variabilität (Rogers et al., 2014). In der Forschung zur multiparametrischen CMR-Diagnostik der akuten Myokarditis ist dieser Ansatz bisher noch nicht untersucht worden. Die Hauptergebnisse dieser Studie zeigten, dass (1) alle verglichenen Messmethoden (Global, mSAX und ConSept) zuverlässig zwischen krankem und gesundem Myokard unterscheiden können; dies gilt sowohl für das T1-Mapping, als auch für die ECV-Quantifizierung und das T2-Mapping. (2) Unter diesen verschiedenen Ansätzen ergab sich für den globalen Ansatz die höchste diagnostische Wertigkeit.

3) Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die exklusiv im nicht entzündlich veränderten Remote-Myokard gemessenen Relaxationszeiten und ECV-Werte gegenüber der Kontrollgruppe ebenfalls signifikant erhöht waren und zwischen kranken und gesunden Patienten unterschieden, obwohl in der Standard-CMR gemäß den LLK (2009) kein pathologischer Befund erhoben werden konnte.

4.1 Vergleich der verschiedenen Messansätze

4.1.1 T1-Mapping

Das globale T1-Mapping zeigte unter allen quantitativen Parametern mit einer AUC von 0,903 die höchste diagnostische Wertigkeit. Mit einer hohen Spezifität von 90 % und einem positiven Vorhersagewert (PPV) von 93 % ermöglichte der globale Ansatz damit eine sichere Diagnostik - andererseits konnte eine myokardiale Inflammation durch die hohe Sensitivität von 85 % und einen negativen Vorhersagewert (NPV) von 79 % mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Bereits als Einzelparameter bot der globale Ansatz so eine hervorragende diagnostische Aussagekraft mit einer Genauigkeit von 87 % und übertraf damit sowohl die ConSept-Messung, als auch mSAX als zweitbeste Methode.

Tab. 15: Diagnostische Testergebnisse des nativen T1-Mappings im Literaturvergleich. Einbezogene Studien: Hinojar et al., 2015, Ferreira et al., 2014, Luetkens et al., 2014, Luetkens et al., 2015, Lurz et al., 2016, Radunski et al., 2014, v. Knobelsdorff-Brenkenhoff, 2017. Die Meta-Analyse von Lagan et al. (2017) zeigt gepoolte Daten aus einigen dieser Studien. Alle Testergebnisse in Prozent (%).

	Feldst.	Methode	Akuität	AUC	Sens.	Spez.	PPV	NPV	Acc.
Hinojar	1,5/3T	mSAX	akut	1	98	100	100	99	99
Ferreira	1,5T	global	akut	-	90	88	90	88	89
Luetkens	1,5T	global	akut	0,95	85	96	94	90	92
Luetkens	3T	global	akut	0,94	92	91	85	95	91
Lurz	1,5T	mSAX	akut	0,81	88	67	86	71	81
Radunski	1,5T	global	subakut	0,79	64	90	97	34	68
v. Knob.	1,5T	bsl/mvt	akut	-	89	67	-	-	78
Lagan					82	91	92	81	86

Die Testergebnisse des globalen Ansatzes sind mit den Ergebnissen anderer Arbeiten, in denen die kardialen Relaxationszeiten über 3 SA-Schichten erhoben wurden, sehr gut vergleichbar; dies gilt insbesondere für die gepoolten Daten der Meta-Analyse von Lagan et al. (2017). Die herausragende diagnostische Aussagekraft des nativen T1-Mappings ist diesen Ergebnissen nach aber abhängig vom Zeitpunkt der CMR-Studie im klinischen Verlauf der Myokarditis: Während die quantitative T1-Diagnostik in der Akutphase der Entzündung innerhalb einer Woche eine Genauigkeit von 87-99 % ermöglichte, war sie bei Radunski et al. (2014) in einem subakut bis chronischen Stadium nach 2 Wochen (1-7 Wochen) mit 68 % deutlich schwächer.

Den Messungen von Hinojar et al. (2015) und Lurz et al. (2016) lag nicht der globale Ansatz, sondern die alleinige Messung in der mittventrikulären SA-Schicht zugrunde. Während in der Studie von Hinojar et al. (2015) der diagnostische Verdacht auf akute Myokarditis bei einer kleinen Untersuchungsgruppe von 23 Patienten klinisch gestellt wurde, konnte die Diagnose in der 61 Patienten umfassenden Fallgruppe mit akuter Symptomatik bei Lurz et al. (2016) mittels EMB histopathologisch gesichert werden. Mit einer AUC von 0,81 und einer diagnostischen Genauigkeit von 81 % waren die Ergebnisse für die mSAX-Methode von Lurz et al. (2016) mit denen dieser Studie vergleichbar und dem globalen Ansatz unterlegen.

Die Ergebnisse der konventionellen CMR-Bildgebung dieser Studie zeigen den typischen Manifestationsort der Myokarditis: Ausweislich der segmentalen Analyse regionaler Wandbewegungsstörungen und der Verteilung von Ödem und Nekrose/Fibrose manifestierte sich die Entzündung hauptsächlich in den inferolateralen und lateralen Wandsegmenten des linken Ventrikels und erstreckte sich ausgehend von der Basis bis in die mittventrikuläre Herzebene hinein. So ermöglichte der mSAX-Ansatz bereits die suffiziente Unterscheidung von gesundem und krankem Myokard und wurde in der diagnostischen Wertigkeit nur von dem globalen Ansatz übertroffen, durch den mit der Auswertung der basalen Segmente weitere inflammatorisch veränderte Myokardareale erfasst und so die Sensitivität des T1-Mappings weiter erhöht werden konnte.

