

Diplomarbeit

**Myokardiale T1 - Zeit bei Patienten  
mit klinischem Verdacht auf Myokarditis**  
Eine retrospektive Datenauswertung

eingereicht von

**Valentin Karl Ladenhauf**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für  
allgemeine Radiologische Diagnostik**

Unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. Gabriel Adelsmayr**

**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Michael Fuchsjäger**

Graz, August 2018

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am 17.08.2018

Valentin Karl Ladenhauf eh.

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen herzlich bedanken, die mich bei meinem Humanmedizinstudium und speziell bei der Ausarbeitung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr. med. univ. Michael Fuchsjäger bedanken, der mir die Möglichkeit gab, meine Diplomarbeit an der von ihm geleiteten Abteilung für allgemeine radiologische Diagnostik auszuführen.

Darüber hinaus gilt mein Dank Dr. med. univ. Gabriel Adelsmayr, der mir diese Arbeit ermöglicht hat und mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat kompetent und wohlwollend zur Seite stand.

Ebenfalls möchte ich mich bei Priv.-Doz.<sup>in</sup> DI. Dr.<sup>in</sup> Ursula Reiter bedanken, die maßgeblich an der Planung und an vielen entscheidenden Punkten dieser Arbeit beteiligt war.

Sehr herzlich danke ich meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Schwager für ihre kontinuierliche Unterstützung.

## **Zusammenfassung**

### **Einleitung**

Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels mit heterogener Symptomatik sowie Verlauf und konsekutiv schwieriger und häufig unspezifischer Diagnostik. Als neue kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) - Technik wurde das T1 – Mapping mit dem Parameter der nativen myokardialen T1 - Zeit entwickelt, das im Gegensatz zu herkömmlichen cMRT - Untersuchungen kein Kontrastmittel benötigt und laut Studien sensitiv und spezifisch für myokardiale Pathologien ist, jedoch nicht ausreichend validiert wurde, um klinisch angewandt zu werden. In dieser retrospektiven Datenauswertung wurden die nativen myokardialen T1 - Zeiten von 40 PatientInnen bei fraglicher Myokarditis bestimmt und mit herkömmlichen diagnostischen Mitteln verglichen.

### **Material und Methoden**

Mittels Circle ® wurde die mittlere native T1 – Zeit aus 40 kardialen MRT – Untersuchungen bestimmt und hinlänglich auftretender Korrelationen mit Blutlaborparametern (CK, CKMB, Troponin, CRP) sowie kardialen Parametern (enddiastolisches Volumen, endsystolisches Volumen, Schlagvolumen, Ejektionsfraktion) analysiert. Die Studienpopulation wurde in zwei Gruppen aufgeteilt, ausgehend vom Parameter einer radiologisch bestätigten Myokarditis. Beide Gruppen wurden anhand multipler Parameter mittels T - test (mittlere T1 – Zeit, maximale T1 – Zeit, mittlere T1 – Zeit der Segmente 7 bis 12) verglichen. Anschließend wurde versucht mittels ROC – Kurven einen Schwellenwert zu ermitteln, um pathologisches Myokard zu differenzieren.

### **Ergebnisse**

Es konnten keine Korrelationen zwischen der mittleren T1 – Zeit und den erhobenen Blutlaborparametern bzw. den kardialen Parametern nachgewiesen werden, abgesehen von einer signifikanten negativen Korrelation mit der Ejektionsfraktion (-0,332, p = 0,039).

In der Subgruppenanalyse zeigten sich nur bei der mittleren T1 – Zeit der Segmente 7 - 12 signifikante Unterschiede. Die dazugehörige ROC – Kurven Analyse ergab

bei einer AUC von 0,711 einen Schwellenwert von 1256 ms bei einer Sensitivität von 71% und Spezifität von 70%.

## **Diskussion**

Das Ausbleiben von Korrelationen der mittleren T1 – Zeit und Blutlaborparametern bzw. kardialen Parametern könnte sich durch die geringe Spezifität der Blutlaborparameter und interindividuellen Unterschieden der kardialen Morphologie erklären. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine erhöhte mittlere T1 – Zeit mit einer verminderten Ejektionsfraktion assoziiert ist.

Es konnten unerwartet keine signifikanten Unterschiede in der Subgruppenanalyse gezeigt werden (abgesehen von den mittleren T1 – Zeiten der Segmente 7 bis 12). Beim aktuellen Stand der Forschung legt dies nahe, dass das Ergebnis des radiologischen Befundes keine ausreichende Genauigkeit aufweist, um als Referenzwert zur Gruppenbildung genutzt zu werden. Es erscheint sinnvoller, als Referenzwert das Ergebnis der endomyokardialen Biopsie (als Goldstandard der Myokarditisdiagnostik) in zukünftigen Studien zu verwenden.

## **Abstract**

### **Introduction**

Myocarditis is an inflammatory disease of the heart with heterogeneous symptoms and progress, rendering diagnostics difficult and unspecific. Lately, T1 – mapping was developed as a novel cardiac magnetic resonance imaging (cMRI) parameter, which showed high sensitivity and specificity in studies and, unlike conventional cMRI studies, avoids administration of contrast agents. However, there still is not enough validation for clinical use. In this retrospective data evaluation, we compared the native myocardial T1 – Time of 40 patients with clinical suspicion of myocarditis with conventional diagnostic parameters.

### **Material and methods**

We generated native myocardial T1 – times of 40 cMRI studies and correlated them with blood parameters (CK, CKMB, Troponin and CRP) and cardiac parameters (end-systolic volume, end-diastolic volume, stroke volume, ejection fraction). Furthermore, 40 patients were divided into two groups, based on the result of the radiological report concerning myocarditis.

Multiple parameters (mean T1 – time, maximal T1 – time, mean T1 – time of segments 7 to 12) were evaluated in both groups and compared via t – test. By using ROC – curves we tried to establish a threshold to differentiate pathological myocardium.

### **Results**

There were no significant correlations between the mean T1 – time and blood parameters or cardiac parameters, except for one significant negative correlation with the ejection fraction (-0,332, p = 0,039).

Only the mean T1 – times of cardiac segments 7 to 12 were significantly different and the ensuing ROC – curve analysis (AUC = 0,711) resulted in a threshold of 1256 ms with a sensitivity of 71% and specificity of 70%.

## **Discussion**

The absence of correlations of the mean T1 – time could be due to low specificity of blood parameters and individual differences in cardiac morphology, although it could be shown that an elevated mean T1 – time is associated with a reduced ejection fraction.

Unexpectedly there were no significant differences in the two groups (except for the mean T1 – time of segments 7 to 12). Keeping recent scientific results in mind, this is likely to be an effect of low accuracy of the results of the radiological reports as differentiating factors. However, the result of endomyocardial biopsies (the gold standard of diagnosing myocarditis) could be used as a feasible differentiating factor for further studies.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Grundlagen der Myokarditis .....	1
1.1.1	Ätiologie und Inzidenz.....	1
1.1.2	Pathogenese.....	1
1.1.3	Verlaufsformen .....	2
1.1.4	Klinische Symptomatik.....	2
1.1.5	Therapie .....	2
1.2	Diagnostik der Myokarditis .....	3
1.2.1	Elektrokardiogramm (EKG).....	3
1.2.2	Echokardiographie.....	4
1.2.3	Blutlabor .....	5
1.2.4	Endomyokardiale Biopsie .....	5
1.2.5	Nuklearmedizin .....	6
1.3	Kardiale Magnetresonanztomographie .....	7
1.3.1	Ablauf einer cMRT Untersuchung bzw. Generierung der Sequenzen	8
1.3.2	Morphologie.....	8
1.3.3	Funktionsparameter.....	8
1.3.4	Kardiales Gewebe .....	8
1.3.4.1	Intrazelluläre und interstitielle Ödeme .....	9
1.3.4.2	Hyperämie.....	9
1.3.4.3	Nekrose und Fibrose.....	9
1.3.5	Lake Louise Consensus Criteria.....	10
1.4	Natives myokardiales T1 – Mapping .....	10
1.4.1	Natives myokardiales T1 - Mapping in der Myokarditisiagnostik.....	11
1.4.2	Natives myokardiales T1 - Mapping im Vergleich mit T2 – gewichteten Sequenzen und dem Late Gadolinium Enhancement des Myokards .....	12

1.4.3	Natives myokardiales T1 – Mapping in der Verlaufsdarstellung von Myokarditis.....	14
1.4.4	Extrazelluläre Volumenfraktion .....	16
1.4.5	Natives myokardiales T2 – Mapping.....	17
1.5	Perspektiven der Myokarditisdiagnostik .....	18
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>20</b>
2.1	Studienziel .....	20
2.2	Studienablauf .....	20
2.3	StudienteilnehmerInnen .....	21
2.3.1	Einschlusskriterien.....	21
2.3.2	Ausschlusskriterien.....	21
2.4	Untersuchungsmethoden .....	21
2.5	Durchführung des cMRT Myokarditis Protokolls .....	22
2.6	Datenakquisition, Postprocessing und Analyse .....	24
2.6.1	Syngo.via ® .....	24
2.6.2	Circle.cvi ® .....	24
2.6.3	Microsoft Excel ®.....	30
2.7	Statistische Auswertung.....	31
2.7.1	Korrelationsanalysen .....	31
2.7.2	Receiver Operating Characteristic Kurven – Analyse .....	31
<b>3</b>	<b>Resultate.....</b>	<b>32</b>
3.1	Deskriptive Analyse.....	32
3.1.1	PatientInnendaten.....	32
3.1.2	Kardiale Funktionsparameter.....	33
3.1.2.1	Enddiastolisches Volumen sowie kardiales Schlagvolumen .....	33
3.1.2.2	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion .....	34
3.1.3	Blutlaborparameter .....	34

3.1.3.1	Creatin - Kinase .....	36
3.1.3.2	Creatin - Kinase vom Myokardtyp .....	36
3.1.3.3	Troponin .....	37
3.1.3.4	CRP .....	37
3.2	Explorative Analyse.....	38
3.2.1	Mittlere native myokardiale T1 – Zeit.....	38
3.2.1.1	Ergebnisse der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit der Segmente 7 bis 12.....	40
3.2.1.2	PatientInnen mit durchgeführter endomyokardialer Biopsie .....	41
3.2.1.3	PatientInnen mit der Diagnose Amyloidose sowie Tako – Tsubo Kardiomyopathie.....	43
3.2.2	Korrelationsanalysen .....	43
3.2.2.1	Kardiale Funktionsparameter .....	43
3.2.2.1.1	EDV .....	44
3.2.2.1.2	ESV.....	45
3.2.2.1.3	SV.....	46
3.2.2.1.4	EF .....	47
3.2.2.2	Blutlaborparameter.....	48
3.2.2.2.1	CK.....	49
3.2.2.2.2	CKMB .....	50
3.2.2.2.3	Troponin.....	51
3.2.2.2.4	CRP .....	52
3.2.3	Receiver Operating Characteristic Kurven – Analysen .....	53
3.2.3.1	Mittlere native myokardiale T1 – Zeit vs. Ergebnis des radiologischen Befundes .....	53
3.2.3.2	Kardiales Segment mit dem höchsten nativen myokardialen T1 – Wert vs. Ergebnis des radiologischen Befundes. ....	54