Auch die allein im interventrikulären Septum erhobenen Relaxationszeiten in der Patientengruppe waren gegenüber den gesunden Probanden signifikant erhöht und zeigen damit die holovertrikuläre Inflammation trotz fokaler Manifestationsorte ausweislich der Standard-CMR. Weil aber die hauptsächlich inferolateral lokalisierten ödematösen und nekrotischen Areale nicht miterfasst werden, wird die Entzündung mit diesem Ansatz häufig nicht sicher detektiert und zeigte demzufolge in der vorliegenden Studie im Vergleich zur globalen Messung eine signifikant schwächere diagnostische Wertigkeit. Durch die hohe Spezifität konnte die Messung im Septum aber die Diagnose bei ausgeprägter kardialer Entzündungsreaktion bestätigen und damit einen ausgedehnten inflammatorischen Prozess nachweisen.

4.1.2 ECV

Alle verschiedenen Messmethoden für die Quantifizierung der ECV zeigten eine nur moderate diagnostische Wertigkeit. Obwohl jeder Ansatz zwischen krankem und gesundem Myokard unterscheiden konnte und in der Wertigkeit der einzelnen Methoden kein signifikanter Unterschied bestand, erzielte die Messung über den gesamten linken Ventrikel die besten Ergebnisse mit einer AUC von 0,731. Trotz der geringen Sensitivität von 47 % und einem NPV von 49 % ermöglichte der globale Ansatz in dieser Studie somit eine relativ sichere Bestätigung der Diagnose mit einer hohen Spezifität von 88 % und einem PPV von 87 %. Insgesamt lag die Genauigkeit der Diagnostik damit bei 62 %. Diese Daten sind mit den Ergebnissen aus anderen Studien von Luetkens et al. (2014 und 2015) und Lurz et al. (2016) vergleichbar.

Tab. 16: Diagnostische Testergebnisse der ECV-Bestimmung im Literaturvergleich. Einbezogene Studien: Luetkens et al., 2014, Luetkens et al., 2015, Lurz et al., 2016, Radunski et al., 2014, v. Knobelsdorff-Brenkenhoff, 2017. Die Meta-Analyse von Lagan et al. (2017) zeigt gepoolte Daten aus einigen dieser Studien. Alle Testergebnisse in Prozent (%).

	Feldst.	Methode	Akuität	AUC	Sens.	Spez.	PPV	NPV	Acc.
Luetkens	1,5T	global	akut	0,77	70	76	67	79	74
Luetkens	3T	global	akut	0,71	67	81	67	81	75
Lurz	1,5T	mSAX	akut	0,75	75	72	86	57	75
Radunski	1,5T	global	subakut	0,86	73	90	97	40	76
v. Knob.	1,5T	bsl/mvt	akut	-	94	56	-	-	74
Lagan					69	84	84	69	76

Obwohl die ECV als Verhältniswert der T1-Zeiten von nativem und kontrastverstärktem Myokard unabhängig von verwendeter Sequenz und Feldstärke ist, weichen die Ergebnisse anderer Arbeiten im Literaturvergleich stark voneinander ab: Während sich der Anteil des extrazellulären Volumens in der Studie von v. Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. (2017) nicht signifikant zwischen Patienten- und Kontrollgruppe unterschied und damit nicht zwischen gesundem und krankem Myokard differenzieren konnte, war die ECV in der Studie von Radunski et al. (2014) mit Patienten in subakutem bis chronischem Erkrankungsstadium der beste quantitative Parameter und in Kombination mit der LGE-Bildgebung den LLK signifikant überlegen. Wie in der vorliegenden Studie mit einer Onset-Scan-Zeit von $2,9 \pm 2,2$ Tagen blieb die Wertigkeit der ECV-Bestimmung auch in anderen Arbeiten, etwa von Luetkens et al. (2014 und 2015) und Lurz et al. (2016), mit AUCs von 0,71 bis 0,77 deutlich

hinter den Ergebnissen von Radunski et al. (2014) zurück. Dies zeigt, dass die Ausbildung intrazellulären Ödems innerhalb der ersten Stunden und Tage der am wahrscheinlichsten dominierende Pathomechanismus ist (Kindermann et al., 2012). Nachfolgend kommt es dann nach einigen Tagen im fortschreitenden pathophysiologischen Prozess durch die mit der Zellnekrose verbundene Membranzerstörung zur ödematösen Vergrößerung auch des Extrazellulärraumes, die dann einen Anstieg der ECV-Werte bedingt. Im Gegensatz dazu reagieren die nativen T1-Relaxationszeiten nicht nur auf die Vergrößerung der Extrazellularfraktion, sondern weisen zusätzlich das intrazelluläre Ödem mit hoher Sensitivität nach und erreichten dadurch eine bessere diagnostische Wertigkeit im Vergleich zur ECV-Quantifizierung.