3.2.3.3	Differenz aus der höchsten und niedrigsten nativen myokardialen T1 – Zeit vs. Ergebnis des radiologischen Befundes.....	55
3.2.3.4	Mittlere nativen myokardialen T1 – Zeit der Segmente 7 bis 12 vs. Ergebnis des radiologischen Befundes.....	56
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>57</b>
4.1	Studienergebnisse .....	57
4.1.1	Native myokardiale T1 – Zeit.....	57
4.1.2	Ergebnisse der PatientInnen mit durchgeführter endomyokardialer Biopsie	58
4.1.3	Ergebnisse der PatientInnen mit Amyloidose und Tako-Tsubo Kardiomyopathie.....	58
4.1.4	Korrelationsanalysen .....	59
4.1.4.1	Kardiale Funktionsparameter .....	59
4.1.4.2	Blutlaborparameter.....	59
4.2	Limitationen.....	60
4.3	Schlussfolgerungen.....	60
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>61</b>

## Glossar und Abkürzungen

<b>ACE - Hemmer</b>	Angiotensin converting enzyme – Hemmer
<b>AUC</b>	Area under the curve
<b>AV - Block</b>	Atrioventrikulärer Block
<b>BSG</b>	Blutsenkung
<b>CK</b>	Creatinkinase
<b>CKMB</b>	Creatinkinase vom Myokardtyp
<b>cMRT</b>	kardiale Magnetresonanztomographie
<b>CRP</b>	C – Reaktives Protein
<b>ECMO</b>	Extrakorporale Membranoxygenierung
<b>ECV</b>	extrazelluläre Volumenfraktion
<b>EDV</b>	enddiastolisches Volumen
<b>EF</b>	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>EGER</b>	early gadolinium enhancement ratio
<b>EMB</b>	Endomyokardiale Biopsie
<b>ESC</b>	European society of cardiology
<b>ESV</b>	endsystolisches Volumen
<b>GFR</b>	glomeruläre Filtrationsrate
<b>HASTE</b>	half fourier - aquired single shot turbo spin echo
<b>HLA</b>	humanes Leukozytenantigen - System
<b>LGE</b>	late gadolinium enhancement
<b>LLC</b>	Lake Louise criteria
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteristic
<b>ShMOLLI</b>	shortenend modified look - locker inversion recovery
<b>STIR</b>	short tau inversion recovery
<b>SV</b>	Schlagvolumen
<b>Trufi</b>	true fast imaging with steady precession

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Benutzerinterface von Circle ® zur Auswertung von nativen myokardialen T1 - Maps.....	25
<b>Abbildung 2:</b> Benutzerinterface der oberen Menüleiste.....	25
<b>Abbildung 3:</b> Setzen der Referenzpunkte im kardialen Vierkammerblick. ....	26
<b>Abbildung 4:</b> Vergrößerung des linken unteren Anteils des Benutzerinterface von Circle ® mit Markierung des Menüunterpunktes "T1 Options" in der unteren Menüleiste.....	26
<b>Abbildung 5:</b> Menüfeld T1 Options mit eingestellten Epikard bzw. Endokardoffsets. ....	27
<b>Abbildung 6:</b> Abgeschlossene Konturierung der Myokardgrenzen endokardial (rot markiert) bzw. epikardial (grün marikiert) über die respektiven Funktionsbuttons in der oberen Menüleiste.....	28
<b>Abbildung 7:</b> Fertig konturiertes Myokard mit automatischer Generierung des Bullseye als grafischen Aufarbeitung der 16 myokardialen Segmente mit den respektiven myokardialen T1 - Werten.....	29
<b>Abbildung 8:</b> In Circle ® generiertes Bullseye mit den nativen T1 - Werten der 16 kardialen Segmente gemäß der NYHA - Klassifikation. ....	29
<b>Abbildung 9:</b> Boxplot des enddiastolischen Volumens (grün) bzw. des Schlagvolumens (gelb).....	33
<b>Abbildung 10:</b> Boxplot der linksventrikulären Ejektionsfraktion.....	34
<b>Abbildung 11:</b> Balkendiagramm der Creatin-Kinase - Werte der Studienpopulation sowie dem physiologischen Grenzwert. ....	36
<b>Abbildung 12:</b> Balkendiagramm der Creatin – Kinase vom Myokardtyp – Werte der Studienpopulation sowie dem physiologischen Grenzwert.....	36
<b>Abbildung 13:</b> Balkendiagramm der kardialen Troponin – Werte der Studienpopulation sowie dem physiologischen Grenzwert.....	37
<b>Abbildung 14:</b> Balkendiagramm der C – reaktiven Protein – Werte der Studienpopulation sowie dem physiologischen Grenzwert.....	37
<b>Abbildung 15:</b> Boxplot der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit der Studienpopulation.....	38

<b>Abbildung 16:</b> Boxplots der nativen myokardialen T1 - Zeit der Befund - positiven Gruppe, sowie der Befund - negativen Gruppe. ....	39
<b>Abbildung 17:</b> Boxplots der mittleren nativen myokardialen Zeit der Segmente 7 bis 12 der Gruppe mit positivem radiologischen Myokarditisbefund und der Gruppe mit negativem radiologischen Myokarditisbefund. ....	40
<b>Abbildung 18:</b> Boxplots der nativen myokardialen T1 – Werte bei PatientInnen mit histologisch verifizierter Myokarditis sowie native myokardiale T1 – Werte bei PatientInnen mit positivem radiologischen Myokarditisbefund. ....	42
<b>Abbildung 19:</b> Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und dem EDV. ....	44
<b>Abbildung 20:</b> Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und dem ESV. ....	45
<b>Abbildung 21:</b> Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und dem SV. ....	46
<b>Abbildung 22:</b> Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und der EF. ....	47
<b>Abbildung 23:</b> Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und der CK. ....	49
<b>Abbildung 24:</b> Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und der CKMB. ....	50
<b>Abbildung 25:</b> Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und Troponin. ....	51
<b>Abbildung 26:</b> Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und dem CRP. ....	52
<b>Abbildung 27:</b> ROC – Kurve der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit im Vergleich mit dem Ergebnis des radiologischen Befundes, sowie die dazugehörigen berechneten Werte. ....	53
<b>Abbildung 28:</b> ROC – Kurve des jeweilig höchsten nativen T1 – Wertes eines kardialen Segments im Vergleich mit dem Ergebnis des radiologischen Befundes, sowie die dazugehörigen berechneten Werte. ....	54
<b>Abbildung 29:</b> ROC – Kurve der Differenz aus der höchsten und niedrigsten nativen myokardialen T1 - Zeit im Vergleich mit dem Ergebnis des radiologischen Befundes sowie die dazugehörigen berechneten Werte. ....	55

**Abbildung 30:** ROC – Kurve der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit der Segmente 7 bis 12 im Vergleich mit dem Ergebnis des radiologischen Befundes, sowie die dazugehörigen berechneten Werte. .... 56

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Bezeichnung, Geschlecht und Untersuchungsalter der Studienpopulation.....	32
<b>Tabelle 2:</b> Blutlaborwerte der Studienpopulation. ....	35
<b>Tabelle 3:</b> Mittelwert, Minimum, 1. Quartil, Median, 3. Quartil, Maximum der nativen myokardialen T1 - Zeit der Studienpopulation.....	38
<b>Tabelle 4:</b> Auflistung der Mittelwerte inkl. Standardabweichungen, Minima, 1. Quartile, Mediane, 3. Quartile sowie Maxima der nativen myokardialen T1 – Zeit der Gruppen mit einem positiven radiologischen Myokarditisbefund sowie einem negativen radiologischen Myokarditisbefund.....	39
<b>Tabelle 5:</b> Mittlere native myokardiale T1 - Zeit bei positivem radiologischen Myokarditisbefund sowie negativem radiologischen Myokarditisbefund.....	40
<b>Tabelle 6:</b> Auflistung der Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. radiologische Diagnose bezüglich einer bestehenden Myokarditis bei 10 PatientInnen mit durchgeführter endomyokardialer Biopsie .....	41
<b>Tabelle 7:</b> Mittelwerte sowie Standardabweichungen der nativen myokardialen T1 - Zeiten der PatientInnen mit durchgeführter EMB bzw. positivem sowie negativem Biopsieergebnis.....	42
<b>Tabelle 8:</b> Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit und dem EDV. ....	44
<b>Tabelle 9:</b> Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit und dem ESV.....	45
<b>Tabelle 10:</b> Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit und dem SV. ....	46
<b>Tabelle 11:</b> Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit und dem SV. ....	47
<b>Tabelle 12:</b> Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit und der CK.....	49
<b>Tabelle 13:</b> Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit und der CKMB. ....	50
<b>Tabelle 14:</b> Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit und Troponin.....	51

<b>Tabelle 15:</b> Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit und dem CRP. ....	52
---	----

# 1 Einleitung

## 1.1 Grundlagen der Myokarditis

### 1.1.1 Ätiologie und Inzidenz

Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels (Myokard) mit variabler, aber zumeist viraler Ätiologie. Die Auslöser können überblicksmäßig in drei Gruppen unterteilt werden: infektiös (am häufigsten), autoimmun und toxisch. Als Hauptvertreter der infektiösen Fraktion gelten in der europäischen und westlichen Gesellschaft virale Erreger. Hier sind Parvovirus B19, Adenoviren, Enteroviren (z.B. Coxsackie - Virus), Cytomegalie - Virus und humanes Herpesvirus 6 (1,2) anzuführen. Endemisch sind *Trypanosoma cruzi*, als Erreger der Chagas - Krankheit, speziell in Zentral und Südamerika, (3) und *Borrelia burgdorferi* (4) möglich.

Inzidenzraten für Myokarditis sind aufgrund der nicht standardmäßig durchgeführten Diagnostik schwierig zu erheben. Bei jungen Erwachsenen, die an spontanem Herztod verstarben, konnte in 2 – 42% eine Myokarditis nachgewiesen werden (5). Weiters gilt Myokarditis als einer der häufigsten Auslöser für dilatative Kardiomyopathie (6) und arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (7).

### 1.1.2 Pathogenese

Entsprechend des Auslösers bestehen verschiedene Pathomechanismen für die Entstehung einer Myokarditis. Hier sei am Beispiel eines Enterovirus der häufigste Pathomechanismus kurz zusammengefasst. Die pathogenetischen Modelle sind primär auf Tierexperimenten aufgebaut und werden als drei-phasig beschrieben (8,9). In der initialen Phase kommt es zur Aufnahme des Virus über den gastrointestinalen oder respiratorischen Trakt und zu einer primären Vermehrung in den Zellen des lymphatischen Systems sowie zu einer Verbreitung zu Organen wie dem Herzen über Virus - spezifische Rezeptoren. Virale Replikation und Entzündungsprozesse führen in dieser Phase zur Schädigung der Myozyten, im klinischen Alltag sind PatientInnen jedoch oft asymptomatisch (10). In der zweiten Phase, anschließend an die Zellschädigung durch virale Infiltration, folgt eine lokale und systemische Immunantwort über Zytokine und Immunzellen (CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten, Makrophagen). Nach der Elimination des Virus kann es über

molekulares Mimikry der Virus RNA bzw. Exposition von myozytären Strukturen zu einer Autoimmunreaktion kommen, bei der verschiedene Bestandteile der Myozyten (z.B. Sarkolemm, Myolemm, Myosinketten) zum Ziel der Immunzellen werden (10). Diese spezifische Immunreaktion kann die Kontraktilität schädigen. In der dritten Phase kann, abhängig vom Verlauf, eine Rückbildung der Entzündungsreaktion oder Persistenz mit massiver Schädigung des Myokards bis hin zum Erscheinungsbild der dilatativen Kardiomyopathie auftreten (11). Faktoren wie Intensität und Dauer der Entzündungsreaktion, Persistenz der viralen Replikation und primäre Myokardschädigung (12,13) affektieren den Verlauf. Ebenso scheint es familiäre Häufungen beim Auftreten von Myokarditis zu geben, was die Annahme einer genetischen Disposition nahelegt (9).

### **1.1.3 Verlaufsformen**

Es gibt große Unterschiede in den Verlaufsformen der Myokarditis. In den meisten Fällen zeigt Myokarditis einen milden oder asymptomatischen Verlauf, der in Ausnahmefällen zur progressiven chronischen Herzinsuffizienz führen kann. Bei fulminantem Verlauf ist als Konsequenz der plötzliche Herztod (insbesondere bei jungen Erwachsenen) möglich.

### **1.1.4 Klinische Symptomatik**

Die klinische Symptomatik ist sehr variabel und zeigt oft unspezifische Symptome wie Temperaturerhöhung, Müdigkeit, allgemeine Schwäche, Leistungsabfall, Brustschmerzen und Herzrhythmusstörungen (Tachykardie, Extrasystolen) bis hin zur akuten Herzinsuffizienz bei fulminantem Verlauf. Asymptomatische Verläufe sind möglich und auch häufig. Besonderer Wert liegt in der Anamnese, in der sich häufig ein kürzlich zuvor durchgemachter viraler Infekt ausfindig machen lässt.

### **1.1.5 Therapie**

Der klinische Verlauf und die Prognose bzw. Therapie ist mit der Ätiologie, dem Krankheitsstadium, dem initialen Myokardschaden und der Dauer bzw. Intensität der Entzündungsreaktion assoziiert (8,12,13). Bei 50% der PatientInnen mit akuter Myokarditis kommt es innerhalb von 2 - 4 Wochen zur Ausheilung. 25% entwickeln eine bleibende kardiale Einschränkung. 12-25% der erkrankten Personen

entwickeln entweder eine dilatative Kardiomyopathie (mit der Notwendigkeit einer Herztransplantation) oder versterben an den Folgen von kardialer Insuffizienz (5).

Die Therapie der Myokarditis beschränkt sich in den meisten Fällen auf eine symptomatische Therapie der linksventrikulären Dysfunktion und entspricht somit weitgehend der Therapie der Herzinsuffizienz mit u.a. ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika, Angiotensin II Rezeptorblockern, Aldosteronantagonisten und Aminoglykosiden und wird nach den Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) durchgeführt (14). Zusätzlich ist eine Einschränkung der körperlichen Aktivität vorgesehen. In schwerwiegenden Fällen kann eine Herztransplantation bzw. mechanische Kreislaufunterstützung oder Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) vorübergehend - oder um die Zeit bis zu einer Transplantation zu überbrücken - notwendig werden (15).

Kausale Ansätze wurden bis dato nur in wenigen Studien an beispielsweise Sarkoidose und Riesenzell - Myokarditis mit immunsupprimierenden Substanzen wie Kortikosteroiden und Cyclosporinen mit guten Erfolgen durchgeführt (8,16,17). Spezifisch angepasste Therapien für Viren (als größte Gruppe der Erreger) werden kontroversiell diskutiert und müssen noch in größeren multizentrischen Studien bestätigt werden (10).

## **1.2 Diagnostik der Myokarditis**

Die Diagnostik zeigt sich im Allgemeinen aufgrund der Heterogenität der Symptome als fordernd. Durch den häufig asymptomatischen Verlauf oder das Ausbleiben von spezifischen kardialen Symptomen werden die meisten Fälle von Myokarditis nicht diagnostiziert.

Bei klinischem Verdacht werden folgende Diagnostika angewandt: Elektrokardiogramm, Echokardiographie, Blutlabor, endomyokardiale Biopsie und kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT). Die cMRT wird anschließend gesondert beschrieben und besprochen.

### **1.2.1 Elektrokardiogramm (EKG)**

Pathologische EKG - Veränderungen führen häufig zur ärztlichen Konsultation bei MyokarditispatientInnen. Hierbei kann es sich um ST Strecken - Alterationen,

AV - Block, T Wellen - Veränderungen, das Auftreten von Q - Zacken sowie supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien handeln.

Einige EKG - Anomalitäten wie ventrikuläre Tachykardien oder AV - Block II./III. Grades können auf unterschiedliche Ätiologien hinweisen (z.B. Sarkoidose, Riesenzell-Myokarditis) (10). Die o.a. EKG - Veränderungen sind aber wenig spezifisch und treten nur bei weniger als 50% der PatientInnen auf (18).

### **1.2.2 Echokardiographie**

Mit der Echokardiographie ist es einerseits möglich, die kardiale Morphologie (bzw. Perikardhöhle) und Kontraktilität zu beurteilen und andererseits Parameter zu errechnen, die Aufschluss über die Funktionsfähigkeit des Herzens geben können. Für die Diagnostik ist die Zusammenschau der Morphologie bzw. Kontraktilität und der Funktionsfähigkeit des Herzens bzw. ihre Darstellung innerhalb des Krankheitsverlaufes entscheidend.

Zu den möglichen Pathologien der kardialen Morphologie bzw. der Kontraktilität, die mit der Echokardiographie (aber auch der cMRT) untersucht werden können, zählen:

- Myokardmasse
- Dicke des interatrialen Septums
- evtl. Perikardergüsse
- Dyskinesie, Akinesie, Hypokinesie (diese können regional oder global auftreten)
- Zeichen der diastolischen Dysfunktion

Als wichtigster funktioneller kardialer Parameter gilt die linksventrikuläre Auswurfraction. Sie kann bei MyokarditispatientInnen als Zeichen der Herzinsuffizienz vermindert sein (19).

Als weitere Möglichkeit besteht eine echokardiographische Analyse der myokardialen Textur. Hier zeigten Lieback et al. signifikante Grauwertveränderungen bei Myokarditis, bei jedoch geringer diagnostischer Genauigkeit (20).

Mittels Ultraschall ist auch eine Unterscheidung zwischen fulminanter und akuter Myokarditis möglich (19). Als jüngere Entwicklung ist der Gewebe Doppler mit oder ohne Kombination des M-Modes zur Untersuchung von diastolischen und

systolischen Veränderungen zu nennen (21). Durch technische Weiterentwicklung der Ultraschallgeräte sind mittlerweile auch subtilere Veränderungen wie Inflammation und konsekutive Ödeme sowie Nekrosen, die speziell in den Frühphasen der Erkrankung auftreten, detektierbar (21).

Schwierige Ultraschallbedingungen und fehlende Versiertheit der Untersucherin bzw. des Untersuchers können jedoch zu Limitationen in der Befundung führen. Viele der pathologischen Veränderungen sind wenig spezifisch für Myokarditis und können Parametern der dilatativen, hypertrophen, restriktiven und ischämischen Kardiomyopathie sowie der myokardialen Infarzierung ähneln (22). Im Weiteren kann bei PatientInnen mit milden Verläufen - oder im Anfangsstadium der Erkrankung - eine normale Echokardiographie vorliegen (22). Durch die vernachlässigbaren Kosten, die sehr gute Verfügbarkeit und der einfachen Wiederholungsmöglichkeiten bleibt die Echokardiographie jedoch ein integraler Part der nicht invasiven Myokarditisdiagnostik.

### **1.2.3 Blutlabor**

Marker für Entzündungen, wie ein Anstieg des CRP (C-Reaktives Protein) oder BSG (Blutsenkung) sind zwar oft bei Myokarditis vorhanden, aber nicht spezifisch (23). Kreatinkinase bzw. CKMB und Troponin T/I sind Marker, die bei einer Erhöhung auf Myozytolyse (Nekrose der Myokardzellen) hindeuten. Diese Parameter sind allerdings auch nicht spezifisch und müssen bei Myokarditis nicht erhöht sein (24). Neuere Ansätze inkludieren Gentranskriptionsanalysen, um Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie zu differenzieren (25), und die Evaluation der Upregulation von verschiedenen miRNA-Typen, um myokardiale Inflammation nachzuweisen (26).

### **1.2.4 Endomyokardiale Biopsie**

Die endomyokardiale Biopsie besteht aus Histopathologie, Immunhistologie und molekularbiologischen Verfahren. Sie gilt als der Goldstandard in der Myokarditisdiagnostik, hat aber mit Limitationen zu kämpfen. Aufgrund ihres invasiven Charakters kommt es in bis zu 6% der Durchführungen zu Komplikationen (in 0,1 – 0,5% schwerwiegende Komplikationen, wie Perforation oder Herzbeuteltamponade (27)). Weiters kann auf Grund von Fehlern bei der

Probengewinnung – sogenannte „Sampling Errors“ - die Sensitivität herabgesetzt sein. Hier sind z.B. der häufig fokale Charakter von Myokarditis oder lagetechnisch schwierig zu biopsierende Läsionen bzw. der häufig milde Charakter von Myokarditis als Erklärungen zu nennen (28). Als Indikationsstellung für die Durchführung einer Biopsie werden somit von Cooper et al. in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2007 bei Erwachsenen nur manifeste Herzinsuffizienz vorgeschlagen (14). Dies schließt unter anderem PatientInnen im Anfangsstadium oder mit mildem Verlauf aus.

Die Befundungskriterien der Biopsate wurden in den letzten Jahren vermehrt verändert und adaptiert, um eine höhere Präzision zu erlangen, unterliegen aber weiterhin reger Diskussion. Verschiedene immunhistochemische Marker wie Perforin - positive Zellen oder vermehrte HLA Expression, die auch bei diffusem Ausprägungen von Myokarditis Aufschlüsse geben können, stellen neue Ansätze in der Myokarditisdiagnostik dar (10).

Bei klinisch suspizierter Myokarditis kann die endomyokardiale Biopsie allerdings Informationen über die vorliegende Ätiologie liefern, die bezüglich Prognose und Therapie von großem Wert sind (29). Speziell bei Verdacht auf Riesenzell - Myokarditis oder nekrotisierender eosinophiler Myokarditis ist eine endomyokardiale Biopsie indiziert (30).

### **1.2.5 Nuklearmedizin**

Szintigrafien mit Indium – 111 - AMA (einem spezifischen Antikörper für zerstörte Myozyten) können rezente myozytäre Nekrosen aufzeigen, unabhängig vom Auslöser und Mechanismus der Zellnekrose. Mit dieser Technik kann myozytäre Nekrose zwar mit 80 - 100% Sensitivität aufgezeigt werden, allerdings nur mit unter 60% Spezifität (31,32).

Andere Tracer wie Kombinationen aus Indium – 111 - AMA und Thallium - 201 zeigen in den meisten Fällen keine höheren Sensitivitäten oder Spezifitäten, da durch die diffuse Infiltration des Myokards und die diffuse Verteilung der Zellnekrosen auch viele gesunde Myokardbezirke bestehen bleiben und es konsekutiv zu keiner suffizienten Anhäufung des Tracers kommt (31).

Gallium - 67 ist ein hervorragender Tracer für autoimmune chronisch - entzündliche Prozesse und wurde auch für die Myokarditisiagnostik eingesetzt, hat allerdings auf Grund der niedrigen Spezifität an Bedeutung verloren (21).

Limitationen dieser Techniken bestehen, abgesehen von der niedrigen Spezifität, in der Verfügbarkeit der Tracersubstanzen, der zugefügten Strahlendosis und der Dauer der Untersuchungen (21). Auf Grund dieser Limitationen werden diese Untersuchungstechniken im klinischen Alltag selten eingesetzt

### **1.3 Kardiale Magnetresonanztomographie**

Die Vorteile der kardialen Magnetresonanztomographie (cMRT) liegen in ihrem nicht - invasiven und strahlungsfreien Charakter, was eine Verlaufsdarstellung von kardialen Erkrankungen möglich macht bzw. die Untersuchung von schwangeren Patientinnen in eingeschränkter Form zulässt. Zusätzlich bietet sie Teilmodalitäten mit quantifizierbaren und morphologisch eindeutig bewertbaren Parametern und weist eine hohe Interobserver - Konsistenz auf.