Die Erhebung der ECV erwirkt somit unter Berücksichtigung des T1-Mappings für die magnetresonanztomografische Myokarditisiagnostik im akuten Stadium keinen Zusatznutzen und ist daher zu hinterfragen. Weitere Studien müssen zeigen, ob die ECV-Quantifizierung in chronischen Erkrankungsstadien, bei denen das fibrotische Herzremodeling den hauptsächlichen Pathomechanismus darstellt, besser als das T1-Mapping zwischen krankem und gesundem Myokard unterscheiden kann und möglicherweise auch prognostische Aussagen hinsichtlich der Entwicklung einer DCM zulässt.

4.1.3 T2-Mapping

Alle untersuchten Messansätze für das kardiale T2-Mapping zeigten in der vorliegenden Studie eine vergleichbare diagnostische Wertigkeit, wobei auch hier der globale Ansatz in der ROC-Analyse die größte AUC von 0,847 erreichte. Die diagnostische Genauigkeit der globalen T2-Quantifizierung lag dabei bei 82 %, sodass mit einer Sensitivität von 80 % und einem NPV von 74 % eine myokardiale Inflammation bei normalen T2-Zeiten relativ sicher ausgeschlossen, bei erhöhten T2-Zeiten dagegen mit einer Spezifität von 87 % und einem PPV von 90 % bestätigt werden konnte. Diese Ergebnisse für die Testgütekriterien galten auch für die Einzelmessung im Septum, wobei dieser Ansatz mit einer AUC von 0,82 genauso wie die mittventrikuläre Messung mit 0,831 etwas schwächer als der globale Messansatz war.

Im Unterschied zum nativen T1-Mapping, bei dem die diagnostische Wertigkeit des globalen Ansatzes ConSept signifikant und mSAX grenzwertig signifikant überlegen war, zeigten sich in der Auswertung der T2-Relaxationszeiten somit keine methodisch bedingten

Unterschiede zwischen den einzelnen Ansätzen. Diese Beobachtung wurde in den Segmentanalysen der konventionellen CMR-Parameter und der T2-Zeiten bestätigt: Obwohl sich das qualitativ beurteilbare Myokardödem in der vorliegenden Studie regional in der inferolateralen basalen und mittventrikulären Wand manifestierte (Segmente 5 und 11), zeigten sich die quantifizierten T2-Relaxationszeiten dagegen über alle Segmente hinweg gleichmäßig erhöht.

Dies zeigt abermals den diffusen Aspekt der entzündlichen Ödeminfiltration in der Akutphase der Myokarditis, der in seiner subklinischen Ausprägung von der qualitativen STIR-Bildgebung nicht vollständig erfasst werden kann. Folglich erfasst das kardiale T2-Mapping im Vergleich zur konventionellen CMR weitere Areale ödematöser Myokardinfiltration, so wie es auch von Ferreira et al. (2014) für das T1-Mapping gezeigt werden konnte. Während die T1-Relaxation aber nicht nur durch das entzündlich bedingte Myokardödem, sondern auch durch Zellnekrosen und im Rahmen des nachfolgenden Remodelings durch die Ansammlung freien Wassers in fibrotischen Arealen verzögert wird, reagieren die T2-Relaxationszeiten viel spezifischer auf myokardiale Wassereinlagerung im Rahmen der akuten Entzündungsreaktion (Ferreira et al., 2018).

Tab. 17: Diagnostische Testergebnisse des T2-Mappings im Literaturvergleich. Einbezogene Studien: Baeßler et al., 2015; Luetkens et al., 2015, Lurz et al., 2016, Radunski et al., 2014, Thavendiranathan et al., 2012; v. Knobelsdorff-Brenkenhoff, 2017. Die Meta-Analyse von Lagan et al. (2017) zeigt gepoolte Daten aus einigen dieser Studien. Alle Testergebnisse in Prozent (%).

	Feldst.	Methode	Akuität	AUC	Sens.	Spez.	PPV	NPV	Acc.
Baeßler	1,5T	global	akut	0,85	81	83	83	81	82
Bohnen									
Luetkens	1,5T	global	akut	0,92	79	92	87	87	87
Lurz	1,5T	mSAX	akut	0,81	85	68	85	68	80
Radunski	1,5T	global	subakut	0,78	57	89	95	35	63
Thav.	1,5T	global	akut	-	94	97	95	96	96
v. Knob.	1,5T	bsl/mvt	akut	-	83	89			86
Lagan					70	91	91	70	79

Im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien zeigen sich die Testgütekriterien der vorliegenden Arbeit für das T2-Mapping vergleichbar; einzig in der Studie von Thavendiranathan et al. (2012) fand sich eine gegenüber den anderen Arbeiten deutlich höhere dia-

gnostische Aussagekraft für das T2-Mapping. In anderen Arbeiten, die zusätzlich zur Quantifizierung der T2-Relaxationszeit weitere quantitative Parameter untersuchten, war das T2-Mapping wie etwa bei Lurz et al. (2016) oder v. Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. (2017) diagnostisch gleichwertig oder dem T1-Mapping nicht signifikant unterlegen (Luetkens et al., 2015; Radunski et al., 2014). Auch in der Meta-Analyse von Lagan et al. (2017) ergab sich für das T2-Mapping wegen der schwächeren Sensitivität von 70 % eine diagnostische Genauigkeit von 79 % gegenüber 86 % für das T1-Mapping.