Diese Parameter machen die cMRT zur wichtigsten und vielseitigsten Bildgebungsmodalität bzw. zum wichtigsten nicht invasiven Diagnostikum der Myokarditisiagnostik (33). Zusätzlich zu morphologischen und funktionellen Parametern kann mit der cMRT auch eine Aussage über quantifizierbare pathologische Veränderungen des kardialen Gewebes bei Myokarditis getroffen werden.

Allerdings muss bedacht werden, dass die cMRT nicht uneingeschränkt verfügbar ist und hohe Versiertheit in der Akquisition und Interpretation der generierten Sequenzen notwendig ist. Ebenso ist der Einsatz der cMRT bei PatientInnen mit Herzschrittmachern teilweise nicht möglich. Mangelnde Compliance bezüglich der Atemkommandos (siehe 1.3.1) bzw. etwaige Klaustrophobie der PatientInnen können die Untersuchungen schwierig bis unmöglich machen. Eine Untersuchung von schwangeren Patientinnen ist zwar generell möglich, beinhaltet allerdings einige Einschränkungen. Die Applikation von Gadolinium ist kontraindiziert und nur in dringenden Fällen sollte auf der Basis einer Risiko – Nutzen Abwägung der Einsatz einer cMRT angedacht werden. Generell fehlen noch große multizentrische Studien um die Risiken abschätzen zu können, momentane Forschungsergebnisse gehen allerdings von keiner Gefahr für den Fetus aus (34).

Das native myokardiale T1 - Mapping wird anschließend als eigenes Kapitel besprochen.

### **1.3.1 Ablauf einer cMRT Untersuchung bzw. Generierung der Sequenzen**

Die Durchführung einer cMRT bei einer PatientIn Verdacht auf Myokarditis ist im Punkt 2.4.1 detailliert beschrieben.

### **1.3.2 Morphologie**

Zu den bewertbaren morphologischen Parametern sind u.a. Veränderungen in der linksventrikulären Masse anzuführen. Bei Myokarditis kann es einerseits zu einer vorübergehenden Vergrößerung der linksventrikulären Masse kommen (35) sowie zu einer Verkleinerung selbiger, die bei unkomplizierten Verläufen in T2 - gewichteten Sequenzen mit Ödementwicklung assoziiert wird (36). Perikardergüsse, präsent in rund einem Drittel der MyokarditispatientInnen (37,38), sind zwar kein spezifischer Befund für Myokarditis, können aber die Diagnose über die Darstellung in z.B. T2 - gewichteten Sequenzen unterstützen. Sie können über das sogenannte „Chemical-Shift Artifact“ von kardialem Fettgewebe (welches in T2 - gewichteten Sequenzen ebenfalls hyperintens erscheint) differenziert werden (33).

### **1.3.3 Funktionsparameter**

Als wichtigster Parameter der kardialen Funktion gilt die linksventrikuläre Auswurffraktion. Sie ist in der cMRT mit hoher Genauigkeit und Reproduzierbarkeit als einzelner Wert und ebenso in ihrem Verlauf quantifizierbar und bewertbar. Äquivalent dazu besteht die Evaluation der rechtsventrikulären Funktion. Diverse Wandbewegungsstörungen wie Dyskinesien, Hypokinesien und Akinesien können darstellbar sein, sind jedoch in ihrer Ausprägung sehr unterschiedlich (33).

### **1.3.4 Kardiales Gewebe**

Bei Myokarditis können verschiedene kardiale Gewebsveränderungen stattfinden, die mit der cMRT darstellbar sind. Dazu zählen intrazelluläre oder interstitielle Ödeme, Hyperämie und Nekrose sowie Fibrose, als Zeichen der myokardialen Inflammation bzw. des myokardialen Zelltodes.

#### **1.3.4.1 Intrazelluläre und interstitielle Ödeme**

Als konsekutive Folge der Zellschädigung bei einer Entzündungsreaktion entsteht primär ein intrazelluläres Ödem (erhöhte Membranpermeabilität mit verstärktem Natriumeinstrom) und in späterer Folge eine interstitielles Ödem mit Zerstörung der zellulären Funktion (33). T2 - gewichtete Sequenzen mit speziellen Inversionspulsen (zur Fett - und Blut - Supprimierung) können diese Ödeme teilweise darstellen (39,40). Bei ausgedehnterem Befall oder schwächeren Entzündungsreaktion (bei z.B. mildem Verlauf) können diese Sequenzen jedoch wenig spezifisch sein (33).

#### **1.3.4.2 Hyperämie**

Als Teilfaktor der Entzündungsreaktion ist ebenso die kardiale Vasodilatation in den Entzündungsbezirken zu beobachten. Die Vasodilatation (oder Hyperämie, als Marker für die Entzündungsreaktion) kann durch die intravenöse Applikation und konsekutive Anreicherung von Gadolinium als Kontrastmittel in T1 - gewichteten Sequenzen dargestellt werden und wird mit Skelettmuskulatur referenziert. Die Kontrastmittelaufnahme (Enhancement) bei Myokarditis zeigt sich typischerweise in der „frühen Auswaschphase“ und wird dementsprechend als „*myocardial early gadolinium enhancement ratio*“ (EGER) bezeichnet und kann somit als Teilfaktor einen Hinweis auf myokardiale Entzündung liefern (41,42).

#### **1.3.4.3 Nekrose und Fibrose**

Um Nekrose und Fibrose (als Marker für irreversible Zellschädigung) darzustellen, bedient man sich dem sogenannten „*late gadolinium enhancement*“ (LGE) in T1 - gewichteten Sequenzen. Hier können sich hyperintense Regionen als Zeichen von Gadoliniumanreicherung in nekrotischen oder fibrotischen Arealen darstellen (33). Die Kontrastmittelaufnahme ist entweder als Zeichen von gestörter Membranfunktion der Myozyten mit konsekutivem intrazellulärem Gadoliniumestrom (11) oder durch das vergrößerte Interstitium bei fibrotischem Remodelling des Myokards als Hinweis auf eine abgelaufene Nekrose interpretierbar (33).

### **1.3.5 Lake Louise Consensus Criteria**

Die Diagnose der Myokarditis wird in der cMRT häufig über eine Evaluation bzw. Kombination der drei beschriebenen kardialen Gewebsveränderungen gestellt. Zusammengefasst werden diese drei Parameter als „*Lake Louise Consensus Criteria*“ bezeichnet:

- 1) Hyperintense Areale in T2 - gewichteten (T2W) Sequenzen als Zeichen des myokardialen Ödems
- 2) Erhöhte Gadolinium-Akkumulationsrate (EGER bzw. „early gadolinium enhancement ratio“) in T1 - gewichteten Sequenzen in der „early washout phase“ als Zeichen der Hyperämie
- 3) Zumindest eine fokale Gadolinium - Akkumulation in T1 - gewichteten Sequenzen („late gadolinium enhancement“ oder LGE) als Zeichen der myokardialen Nekrose oder Fibrose.

Definitionsgemäß müssen nun mindestens zwei dieser Parameter positiv sein, um die Diagnose Myokarditis stellen zu können (33). Sind mindestens zwei Parameter positiv, liegt eine Genauigkeit von 78% vor. Wenn das LGE als einzelner Parameter betrachtet wird, zeigt sich eine Genauigkeit von 68% (33).

## **1.4 Natives myokardiales T1 – Mapping**

In den letzten Jahren hat sich die Technik des nativen myokardialen T1 - Mappings als eine Methode des cMRT entwickelt, die auf Grund ihres quantitativen Charakters den Vorteil besitzt, kein Referenzmyokard zur Befundung zu benötigen (43–45) und zusätzlich keiner Kontrastmittelapplikation bedarf. Die Einsparung des Kontrastmittels ist ein wichtiges Kriterium für die Anwendbarkeit der cMRT bei Patientinnen bzw. Patienten mit Niereninsuffizienz oder Unverträglichkeit gadoliniumhaltiger Kontrastmittel. Bei PatientInnen mit hochgradiger Niereninsuffizienz ( $GFR < 30\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$  Körperoberfläche, bzw. Niereninsuffizienz Grad 4/5) ist eine Gadoliniumapplikation aufgrund des möglichen konsekutiven Auftretens einer nephrogenen systemischen Fibrose kontraindiziert (46). Bei der nephrogenen systemischen Fibrose handelt es sich um eine fibrosierende Systemerkrankung mit typischem Befall der Haut bzw. inneren Organe, die in einzelnen Fällen bis zum Tod führen kann (47). Weiters können bei

Gadoliniumapplikation Übelkeit bzw. Kopfschmerzen und in sehr seltenen Fällen allergische Reaktionen auftreten (48).

Es konnten von Piechnik et al. 2013 gezeigt werden, dass die native T1 - Zeit des Myokards nur einer kleinen Variabilität in der gesunden Bevölkerung unterliegt (49). Diese geringe Variabilität ermöglicht pathologische Veränderungen adäquat zu erkennen (49,50).

Mit Hilfe des nativem T1 - Mappings kann eine Vielzahl von pathologischen Veränderungen bewertet werden, die Hinweise auf diverse Krankheitsbilder liefern und somit zur Diagnose beitragen können. Teilweise kann neben der Diagnose auch eine Aussage über den Schweregrad und die Prognose der Erkrankung getroffen werden (44). Zur Veränderung der nativen T1 - Zeit des Myokards führen u.a. zelluläre Alterationen wie vermehrte Wassereinlagerung (z.B. als Zeichen eines Ödems), vermehrter Lipid - oder Proteingehalt oder die vermehrte Einlagerung von Eisenmolekülen (44). Daher können primär kardiale Erkrankungen wie z.B. das akute Koronarsyndrom oder myokardiale Infarzierung diagnostiziert werden (51) und ebenso systemische Erkrankungen mit kardialer Beteiligung, wie die Anderson - Fabry Erkrankung oder die Amyloidose (52).

#### **1.4.1 Natives myokardiales T1 - Mapping in der Myokarditisdiagnostik**

2013 konnten Ferreira et al. in einer Studie mit 50 PatientInnen mit akuter Myokarditis erstmals demonstrieren, dass die native myokardiale T1 - Zeit ein hervorragender Parameter ist, um Myokarditis zu diagnostizieren (43). Im Speziellen konnte auch gezeigt werden, dass natives T1 - Mapping höhere Spezifität und Sensitivität aufweist als die etablierten Parameter LGE und T2 – gewichtete Sequenzen (dark - blood T2W, bright - blood T2W) (43). Entscheidende Einflussfaktoren liegen in der Akquisition der jeweiligen Sequenzen und der Benötigung von Referenzmyokard für eine Interpretation und konsekutive Befundung.

#### **1.4.2 Natives myokardiales T1 - Mapping im Vergleich mit T2 – gewichteten Sequenzen und dem Late Gadolinium Enhancement des Myokards**

Dark - blood T2W - Sequenzen werden in vielen cMRT Myokarditis - Protokollen genutzt um Ödeme zu bewerten. Sie sind in ihrer Qualität von stabilen Herzrhythmen und einer adäquaten Fähigkeit der PatientInnen den Atemkommandos zu folgen abhängig. Bei PatientInnen mit akuter Myokarditis sind Arrhythmien (z.B. Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern) und eine eingeschränkte Atemfähigkeit allerdings häufige Symptome, die die Qualität der hierfür generierten MRT – Sequenzen negativ beeinflussen können. Zusätzlich kann es in dark-blood T2W - Sequenzen zu Signalstörungen in den baso-inferolateralen Wandabschnitten des linken Ventrikels kommen, die jedoch als Prädilektionsstellen für Myokarditis gelten (43). Darüber hinaus kann der globale myokardiale und diffuse Charakter von Myokarditis zu Fehlinterpretationen bezüglich der Ausdehnung von betroffenem Myokard führen, weshalb häufig Skelettmuskulatur als Referenz benützt wird. In seltenen Fällen kann es bei Myokarditis allerdings zu einer Beteiligung selbiger kommen und somit zu einer konsekutiven Fehlinterpretation (53).

Bright - blood T2W - Sequenzen ist mit der kürzeren Akquisitionsdauer und der größeren Stabilität bezüglich Arrhythmien zwar vorteilhaft gegenüber dark - blood T2W - Sequenzen, hat jedoch bezogen auf die Notwendigkeit von Referenzmyokard bzw. Referenzskelettmuskulatur mit den gleichen Limitationen zu kämpfen (43).

Das LGE, als Teil der Lake Louise Criteria, kann oft einen gut interpretierbaren Kontrast zwischen erkranktem und gesunden Myokard herstellen (siehe 1.3.5). Weiters kann das LGE hilfreich sein, um zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Ätiologien von myokardialen Pathologien zu differenzieren. Selbige Differenzierungsmöglichkeit basiert auf den Verteilungsmustern des betroffenen Myokards: für ischämische Myokardschädigungen sind subendokardiale Verteilungsmuster von pathologisch verändertem Myokard typisch, wohingegen mittmyokardiale bzw. subepikardiale Verteilungsmuster für nicht - ischämische Myokardschädigungen (wie Myokarditis) typisch sind. Prädilektionsstellen hierfür sind die lateralen oder inferioren Wandabschnitte des linken Ventrikels (54,55).

Bei diffusem Befall des Myokards oder globalem kardialen Ödem, ist es jedoch möglich, dass der Parameter LGE falsch negativ ist. Man benötigt, äquivalent zu T2 – gewichteten Sequenzen, gesundes Referenzmyokard zur Diagnostizierung von pathologischen Veränderungen, was die gleichen Limitationen bezüglich Veränderungen des gesamten Myokards oder der Skelettmuskulatur aufwirft wie T2 – gewichtete Sequenzen und zu falsch negativen Interpretationen führen kann (33). Weiters können fokale Myokarditisherde unterhalb des Auflösungsvermögens des LGE liegen (43). Natives myokardiales T1 - Mapping zeigt die T1 - Relaxationszeiten des Myokards für jedes Voxel als quantitative Information in Form eines Pixels in zumeist besseren Auflösungen und ist somit einerseits in der Lage minimale Myokarditisherde darzustellen. Andererseits gibt das native myokardiale T1 - Mapping als quantitativer radiologischer Biomarker Informationen über Myokardveränderungen, auch ohne visuelles Korrelat (bei z.B. globalen oder diffusen Myokarditisfällen). Somit werden auf visueller und quantitativer Ebene Informationen über das jeweilige zu befundende Myokard ohne Referenzmyokard gegeben und es wird ermöglicht diagnostische Aussagen, unabhängig vom jeweiligen Befallsmuster, zu treffen (49).

Eine der weiteren Stärken des T1 - Mappings liegt in der Fähigkeit myokardiale Ödeme sowie myokardiale Nekrose und Fibrose zu detektieren. Native myokardiale T1 - Maps werden häufig über die sogenannten ShMOLLI - Sequenzen generiert. Um sie zu generieren sind nur kurze Atempausen der Patientinnen bzw. der Patienten von Nöten. Zusätzlich sind sie weitgehend unabhängig von möglichen Arrhythmien (43) und somit sehr stabil bezüglich möglicher Symptomaten der Patientinnen bzw. Patienten.

Ferreira et al. propagierten in ihrer o.a. Studie die Möglichkeit, die in den Lake Louise Kriterien üblichen Kombination der Parameter LGE und T2W durch natives T1 - Mapping zu ersetzen. Basis dafür sind die o.a. Limitationen des LGE und T2W und die hervorragende Sensitivität bzw. Spezifität des nativen myokardialen T1 – Mappings (43). Es bleibt allerdings zu bedenken, dass multiple Erkrankungen zu einer Erhöhung der nativen myokardialen T1 - Zeit führen können und eine Erhöhung somit nur in Zusammenschau mit anderen Parametern und der klinischen Symptomatik bewertet werden sollte (43).

In einer Folgestudie an 60 PatientInnen mit Verdacht auf akute Myokarditis konnten Ferreira et al. 2014 ihre initialen Forschungsergebnisse erweitern bzw. adaptieren (55). Es konnte gezeigt werden, dass natives globales myokardiales T1 - Mapping in einigen Fällen fokale Myokarditisherde darstellen konnte, die von LGE bzw. T2W - Sequenzen nicht erkannt wurden. Zusätzlich konnte mit Hilfe des nativen T1 - Mappings gezeigt werden, dass die Ausdehnung des betroffenen Myokards oft größer war als durch LGE und T2W angenommen wurde, ohne die Zahl der falsch - positiven PatientInnen signifikant zu erhöhen.

Abschließend konnte mit nativem globalen myokardialen T1 - Mapping noch eine Differenzierung bezüglich ischämischer und nicht ischämischer Myokardschädigung getroffen werden. Äquivalent zum LGE können die entsprechenden subendokardialen bzw. mittmyokardialen oder subepikardialen Verteilungsmuster dargestellt werden - mit dem entscheidenden Vorteil, hierfür kein Kontrastmittel zu benötigen (55).

Als Schlussfolgerung wird nun die Möglichkeit propagiert, das LGE bzw. eine Gadoliniumapplikation nur bei PatientInnen durchzuführen, deren

- klinische Symptomatik eindeutig auf Myokarditis hinweist
- native T1 - Maps und T2 – gewichteten Sequenzen keine Auffälligkeiten zeigen.

Sollten im T1 - Map und in den T2 – gewichteten Sequenzen gegebenenfalls bereits pathologische Veränderungen nachweisbar sein, die kongruent mit der Diagnose Myokarditis sind, wird der positive prädiktive Wert durch eine zusätzliche Durchführung des LGEs laut Ferreira et al. nur mehr von 96% auf 97% gesteigert. Somit ist auf eine Durchführung des LGE potentiell verzichtbar und konsekutiv würde keine Applikation von Gadolinium in der cMRT Untersuchung mehr notwendig sein. Die Dauer des cMRT - Protokolls könnte somit dadurch verkürzt werden und eine kostengünstigere Untersuchung vorgenommen werden (55).

#### **1.4.3 Natives myokardiales T1 – Mapping in der Verlaufsdarstellung von Myokarditis**

Die jeweils angeführten Studien bezüglich der diagnostischen Fähigkeiten von nativem myokardialen T1 – Mapping, beziehen sich auf Ergebnisse bei PatientInnen mit akuten Verläufen von Myokarditis (43,55). Wie in Kapitel 1.1.3 beschrieben, sind

jedoch chronische Verläufe mit Progression zu einer dilatativen Kardiomyopathie und milde Verläufe mit einer Progression zur chronischen Herzinsuffizienz möglich. Eine Verlaufsdarstellung könnte wichtige Informationen bezüglich des Therapieerfolges und des Heilungsfortschrittes liefern. Weiters könnten PatientInnen mit Krankheitspersistenz herausgefiltert werden, für die eventuell noch eine endomyokardiale Biopsie zur Therapieoptimierung sinnvoll wäre (56).

Luetkens et al. untersuchten 2016 an 24 PatientInnen mit klinischen Symptomen einer akuten Myokarditis im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 45 gesunden PatientInnen, inwiefern sich die etablierten und in der aktuellen Forschung diskutierten Parameter eines cMRT Myokarditis - Protokolls (Lake Louise Criteria, ECV und native myokardiale T1 - bzw. T2 - Zeiten) in einer Verlaufsdarstellung verändern (56). Konkret wurden drei Fragestellungen bearbeitet:

- A) Zu welchen Zeitpunkten ist es am sinnvollsten eine cMRT – Untersuchung durchzuführen?
- B) Ist mit wiederholter cMRT – Durchführung eine adäquate Verlaufsdarstellung möglich bzw. sinnvoll?
- C) Welche speziellen cMRT – Parameter (z.B. Lake Louise Criteria, ECV, native myokardiale T1 - bzw. T2 - Zeit) sind für eine Verlaufsdarstellung geeignet?

Nach einer initialen cMRT – Untersuchung wurden in drei festgelegten Intervallen (2 – 3 Wochen, 4 – 8 Wochen, länger als 8 Wochen) erneute cMRT – Untersuchungen durchgeführt. Obwohl initial alle Parameter signifikante Myokardveränderungen darstellen konnten, zeigte sich bei der zweiten follow-up Untersuchung (4 – 8 Wochen) ein schneller und kontinuierlicher Rückgang aller Parameter. Des Weiteren konnten nur mehr die nativen myokardialen T1 - und T2 - Zeiten signifikante Unterschiede im Myokard zwischen gesunden und kranken PatientInnen darstellen. Bei der dritten follow-up Untersuchung (länger als 8 Wochen) konnte nur mehr die native myokardiale T2 - Zeit signifikante Myokardveränderungen als Hinweis auf eine persistierende Entzündungsreaktion darstellen.

Die Conclusio der Studie ergab:

- A) Eine cMRT – Untersuchung sollte so früh wie möglich bei klinischem Verdacht auf Myokarditis durchgeführt werden, da die entzündlich bedingten pathologischen Myokardveränderungen speziell in der Frühphase mit diversen cMRT – Parameter darstellbar und im Verlauf der Krankheit stark rückläufig sind.
- B) Eine Verlaufsdarstellung ist mit einer cMRT – Untersuchung möglich und speziell nützlich um PatientInnen herauszufiltern, die eine endomyokardiale Biopsie benötigen um ihre Therapie adäquater zu gestalten.
- C) Das LGE ist als alleiniger Verlaufsparmter nicht zuverlässig, da es nicht zwischen Nekrose (als Hinweis einer aktiven Entzündungsreaktion) und Fibrose (als Hinweis einer abgelaufenen Entzündungsreaktion) differenzieren kann (siehe 1.3.5) und somit nur eine Aussage über das Ausmaß der myokardialen Schädigung treffen kann (57–59). LGE in Kombination mit nativem myokardialen T1 - und T2 - Mapping (als Marker für Myokardödematisierung als Hinweis auf aktive Entzündung) kann jedoch zwischen aktiver und abgeklungener Myokardschädigung differenzieren. Am aussagekräftigsten bezüglich der Verlaufsdarstellung scheint der Parameter der nativen myokardialen T2 – Zeit zu sein (56).