Weil die T2-Zeiten spezifisch durch aktive Entzündungsreaktionen verzögert werden, ist für den diagnostischen Wert dieser Methode der richtige Untersuchungszeitpunkt im Verlauf der Myokarditis entscheidend; dies zeigen auch die Ergebnisse der Studie von Radunski et al. (2014). Diese Zeitabhängigkeit macht das T2-Mapping nicht nur für die Erstdiagnostik, sondern auch im weiteren Verlauf wertvoll: Obgleich sowohl T1- als auch T2-Mapping das akute Stadium sicher detektieren können, kann allein mittels T2-Mapping zwischen chronisch aktiver Inflammation mit weiterhin ödematöser Infiltration und abgeheilten Entzündungsstadien mit kardialer Fibrose unterscheiden werden (v. Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2017). In der bioptisch korrelierten Studie von Lurz et al. (2016) war das T2-Mapping der zweitbeste CMR-Parameter nach dem nativen T1-Mapping in der akuten Diagnostik und konnte als einziger Parameter Patienten mit chronischer Symptomatik identifizieren.

4.2 Quantitative Bildgebung im Remote-Myokard

Der diagnostische Wert neuer quantitativer CMR-Methoden bei klinischem Verdacht auf akute Myokarditis ist in den letzten Jahren in zahlreichen Studien untersucht worden. Neben methodisch bedingten Vorteilen quantitativer Verfahren konnte gezeigt werden, dass das kardiale Mapping nicht nur eine zuverlässige Myokarditisdiagnostik zulässt und zwischen akuten und chronischen Erkrankungsstadien unterscheiden kann, sondern auch weitere Einsichten in die pathophysiologischen Grundlagen ermöglicht. Nur in wenigen Studien wurde dabei der mSAX-Ansatz zur Auswertung der parametrischen Maps herangezogen; meist erfolgte die Bestimmung nach der globalen Messmethode. Weil dieser Ansatz offensichtlich entzündete Myokardareale ausweislich der STIR- und LGE-Bildgebung miterfasst, kann so die Beurteilung des tatsächlichen Mehrwerts der quantitativen Bildgebung verzerrt werden. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass insbesondere das na-

tive T1-Mapping keine Aussagen hinsichtlich der differentialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen möglichen Herzerkrankungen zulässt: So führen auch ein akuter Myokardinfarkt oder andere primäre und sekundäre Kardiomyopathien, wie etwa bei kardialer Beteiligung im Rahmen einer systemischen Amyloidose, zur Verzögerung der Longitudinalrelaxation. Im Gegensatz dazu ermöglicht die spezifischere LGE-Bildgebung durch die typische subepikardiale Lokalisation nekrotischer und fibröser Läsionen bei viral bedingter Myokarditis die Abgrenzung etwa zum ischämischen Geschehen, bei dem die irreversible Myokardschädigung in der Regel subendokardial lokalisiert ist und sich dem Versorgungsgebiet eines Koronararterienastes zuordnen lässt.

Aus diesem Grund sollte in dieser Studie die diagnostische Wertigkeit des kardialen Mappings bei ausschließlicher Messung im ausweislich der konventionellen Bildgebung normal erscheinenden Remote-Myokard beurteilt werden. Hierbei zeigte sich in der ROC-Analyse eine AUC von 0,841 für das native T1-Mapping und von 0,685 für die ECV-Bestimmung, die mit den Ergebnissen für mSAX und ConSept vergleichbar waren und nur von dem globalen Messansatz signifikant übertroffen wurden. Auch in Bezug auf das T2-Mapping zeigte sich für die Messung im Remote-Myokard eine mit den anderen Messansätzen vergleichbare diagnostische Wertigkeit mit einer AUC von 0,799; aufgrund der global gleichmäßig erhöhten T2-Zeiten bestand hier kein signifikanter Unterschied unter den verschiedenen Methoden.

Diese Ergebnisse belegen zum einen die den gesamten Ventrikel umfassende Inflammation trotz des fokalen Erscheinungsbildes in der konventionellen Bildgebung; zum anderen zeigt sich darin die Möglichkeit sowohl des nativen T1-, als auch des ECV- und T2-Mappings, zusätzliche Areale myokardialen Schadens zu detektieren.

4.3 Quantitative Bildgebung bei Patienten mit normaler Standard-CMR

In der vorliegenden Studie zeigten 9 Patienten trotz klinischem Verdacht auf akute Myokarditis keine Auffälligkeiten in der qualitativen STIR- und LGE-Bildgebung: So konnte weder ein fokales Myokardödem, noch ein umschriebenes LGE-positives Wandareal abgegrenzt werden. Auch die semiquantitativen Berechnungen der T2-Ratio zur Erfassung diffus-ödematöser Myokardinfiltration und der EGEr/AME zur Darstellung hyperämer Perfusion und gesteigerter Kapillarpermeabilität konnten nicht zwischen gesundem und krankem Myo-

kard differenzieren. Allein die quantitativen Methoden des kardialen Mappings zeigten nach dem globalen Ansatz gemessen signifikante Unterschiede zwischen der Patientensubgruppe und der Kontrollgruppe. Dies unterstützt die Daten von Ferreira et al. (2014), nach denen das native T1-Mapping im Vergleich zur STIR- und LGE-Bildgebung eine signifikant größere Ausdehnung myokardialer Läsionen detektieren kann. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass dieser Vorteil nicht nur auf das native T1-Mapping, sondern auch auf die ECV-Quantifizierung und das T2-Mapping zutreffen.