#### 1.4.4 Extrazelluläre Volumenfraktion

Eine Analyse von nativen myokardialen T1 - Maps und myokardialen T1 – Maps nach Kontrastmittelapplikation ermöglicht die Berechnung der sogenannten Extrazellulären Volumenfraktion (ECV) laut folgender beschriebener Formel (60) :

$$ECV = (1 - \text{Hämatokrit}) \frac{\frac{1}{T1 \text{ post Kontrast}} - \frac{1}{T1 \text{ prä Kontrast}}}{\frac{1}{T1 \text{ Blut post Kontrast}} - \frac{1}{T1 \text{ Blut prä Kontrast}}}$$

„T1 post Kontrast“ entspricht den T1 – Werten des Myokards nach Gadolinium Applikation. „T1 prä Kontrast“ entspricht den T1 – Werten des Myokards vor Gadolinium Applikation bzw. den nativen Werten des Myokards. „T1 Blut post Kontrast“ entspricht den T1 – Werten des Bluts nach Gadolinium Applikation. „T1 Blut prä Kontrast“ entspricht den T1 – Werten des Bluts vor Gadolinium Applikation. Die ECV beschreibt als quantitativer Parameter das Verteilungsverhältnis von zellulären zur extrazellulären interstitiellen Masse des linken Ventrikels. Sie ist besonders hilfreich um eine Erhöhung der Masse der Extrazellulärmatrix durch z.B.

erhöhte Fibroblastentätigkeit und konsekutiver Fibrose bzw. myokardiale Ödematisierung im linken Ventrikel zu beurteilen. Wichtige Anwendungsfelder finden sich speziell in der Diagnostik der Herzinsuffizienz (als potentielles Endstadium einer Myokarditis), in der eine quantitative Analyse des Myokardremodellings von hoher Bedeutung ist. Als quantitativer Parameter ergeben sich wiederum eindeutige Vorteile gegenüber dem LGE als primär visueller Parameter (z.B. Referenzmyokard, diffuses Verteilungsmuster, siehe 1.4.2) (60). Die genauen quantitativen Zusammenhänge von erhöhtem ECV und myokardialer Dysfunktion sind noch nicht ins Detail geklärt, der Parameter ECV zeigt aber hohes Potential in der quantitativen Analyse der myokardialen Fibrose als Endstadium diverser kardialer Erkrankungen (z.B. Myokarditis) oder eines myokardialen Ödems (44).

#### **1.4.5 Natives myokardiales T2 – Mapping**

Äquivalent zum nativen myokardialen T1 – Mapping, hat sich in den letzten Jahren das native myokardiale T2 – Mapping entwickelt. Thavendiranathan et al. konnten 2012 zeigen, dass natives myokardiales T2 – Mapping bei PatientInnen mit Tako Tsubo Kardiomyopathie und akuter Myokarditis eine Möglichkeit darstellt um pathologische Myokardveränderungen (primär Myokardödematisierung als diagnostisches Target) darzustellen. Weiters konnte gezeigt werden, dass Myokardläsionen größere Ausdehnung haben als in T2 – gewichteten Sequenzen angenommen wird (61). Vorteile des nativen myokardialen T2 – Mappings sind äquivalent zum nativen myokardialen T1 – Mapping (quantitativer Parameter, kein Referenzmyokard notwendig, unterschiedliche Akquisition der Sequenzen, siehe 1.4.2 zu bewerten (61).

Radunski et al. verglichen 2017 den etablierten cMRT Parameter LGE mit nativem myokardialen T1 - und T2 - Mapping und der ECV (62). Es konnte gezeigt werden, dass alle drei Parameter fokale LGE Läsionen ebenfalls mit hoher diagnostischer Genauigkeit darstellen können. Weiters wurden speziell von nativem myokardialen T1 - Mapping und der ECV vermehrte Myokardveränderungen in Arealen dargestellt, die in LGE Sequenzen negativ waren (62). Obwohl es ebenso Veränderungen in den entsprechenden nativen myokardialen T2 - Werten gab, waren diese nicht signifikant. Dies könnte an der Definition der Schwellenwerte

liegen, die im Verhältnis zu anderen Studien (61) höher gesetzt wurden. Weitere hypothetische Gründe hierfür inkludieren vermehrte Artefakthäufigkeiten in nativen myokardialen T2 - Maps bzw. pathologische Myokardveränderungen in vermeintlich gesunden Arealen wie z.B. Myokardfibrose, die mit nativen myokardialen T2 - Maps schlechter dargestellt werden kann als Myokardödematisierung (62).

Lurz et al. verglichen 2016 die Ergebnisse von nativem myokardialen T1 - und T2 - Mapping mit den Ergebnissen von endomyokardialen Biopsien (als Goldstandard der Myokarditisdiagnostik) an Hand der Daten von 61 PatientInnen mit akuter Symptomatik und 68 PatientInnen mit chronischer Symptomatik (insgesamt 129 PatientInnen), was der bis dato größten Vergleichsstudie in der Myokarditisdiagnostik mit cMRT entspricht (63). Weiters wurde untersucht, ob es zu Differenzen in der cMRT - Ergebnissen zwischen 1,5T und 3T Tomographen kommt. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die diagnostischen Genauigkeiten des nativen myokardialen T1 - (81%) und T2 - (80%) Mapping bzw. der ECV (75%) bei PatientInnen mit akuter Symptomatik wesentlich höher sind als bei Parametern der Lake Louise Criteria (59%). Bei PatientInnen mit chronischer Symptomatik konnte nur mit nativem myokardialen T2 - Mapping zwischen PatientInnen mit Myokarditis und PatientInnen ohne Myokarditis unterschieden werden (63). Leider beschränken sich diese Ergebnisse auf Grund von technischen Problemen bei den nativen myokardialen T2 – Maps auf 1,5T Untersuchungen. Abschließend konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den restlichen Ergebnissen der 1,5T und 3T Untersuchungen gezeigt werden, was die Annahme nahe legt, dass eine Veränderung der Feldstärke von 1,5T auf 3T keine Unterschiede in den Ergebnissen bewirkt (63).

## **1.5 Perspektiven der Myokarditisdiagnostik**

In einer 2018 veröffentlichten Übersichtsarbeit über natives myokardiales T1 - bzw. T2 - Mapping und die Lake Louise Kriterien (LLC) von Puntmann et al. (64) wurde ein Übergang von den standardmäßig angewandten LLC als nicht – invasive Myokarditisdiagnostik zur alleinigen Anwendung von nativem myokardialen T1 - sowie T2 - Mapping vorgeschlagen.

Zentrale Argumente dieses potentiellen Paradigmenwechsels sind in Konkordanz zu Ferreira et al. (55) die simplere und kürzere Durchführung der cMRT –

Untersuchung im Verhältnis zu den kontrastmittelverstärkten Sequenzen, die für die LLC benötigt werden. Konsekutiv ist somit ein breiteres PatientInnenkollektiv (primär keine Notwendigkeit von Kontrastmittel, siehe 1.4.5) untersuchbar, wodurch eine vereinfachte Möglichkeit der Wiederholung der cMRT - Untersuchung und somit Verlaufskontrolle möglich ist. Hierdurch ist wiederum die Bewertung eines Therapieerfolges bzw. Ausbleiben eines selbigen in einer äußerst heterogenen Erkrankung über quantifizierbare Parameter möglich und kann somit wesentlich zur PatientInnenbehandlung beitragen. Zusätzlich werden in (in 2.5 ausführlich behandelt) einem standardmäßigen cMRT – Protokoll zur Abklärung einer fraglichen Myokarditis die kontrastmittelverstärkten Sequenzen oftmals als letzte Teilpunkte durchgeführt. Bei langer Untersuchungsdauer sowie repetitiv durchzuführenden Atemkommandos ist somit häufig die Compliance der PatientInnen gegen Ende der Untersuchung hin herabgesetzt, was zu eingeschränkter Bildqualität der kontrastmittelverstärkten Sequenzen als mitunter primären diagnostischen Targets führen kann und somit oftmals die Befundung erschwert und keine konklusive Aussage zulässt (64).

Weiters weist, laut Puntmann et al., der aktuelle Stand der Forschung eindeutig darauf hin, dass natives myokardiales T1 - und T2 - Mapping bezüglich der Darstellung und ebenso Quantifizierung von myokardialer Inflammation den in den LLC propagierten Parametern (siehe 1.3.5 sowie 1.4.2) überlegen ist und eine hervorragende Übereinstimmung mit histologischen Aufarbeitungen von myokardialen Gewebe zeigt (dem Goldstandard der Myokarditisdiagnostik, siehe 1.2.4) (64,65).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienziel**

Als Goldstandard der Myokarditisdiagnostik gilt die endomyokardiale Biopsie, wobei sich die kardiale Magnetresonanztomographie in den letzten Jahren als Alternativ- bzw. Additivverfahren entwickelt hat. Als Teilmodalität der cMRT ist das T1 - Mapping eine Methode mit hohem Potential in der Myokarditisdiagnostik. Mittels T1 – Mapping, können die für Myokarditis typischen Veränderungen (siehe 1.4) dargestellt und quantifiziert werden. Neuere Studien (43, 55) deuten darauf hin, dass T1 - Mapping zukünftig zur primären, nicht invasiven Myokarditis - Diagnostik werden könnte. Die Diagnostik bei PatientInnen mit Myokarditis gestaltet sich aufgrund der heterogenen Symptome und Verläufe oft als schwierig (siehe 1.1.4 sowie 1.2).

Ziel dieser retrospektiven Datenauswertung ist es anhand einer Stichprobe von 40 PatientInnen, welche mit klinischem Verdacht auf Myokarditis zu einer cMRT – Untersuchung an die Univ. Klinik für allgemeine Radiologische Diagnostik Graz zugewiesen wurden, die native myokardiale T1 - Zeit aus den cMRT Daten auszuwerten und die diagnostische Stärke von T1 - Mapping zu verifizieren. Zusätzlich wird der Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der cMRT – Untersuchung und einer endomyokardialen Biopsie (falls durchgeführt) und rezenter laborchemischer Entzündungsparameter und Herzfermente betrachtet.

In weiterer Folge soll eine mögliche Korrelation der nativen myokardialen T1 - Zeit mit herkömmlichen diagnostischen Tools der cMRT wie Late Gadolinium Enhancement (LGE) des Myokards, kardialen Funktionsparametern bzw. Morphologie nachgewiesen werden. Abschließend soll anhand des Ergebnisses des radiologischen Befundes bezüglich einer bestehenden Myokarditis mittels ROC – Analyse ein möglicher Schwellenwert für die native myokardiale T1 - Zeit ermittelt werden um pathologisch verändertes Myokard von gesundem Myokard differenzieren zu können.

### **2.2 Studienablauf**

Nach Prüfung der Studie durch die Ethikkommission (EK-Nummer: 29-061 ex 16/17) der Medizinischen Universität Graz und konsekutiver Freigabe wurden die

benötigten Labordaten und Radiologischen Befunde aus openMedocs exportiert und in eine mit Microsoft Excel® (66) erstellte Tabelle pseudonymisiert eingetragen. Weiters wurden die dazugehörigen cMRT – Daten aus Syngo.via® (67) im Kardio - MRT Postprocessing Programm circle.cvi® (68) eingespielt, dort bearbeitet und anschließend qualitativ und quantitativ analysiert. Abschließend wurden die mit Circle® (68) generierten Daten in eine pseudonymisierte Microsoft Excel® (66) Tabelle eingetragen.

## **2.3 StudienteilnehmerInnen**

### **2.3.1 Einschlusskriterien**

In die Studie wurden 40 PatientInnen mit einem Mindestalter von 18 Jahren und durchgeführtem Myokarditis – cMRT Protokoll bei klinischem Verdacht auf Myokarditis sowie Blutlaboranalyse bezüglich Hämatokrit, Entzündungsparametern und Herzfermenten eingeschlossen.

### **2.3.2 Ausschlusskriterien**

Initial wurden von einer cMRT – Untersuchung PatientInnen mit MRT – inkompatiblem Herzschrittmacher, metallischen Implantaten sowie metallischen Fremdkörpern sowie unzureichender Nierenfunktion oder Platzangst ausgeschlossen. Weiters wurden aus der Studie PatientInnen mit unvollständig durchgeführter bzw. abgebrochener cMRT Untersuchung beziehungsweise Patientinnen und Patienten mit cMRT Untersuchungen ohne T1 – Mapping ausgeschlossen.