4.4 Bedeutung für die klinische Praxis

Die Integration quantitativer Bildgebung in die klinische Praxis erfordert zum einen eine hohe diagnostische Genauigkeit der Methode, zum anderen aber eine zeitsparende Bildakquisition und einfache Auswertung.

Die für das kardiale T1- und T2-Mapping entwickelten MOLLI- bzw. GraSE-Sequenzen ermöglichen die Akquisition einer SA-Schicht während eines Atemstopps in wenigen Sekunden, wodurch die Protokollzeit für die Myokarditisiagnostik kaum verlängert wird. Aufgrund der schnellen softwaregestützten Auswertung der kardialen Maps kann auch die Messung der Relaxationszeiten nach dem globalen und dem mSAX-Ansatz in weniger als einer Minute durchgeführt werden. Einzig der ConSept-Ansatz mit der Einzelmessung im interventrikulären Septum ermöglicht ein noch schnelleres Messergebnis, zeigte sich aber in der diagnostischen Wertigkeit dem globalen Ansatz signifikant unterlegen.

Wichtiger als die Schnelligkeit der Datenakquisition für die Frage nach der richtigen Messmethode ist der diagnostische Wert der unterschiedlichen Ansätze: Hier zeigte sich unter allen quantitativen Methoden der globale Messansatz mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit und war in der Auswertung der nativen T1-Relaxationszeiten dem ConSept-Ansatz signifikant und dem mSAX-Ansatz grenzwertig signifikant überlegen. Auch wenn alle Ansätze zwischen Patienten- und Kontrollgruppe unterscheiden konnten, ermöglichte erst die hohe Sensitivität und Reproduzierbarkeit des nativen T1-Mappings die Detektion von Patienten, bei denen ausweislich der konventionellen Bildgebung kein pathologischer Befund erhoben werden konnte.

Die hohe Spezifität insbesondere des ConSept-Ansatzes kann indes die magnetresonanztomografische Diagnose bestätigen und bietet möglicherweise eine einfache Messmetho-

de für die Kontrolle im weiteren Verlauf; dies muss jedoch in weiteren Studien untersucht werden. Für die Erstdiagnostik der akuten Myokarditis dagegen empfiehlt sich zur Auswertung der kardialen Relaxationszeiten und der ECV der globale Messansatz.

4.5 Limitationen der Studie

In der Bewertung der Ergebnisse dieser Studie muss berücksichtigt werden, dass der Verdacht auf Myokarditis auf den klinischen Diagnosekriterien der ESC beruhte und nicht histopathologisch mittels EMB gesichert wurde. Als invasives Verfahren ermöglicht diese Untersuchung zwar die Bestätigung der klinischen Diagnose, weist aber methodisch bedingt nur eine geringe Sensitivität auf und wird daher in der klinischen Praxis selten angewandt.

Die Ergebnisse der CMR-Parameter sind abhängig vom Untersuchungszeitpunkt im klinischen Verlauf der Erkrankung. Da in der vorliegenden Studie die diagnostische Wertigkeit verschiedener Messmethoden des kardialen Mappings im akuten Stadium untersucht wurde und die mittlere Onset-Scan-Zeit $2,9 \pm 2,2$ Tage betrug, können die Ergebnisse nicht auf ein subakutes oder chronisches Stadium übertragen werden.

Weil die Daten der Patientengruppe in dieser Studie in einem Fall-Kontroll-Ansatz mit denen gesunder Probanden verglichen wurden, sind insbesondere die Ergebnisse für die Spezifität der untersuchten Methoden möglicherweise nicht in die klinische Praxis übertragbar; hierfür müssen weitere Studien durchgeführt werden, die die Spezifität des kardialen Mappings unter verschiedenen möglichen Differentialdiagnosen der akuten Myokarditis vergleichen.

5. Zusammenfassung

Studienergebnisse zeigen die hohe Wertigkeit multiparametrischer CMR in der Myokarditisdiagnostik. Für die Verbreitung quantitativer Sequenzen in der klinischen Praxis fehlt es dennoch an Empfehlungen zur standardisierten Anwendung. Der Zweck dieser Studie war daher die Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit verschiedener Ansätze zur Auswertung der myokardialen T1-, ECV- und T2-Maps. Zur Beurteilung des tatsächlichen Mehrwerts quantitativer Sequenzen gegenüber dem konventionellen qualitativen Untersuchungsprotokoll bei Myokarditis sollte außerdem der diagnostische Wert einer Messung im magnetresonanztomografisch gesund erscheinenden Remote-Myokard evaluiert werden; dementsprechend sollte zusätzlich aufgezeigt werden, ob mittels quantitativer Bildgebung Patienten trotz normaler Standard-CMR erfasst werden können.

50 Patienten mit klinisch diagnostizierter Myokarditis und 30 gesunde Probanden wurden magnetresonanztomografisch untersucht. Das konventionelle Protokoll zur Bestimmung von T2-Ratio, EGEr/AME und LGE wurde um quantitative Sequenzen zur Kalkulation der myokardialen T1- und T2-Relaxationszeiten sowie der ECV ergänzt. Für den Methodenvergleich wurden die Relaxationszeiten im gesamten linksventrikulären Myokard (global), innerhalb der mittventrikulären SA-Schicht (mSAX), innerhalb des interventrikulären Septums (ConSept) und zusätzlich im ausweislich der konventionellen CMR gesund erscheinenden Remote-Myokard gemessen. Zum Vergleich der diagnostischen Wertigkeiten wurden ROC-Analysen durchgeführt.

Alle Messansätze (Global, mSAX, ConSept, Remote) zeigten signifikant höhere myokardiale T1- und T2-Zeiten sowie ECV-Werte der Patienten gegenüber den Kontrollprobanden ($p = < 0,05$ für alle Parameter). Unter allen Ansätzen ergab sich für den globalen Ansatz die höchste diagnostische Wertigkeit (AUC T1: 0,903; T2: 0,847; ECV: 0,731). Im direkten Vergleich war der globale Ansatz für das T1-Mapping und die ECV-Quantifizierung der Remote-Messung signifikant überlegen ($p = 0,001$ bzw. $0,02$); weiterhin zeigte sich in der Messung der T1-Zeiten für den globalen Ansatz eine signifikant höhere diagnostische Wertigkeit gegenüber ConSept ($p = 0,003$) und grenzwertig gegenüber dem mSAX-Ansatz ($p = 0,051$); keine Unterschiede ergaben sich dagegen in der Quantifizierung der T2-Relaxationszeiten.

In 9 Fällen konnten weder die Einzelparameter der konventionellen CMR, noch die kom-

binierten Lake-Louise-Kriterien zwischen dem Patienten- und dem Kontrollkollektiv unterscheiden; dagegen zeigten sich alle quantitativen Parameter signifikant erhöht (T1: $p = 0,024$, ECV: $p = 0,01$, T2: $p = 0,026$) und konnten jeweils zwischen beiden Gruppen differenzieren.

Die Ergebnisse des Methodenvergleichs zeigen die Möglichkeit der Myokarditisdiagnostik durch quantitative Parameter, wobei sich für den globalen Ansatz die höchste diagnostische Wertigkeit ergab. Durch die hohe Sensitivität ermöglicht dieser Ansatz die Diagnose selbst bei Patienten mit Normalbefund nach dem Standardprotokoll und ist daher für die Erstdiagnostik zu empfehlen. Die Unterscheidung von Patienten und Gesunden selbst durch eine Messung im normal erscheinenden Remote-Myokard belegt darüber hinaus eine global umfassende Entzündungsreaktion trotz des fokalen Erscheinungsbildes der Myokarditis in der konventionellen CMR und damit den Vorteil quantitativer Bildgebung, zusätzliche Areale myokardialen Schadens zu detektieren.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Lake-Louise-Kriterien von 2009.	11
Abb. 2: 17-Segment-Modell des linken Ventrikels nach der AHA.....	21
Abb. 3: Qualitative und semiquantitative Ödemfassung	22
Abb. 4: Korrespondierende Transversalschichten vor und nach KM-Gabe zur Berechnung von EGEr/AME	23
Abb. 5: Quantifizierung LGE-positiven Myokards.....	24
Abb. 6: Auswertung der T1- und T2-Maps	25
Abb. 7: Regionale Wandbewegungsstörungen im 17-Segment-Modell in absoluter Anzahl und Prozent (%).....	32
Abb. 8: Ödematös veränderte Herzsegmente in absoluter Anzahl und Prozent (%).....	33
Abb. 9: Herzsegmente mit LGE-Befund in absoluter Anzahl und Prozent (%).....	34
Abb. 10: Segmentmittelwerte der nativen T1-Zeiten in Millisekunden	37
Abb. 11: Segmentmittelwerte der ECV-Quantifizierung in Prozent.....	37
Abb. 12: Segmentmittelwerte der T2-Zeiten in Millisekunden	38
Abb. 13: Patientenbeispiel.....	39
Abb. 14: ROC-Kurven der Messansätze Global, mSAX und ConSept für das native T1-Mapping	40
Abb. 15: ROC-Kurven der Messansätze Global, mSAX und ConSept für die ECV-Quantifizierung	41
Abb. 16: ROC-Kurven der Messansätze Global, mSAX und ConSept für das T2-Mapping.....	42
Abb. 17: ROC-Kurven der Remote-Messung für T1-Mapping, ECV-Quantifizierung und T2-Mapping	44
Abb. 18: Patientenbeispiel mit normaler Standard-CMR.....	47

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klinische Diagnosekriterien der ESC für Myokarditis	19
Tab. 2: Klinische Patientendaten.....	28
Tab. 3: Klinische Diagnostik.....	30
Tab. 4: Ergebnisse der konventionellen CMR-Parameter	35
Tab. 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Messansätze (Global, mSAX, ConSept) für T1-Mapping, ECV und T2-Mapping.	36
Tab. 6: Testgütekriterien der getesteten Messansätze für das native T1-Mapping.....	40
Tab. 7: Testgütekriterien der getesteten Messansätze für die ECV-Berechnung.	41
Tab. 8: Testgütekriterien der unterschiedlichen Messansätze für das T2-Mapping.....	42
Tab. 9: Intraobserver-Variabilität	43
Tab. 10: Interobserver-Variabilität.....	43
Tab. 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der Remote-Messung für T1-Mapping, ECV und T2-Mapping	44
Tab. 12: Testgütekriterien der Messung im Remote-Myokard für T1-Mapping, ECV und T2-Mapping	45
Tab. 13: Ergebnisse konventioneller Parameter bei Patienten mit normaler Standard-CMR	46
Tab. 14: Ergebnisse quantitativer Parameter bei Patienten mit normaler Standard-CMR	46
Tab. 15: Diagnostische Testergebnisse des nativen T1-Mappings im Literaturvergleich	49
Tab. 16: Diagnostische Testergebnisse der ECV-Bestimmung im Literaturvergleich	51
Tab. 17: Diagnostische Testergebnisse des T2-Mappings im Literaturvergleich	53