## **2.4 Untersuchungsmethoden**

Bei PatientInnen mit klinischem Verdacht auf Myokarditis werden eine Vielzahl von Untersuchungen durchgeführt und auch als Verlaufsp Parameter wiederholt. Beginnend mit einer gründlichen körperlichen Untersuchung sowie ausführlicher Anamnese werden in weiterer Folge Blutlaboruntersuchungen (z.B. Entzündungsparameter, Herzfermente) sowie eine EKG - Untersuchung durchgeführt. Als bildgebende Modalitäten können üblicherweise primär eine Ultraschalluntersuchung und im weiteren Verlauf eine cMRT – Untersuchung zum

Einsatz kommen. Um eine fragliche Ätiologie zu klären kann eine endomyokardiale Biopsie nachgereiht werden.

Stärken, Limitationen und Nebenwirkungsspektren werden in den Kapiteln 1.2 und 1.3 ausführlich diskutiert.

Anschließend folgt die detaillierte Beschreibung über die Durchführung eines typischen Myokarditis cMRT – Protokolls an der Abteilung für allgemeine Radiologische Diagnostik des Medizinischen Universitätsklinikums Graz. Entsprechend diesem cMRT – Protokoll wurden die Studiendaten generiert.

## **2.5 Durchführung des cMRT Myokarditis Protokolls**

Zu Beginn der komplexen Untersuchung steht die Vorbereitung der PatientIn. Hier werden nochmals die Untersuchung erklärt, mögliche Kontraindikationen geprüft und die MRT - Einwilligung sowie Aufklärung durchgesehen. Die PatientIn sollte mit einem adäquat liegenden Venenzugang ausgestattet sein, entweder peripher oder zentral, der an den Gadoliniumdispenser angeschlossen und nochmals mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und somit auf Durchgängigkeit geprüft wird. Weiters werden MRT - taugliche EKG – Elektroden, ein peripherer Pulsmesser sowie die MRT – Spulen adäquat über dem Thorax positioniert. Abschließend wird der Notfallknopf an die PatientIn ausgehändigt um bei etwaiger unvorhergesehener Komplikation die Untersuchung sofort unterbrechen zu können. Um mit der PatientIn in Verbindung treten zu können, um diverse Atemkommandos anzuleiten und durchzuführen, ist die UntersucherIn permanent über eine Gegensprechanlage mit der PatientIn verbunden.

Die eigentliche cMRT – Untersuchung beginnt mit einer Localizer - Sequenz um das Shim Volumen in den axialen, koronalen und sagittalen Schichten anhand der individuell unterschiedlichen anatomischen Lage der Aorta ascendens sowie des Apex cordis zu adaptieren. Hier werden ebenso die Bildebenen für die sogenannten kardialen zwei, drei und vier Kammerblicke definiert. Anschließend wird in koronalen und axialen Schichten eine HASTE - (**H**alf **f**ourier-**A**cquired **S**ingle shot **T**urbo spin **E**cho) Sequenz durchgeführt um der befundenden RadiologIn eine überblicksmäßige morphologische Untersuchung des Thoraxraumes zu ermöglichen. Darauf folgen zwei TRUFI - (**T**True **F**ast **I**magining **W**ith **S**teady **P**recession) CINE – Sequenzen in Orientierung der langen und kurzen kardialen

Achse zur Beurteilung der kardialen Kontraktion. Da speziell der Ödemnachweis einer der zentralen Punkte der Myokarditisbefundung im cMRT darstellt, werden zwei Sequenzen hierfür durchgeführt: eine sogenannte Darkblood STIR (**S**hort **T**au **I**nversion **R**ecovery) – Sequenz, die sehr ödemsensitiv ist, jedoch in ihrer Qualität stark von der Compliance der Atemkommandos der PatientIn abhängig ist und eine T2tse – Sequenz in der kardialen kurzen Achse, die weniger atemabhängig ist.

Nun folgt die Generierung der nativen myokardialen T1 – Maps. Sie werden typischerweise in drei kardialen Schichten durchgeführt, um ausgehend von der Konvention der NYHA 16 myokardiale Segmente abzugrenzen (69). Normalerweise werden die nativen myokardialen T1 – Maps in der kardialen Diastole generiert und ausgewertet. Bei sehr schmalem Myokard, was bei jungen Frauen gehäuft auftreten kann, kann es jedoch notwendig sein, die nativen myokardialen T1 – Maps in der kardialen Systole durchzuführen, da sonst eine Auswertung bei zu geringer Myokarddicke nicht möglich ist. In der Analyse der nativen T1 – Maps gilt es in diesem Fall zu bedenken, dass physiologischerweise die Myokardperfusion in der Diastole geschieht und sich durch den prozentuell höheren Anteil von Blutbestandteilen im Myokard höhere T1 – Werte ergeben bzw. konsekutiverweise in der Systole niedrigere T1 - Werte.

Anschließend an die nativen myokardialen T1 – Maps werden die nativen myokardialen T2 - Maps generiert. Adaptiert an das Körpergewicht der PatientIn wird nun Kontrastmittel appliziert und die Ruheperfusion des Myokards bewertet. Um das Late Enhancement als weiteren zentralen Punkt bewerten zu können müssen allerdings mindestens fünf Minuten vergehen um sogenannte „*wash in – wash out*“ Artefakte zu verhindern. Diese Zeit wird genutzt, um über eine Phasenkontrastmessung den Aortenfluss zu berechnen und mit dem Ausflussvolumens des linken Ventrikels zu vergleichen.

Abschließend werden nun in T1 – gewichteten Sequenzen ein mögliches Late Gadolinium Enhancement des Myokards in der kardialen langen Achse dargestellt und die myokardialen post – Kontrast T1 – Maps erstellt, aus denen die extrazelluläre Volumenfraktion berechnet wird (siehe 1.4.4).

## **2.6 Datenakquisition, Postprocessing und Analyse**

### **2.6.1 Syngo.via ®**

Syngo.via ® (67) ist eine Bildgebungssoftware von Siemens Healthineers, die diverse Möglichkeiten der Befundung und erweiterten Darstellung von 2D, 3D sowie 4D Bilddaten bietet. Nach initialem Aufrufen der PatientInnen aus der in Syngo.via ® (67) gespeicherten Datenbank wurden pro PatientIn bestimmte Sequenzen für das weitere Postprocessing in Circle ® (68) herangezogen. Hierbei handelte es sich aus einer komplett durchgeführten cMRT - Untersuchung jeweils um die drei generierten nativen T1 – Maps in der kardialen kurzen Achse sowie einer Sequenz eines kardialen 4 Kammerblickes mit Abbildung des Apex cordis sowie den Insertionspunkten der Mitralklappe (als Sequenz der respektiven Bezugspunkte, die in weiterer Folge für die Verarbeitung der T1 – Maps in Circle ® (68) notwendig sind).

Nach Durchsicht und Prüfung auf adäquate Qualität bzw. Vollständigkeit der Sequenzen wurden die Daten auf Circle ® (68) exportiert und dort weiterverarbeitet.

### **2.6.2 Circle.cvi ®**

In Circle ® (68), einem semiautomatischen Postprocessingprogramm für cMRT – Daten, wurde schließlich die Auswertung der quantitativen T1 – Maps und die Generierung der T1 – Werte der 16 NYHA – Segmente vorgenommen.

Zu Beginn wurden die in Syngo.via ® (67) ausgewählten Sequenzen in Circle ® (68) geladen und nochmals auf Vollständigkeit, Qualität und somit Verwertbarkeit überprüft. Nun folgte das Postprocessing. Hierfür wurde initial die Menüfunktion T1 gewählt, das Menüauswahlfeld „Map Analysis“ gewählt und die respektiven Sequenzen (drei native T1 – Maps in der kardialen kurzen Achse, ein kardialer 4 Kammerblick mit Abbildung des Apex cordis sowie den Insertionspunkten der Mitralklappe) in die vorgesehenen Felder geladen.



Abbildung 1: Benutzerinterface von Circle<sup>®</sup> zur Auswertung von nativen myokardialen T1 - Maps. Der rechte obere Pfeil markiert die initial gewählten bzw. geladenen Sequenzen. Der rechte untere Pfeil markiert den kardialen 4 Kammerblick, der als Referenz gewählt wird. Der Linke Pfeil markiert das Menüfeld „T1“. Der obere Pfeil markiert die obere Menüleiste „Map Analysis“, die in Abbildung 2 jedoch noch vergrößert dargestellt wird. Der untere Pfeil markiert das Feld „T1 Options“ in der unteren Menüleiste, der in Abbildung 4 noch vergrößert dargestellt wird.

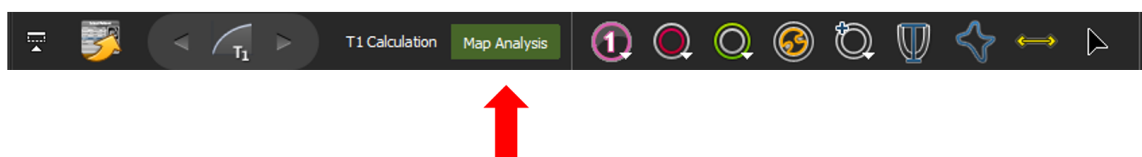


Abbildung 2: Benutzerinterface der oberen Menüleiste. Der rote Pfeil markiert in der oberen Menüleiste das Feld „Map Analysis“, welcher ausgewählt sein muss um die nativen T1 – Maps zu bearbeiten.

Nun werden die Referenzpunkte im kardialen Vierkammerblick gewählt (Apex cordis bzw. Insertionspunkte der Mitralklappe).

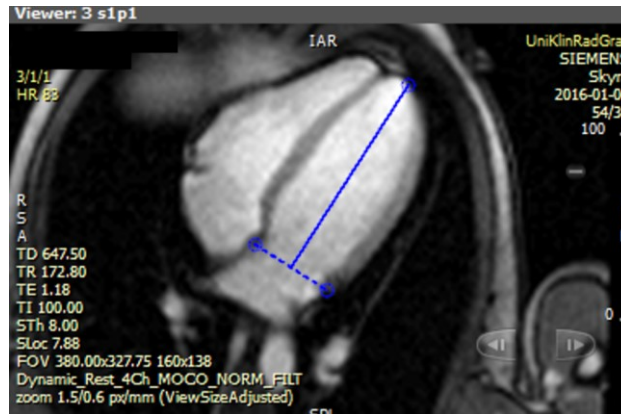


Abbildung 3: Setzen der Referenzpunkte im kardialen Vierkammerblick.

Weiters wurden als zusätzliche Parameter die sogenannten Epikard bzw. Endokard Offsets auf 40% eingestellt. Hierfür muss der Menüunterpunkt „**T1 Options**“ in der unteren Menüleiste gewählt werden und die Parameter **Epi Offset** bzw. **Endo Offset** respektive auf 40% gewählt werden.

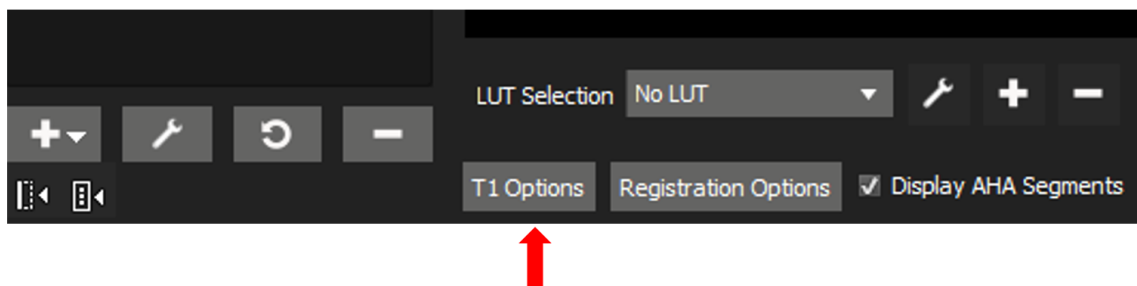


Abbildung 4: Vergrößerung des linken unteren Anteils des Benutzerinterface von Circle © mit Markierung des Menüunterpunktes "**T1 Options**" in der unteren Menüleiste.