8. Literaturverzeichnis

Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, Bock P, Dietz R, Friedrich MG, Schulz-Menger J. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1815-1822

Baeßler B, Schaarschmidt F, Dick A, Stehning C, Schnackenburg B, Michels G, Maintz D, Bunck AC. Mapping tissue inhomogeneity in acute myocarditis: a novel analytical approach to quantitative myocardial edema imaging by T2-mapping. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 115

Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006; 113: 593-595

Bland JM, Altman DG. Statistical method for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The lancet* 1986; 327: 307-310

Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, Kandolf R, Stehning C, Schnackenburg B, Adam G, Blankenberg S, Muellerleile K. 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: e003073

Burt JR, Zimmerman SL, Kamel IR, Halushka M, Bluemke DA. Myocardial T1 mapping: techniques and potential applications. *Radiographics* 2014; 34: 377-395

Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 2636-2648, 48a-48d

Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539-542

Codreanu A, Djaballah W, Angioi M, Ethevenot G, Moulin F, Felblinger J, Sadoul N, Karcher G, Aliot E, Marie PY. Detection of myocarditis by contrast-enhanced MRI in patients presenting with acute coronary syndrome but no coronary stenosis. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25: 957-964

Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, Plein S, Yu CY, Otton J, Kidambi A, McDiarmid A, Broadbent D, Higgins DM, Schnackenburg B, Foote L, Cummins C, Nagel E, Puntmann VO. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; 16: 69

D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, Di Sciascio G. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001; 85: 499-504

DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837-845

Diao KY, Yang ZG, Xu HY, Liu X, Zhang Q, Shi K, Jiang L, Xie Lj, Wen LY, Guo YK. Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016; 18: 92

Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med J Aust* 2004; 180: 110-112

Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006; 92: 316-320

Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, Friedrich MG, Robson MD, Neubauer S. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 42

Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, Holloway C, Choudhury RP, Kardos A, Robson MD, Friedrich MG, Neubauer S. 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: 13-16

Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 3158-3176

Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, McGregor C, Moon JC. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation* 2010; 122: 138-144

Friedrich MG. Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 833-839

Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1475-1487

Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998; 97: 1802-1809

Gutberlet M, Spors B, Thoma T, Bertram H, Denecke T, Felix R, Noutsias M, Schultheiss HP, Kühl U. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology* 2008; 246: 401-409

Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clinic Proc* 1989; 64: 1235-1245

Higgins CB, Herfkens R, Lipton MJ, Sievers R, Sheldon P, Kaufman L, Crooks LE. Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: alterations in magnetic relaxation times. *Am J Cardiol* 1983; 52: 184-188

Hinojar R, Foote L, Ucar EA, Jackson T, Jabbour A, Yu CY, McCrohon J, Higgins DM, Carr-White G, Mayr M, Nagel E, Puntmann VO. Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: A proposed diagnostic algorithm using CMR. *J Am Coll Cardiol Img* 2015; 8: 37-46

Kellman P, Aletras AH, Mancini C, McVeigh ER, Arai AE. T2-prepared SSFP improves diagnostic confidence in edema imaging in acute myocardial infarction compared to turbo spin echo. *Magn Reson Med* 2007; 57: 891-897

Kotanidis CP, Bazmpani MA, Haidich AB, Karvounis C, Antoniadis C, Karamitsos TD. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance in acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Img* 2018; 11: 1583-1590

Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized P. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 91

Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 779-792

Lagan J, Schmitt M, Miller CA. Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 93: 1-20

Laissy JP, Messin B, Varenne O, Iung B, Karila-Cohen D, Schouman-Claeys E, Steg PG. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest* 2002; 122: 1638-1648

Look DC, Locker DR. Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times. *Rev Sci Instrum* 1970; 41: 250-251

Luetkens JA, Doerner J, Thomas DK, Dabir D, Gieseke J, Sprinkart AM, Fimmers R, Stehning C, Homsy R, Schwab JO, Schild H, Naehle CP. Acute myocarditis: multiparametric cardiac MR imaging. *Radiology* 2014; 273: 383-392

Luetkens JA, Homsy R, Sprinkart AM, Doerner J, Dabir D, Kuetting DL, Block W, Andrié R, Stehning C, Fimmers R, Gieseke J, Thomas DK, Schild HH, Naehle CP. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 17: 154-161

Luetkens JA, Homsy R, Dabir D, Kuetting DL, Marx C, Doerner J, Schlesinger-Irsch U, Andrié R, Sprinkart AM, Schmeel FC, Stehning C, Fimmers R, Gieseke J, Naehle CP, Schild HH, Thomas DK. Comprehensive cardiac magnetic resonance for short-term follow-up in acute myocarditis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003603

Lurz P, Luecke C, Eitel I, Föhrenbach F, Frank C, Grothoff M, De Waha S, Rommel KP, Lurz JA, Klingel K, Kandolf R, Schuler G, Thiele H, Gutberlet M. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis the myoracer-trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1800-1811

Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock CT, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114: 1581-1590

Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-1816

Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med* 2004; 52: 141-146

Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, Sivananthan MU. Human myocardium: single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution - reproducibility study. *Radiology* 2006; 238: 1004-1012

Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19: 75

Mosteller RD. Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med* 1987; 317: 1098

Radunski UK, Lund GK, Stehning C, Schnackenburg B, Bohnen S, Adam G, Blankenberg S, Muellerleile K. CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 667-675

Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841–842

Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12: 71

Rieker O, Mohrs O, Oberholzer K, Kreitner KF, Thelen M. Cardiac MRI in suspected myocarditis. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2002; 174: 1530–1536

Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, Puntmann VO. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease—the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 78

Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT Jr., Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 1001–1009

Spieker M, Haberkorn S, Gastl M, Behm P, Katsianos S, Horn P, Jacoby C, Schnackenburg B, Reinecke P, Kelm M, Westenfeld R, Bönner F. Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19: 38

Sprinkart AM, Luetkens JA, Traber F, Doerner J, Gieseke J, Schnackenburg B, Schmitz G, Thomas D, Homsy R, Block W, Schild H, Naehle CP. Gradient Spin Echo (GraSE) imaging for fast myocardial T2 mapping. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 12

Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, Verhaert D, Rajagopalan S, Moore S, Simonetti OP, Raman SV. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 102-110

Verhaert D, Thavendiranathan P, Giri S, Mihai G, Rajagopalan S, Simonetti OP, Raman SV. Direct T2 quantification of myocardial edema in acute ischemic injury. *J Am Coll Cardiol Img* 2011; 4: 269-278

Vermes E, Childs H, Faris P, Friedrich MG. Predictive value of CMR criteria for LV functional improvement in patients with acute myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1140-1144

von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schüler J, Dogangüzel S, Dieringer MA, Rudolph A, Greiser A, Kellman P. Detection and monitoring of acute myocarditis applying quantitative cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e005242

Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Meinhardt G, Voehringer M, Kispert E, Deluigi CC. Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19- myocarditis. *Heart* 2008; 94: 1456-1463

9. Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. Daniel K. Thomas für die Möglichkeit einer Promotion in der kardialen Bildgebung, die mich von Beginn an begeistert hat. Ich danke ihm herzlich für sein wissenschaftliches Vorbild in der kritischen Auseinandersetzung mit dem Thema, für anregende Diskussionen über den Wert kardialer Mappings und für die Zeit zum Korrigieren dieser Arbeit.

Ein ganz besonders herzlicher Dank gilt Herrn Dr. Darius Dabir für die Betreuung meiner Promotion. An ungezählten Wochenenden, im Urlaub und sogar *bei Zustand nach Dienst* hat er sich die Zeit genommen, mich in der Befundung kardialer Magnetresonanztomografie zu unterrichten und mir beim Lösen technischer und inhaltlicher Probleme zu helfen. Durch diese außergewöhnlich enge Betreuung hat sich eine freundschaftliche Zusammenarbeit entwickelt, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke allen Mitarbeitern der FE Magnetresonanztomografie, besonders den Ärzten der AG Herzbildgebung und des Quantitative Imaging Lab Bonn (QILaB), allen voran Herrn PD Dr. Julian A. Luetkens, für die freundschaftliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe und die große Hilfe bei der statistischen Datenauswertung.

Ihnen allen danke ich von Herzen für die Freude an der Radiologie, die sie in mir geweckt haben.

Meiner Familie bin ich zutiefst dankbar für ihre Unterstützung, den ständigen Rückhalt und die liebevolle Begleitung auf meinem Weg. Ihr sei diese Arbeit gewidmet.

Von Herzen dankbar bin ich Ann-Christin für ihre Liebe und Geduld, besonders an Wochenendtagen, die ich in der Klinik verbracht habe.

Ich danke allen meinen Bonnern für ihre Freundschaft während dieser Arbeit und meines gesamten Studiums. Ganz besonders dankbar bin ich Caecilia für die große Hilfe bei der Formatierung dieser Dissertationsschrift.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Thomas Manuel Vollbrecht

Promotion und damit verbundene Veröffentlichungen

- 12/2019: Präsentation des ePosters *Multiparametric Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Acute Myocarditis: A Comparison of Different Measurement Approaches* auf dem internationalen Kongress *RSNA Annual Meeting*, 01.-06.12.2019, in Chicago, IL, USA
- 08/2019: Dabir D, Vollbrecht TM, Luetkens JA, Kuetting DL, Isaak A, Feisst A, Fimmers R, Sprinkart AM, Schild HH, Thomas D. Multiparametric Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Acute Myocarditis:

A Comparison of Different Measurement Approaches. J Cardiovasc Magn Reson 2019; 21(1): 54 (5-year IF: 5,82)

seit 02/2017:

Klinische Forschung an multiparametrischer CMR bei akuter Myokarditis im Rahmen der medizinischen Promotion, Radiologische Universitätsklinik Bonn