Hierdurch wird das ausgewertete Myokardvolumen ausgehend von den manuell eingezeichneten Myokardgrenzen nochmalig um 40% minimiert, wodurch die T1 – Werte jedoch den realeren myokardialen Werten entsprechen. Speziell an der Grenze zwischen Endokard und Ventrikel (bzw. an der Grenze zwischen Perikard und perikardialem Fettgewebe) kann es zu fälschlicher Erhöhung der T1 – Werte durch Inklusion von Blutbestandteilen mit höheren nativen T1 - Werten kommen, was in den zentraleren myokardialen Bezirken jedoch einen zu vernachlässigenden Effekt darstellt.

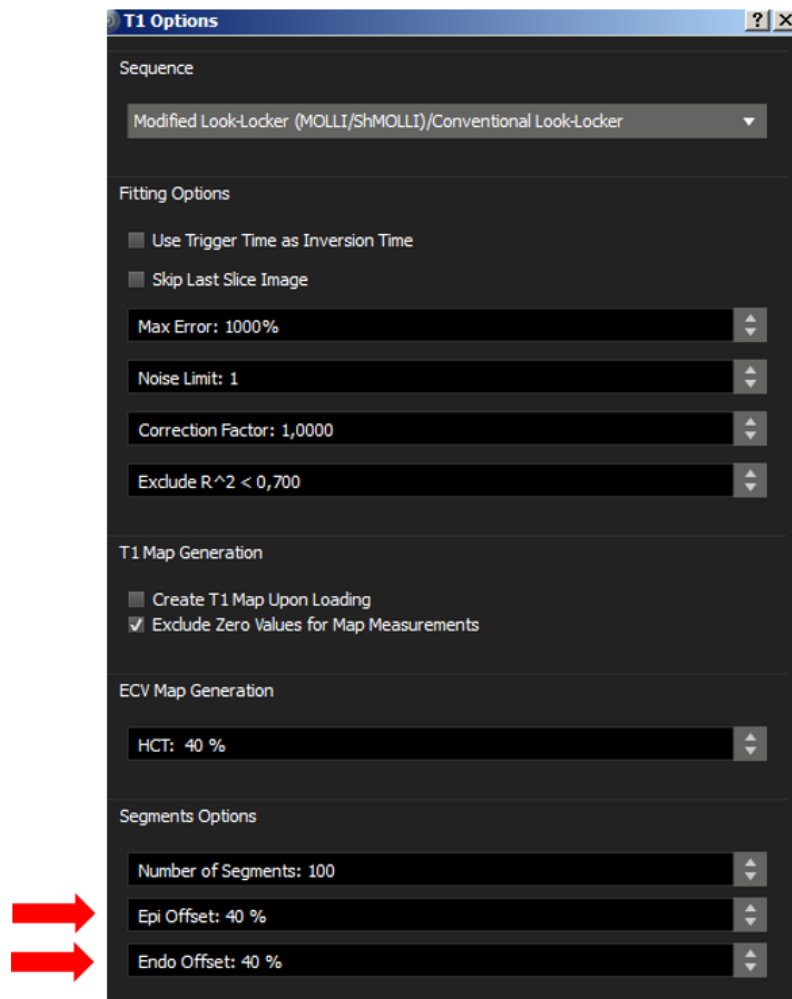


Abbildung 5: Menüfeld T1 Options mit eingestellten Epikard bzw. Endokard Offsets.

Bei der Konturierung des Myokards musste prinzipiell der Verlauf des Endokards sowie des Perikards konturiert werden, mit besonderem Augenmerk auf exakte Linienführung bzw. Exkludierung der Papillarmuskeln, eventuelle Biopsienarben sowie Myokardbezirke, die von Artefakten beeinflusst wurden.

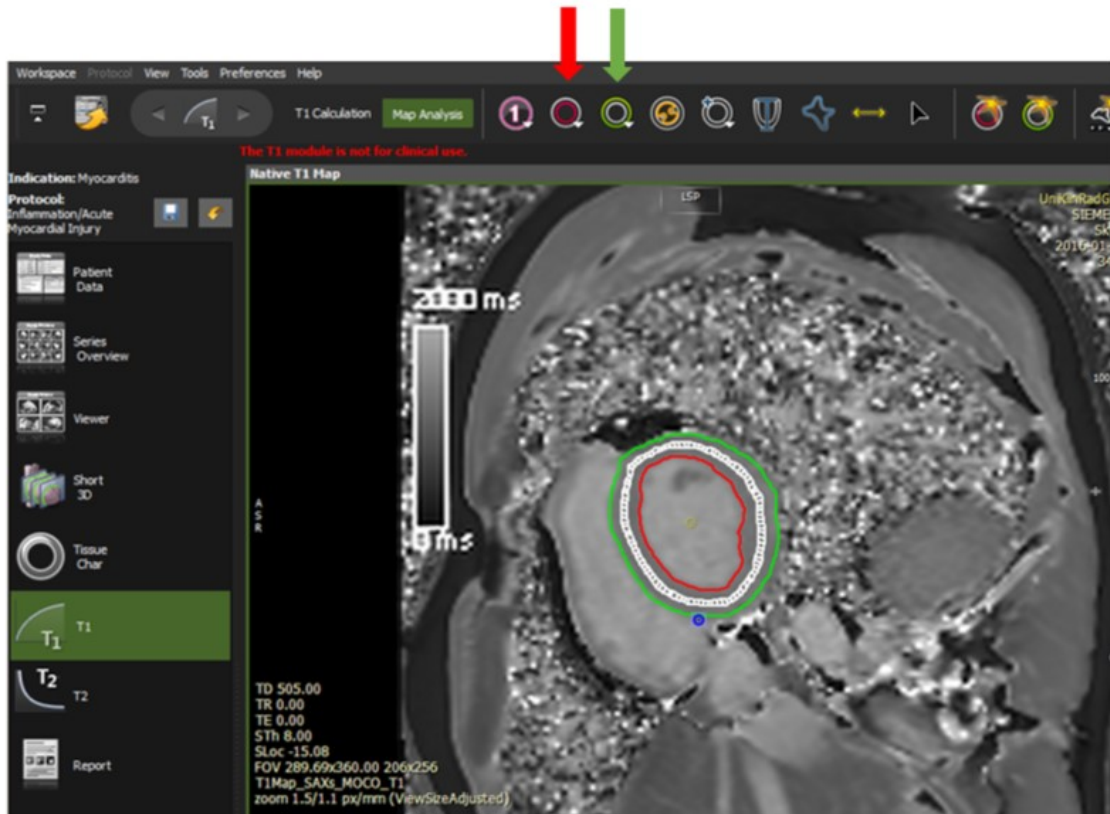


Abbildung 6: Abgeschlossene Konturierung der Myokardgrenzen endokardial (rot markiert) bzw. epikardial (grün markiert) über die respektiven Funktionsbuttons in der oberen Menüleiste.

Dieser Konturierungsvorgang wurde in allen drei Schnittebenen der nativen T1 – Maps wiederholt, woraufhin von Circle ® (68) automatisch das sogenannte „Bullseye“ mit den entsprechenden T1 – Werten bezogen auf die 16 kardialen Segmente gemäß der NYHA – Klassifikation (69) als Bilddatei generiert wird.

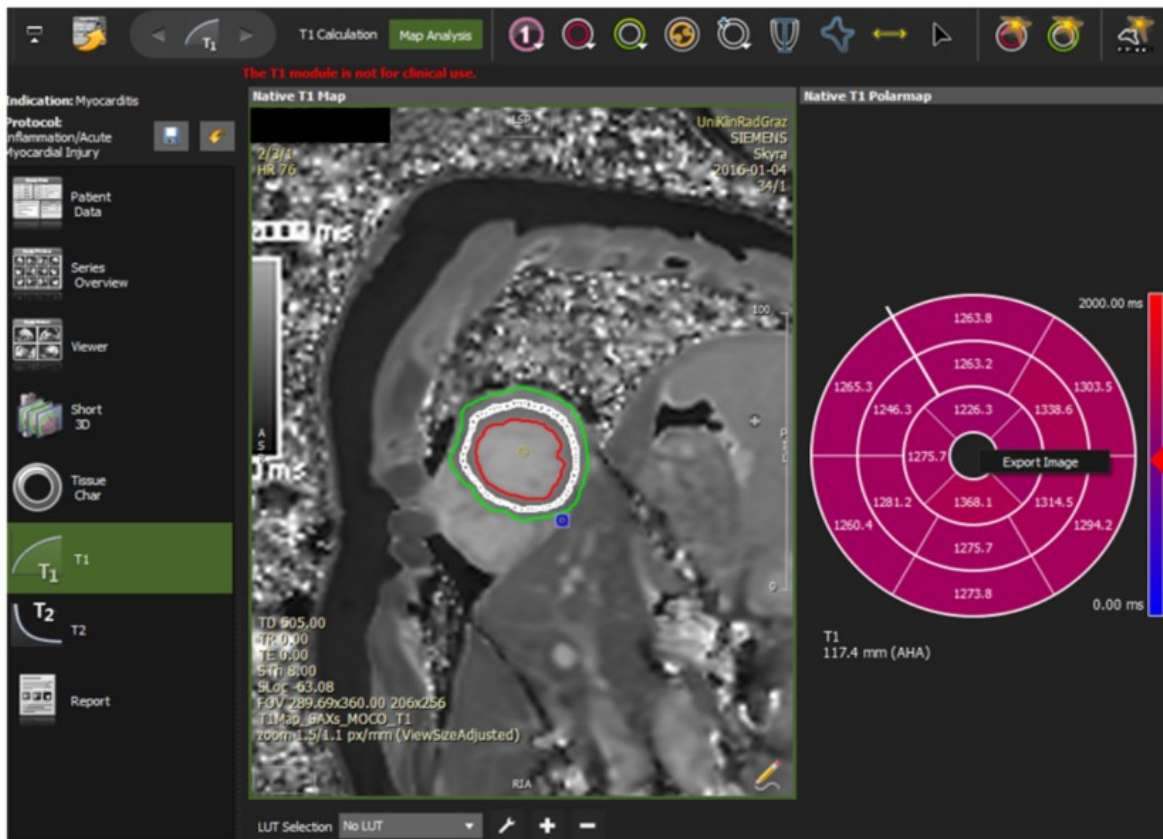
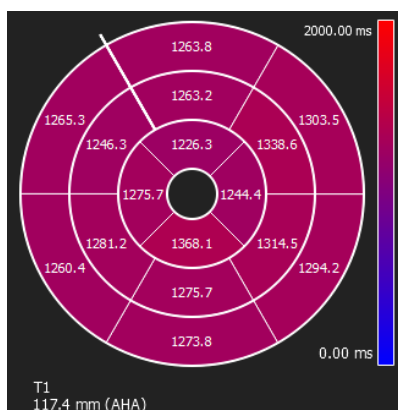


Abbildung 7: Fertig konturiertes Myokard mit automatischer Generierung des Bullseye als grafischen Aufarbeitung der 16 myokardialen Segmente mit den respektiven myokardialen T1 - Werten. Weiters dargestellt ist der Button „Export Image“, der durch einen Rechtsmausklick verfügbar ist und in weiterer Folge eine externe Speicherung ermöglicht.



Dieses „Bullseye“ konnte nun als Grafikdatei exportiert werden und wurde zur weiteren Verarbeitung händisch in Microsoft Excel ® (66) übertragen.

Abbildung 8: In Circle ® generiertes Bullseye mit den nativen T1 - Werten der 16 kardialen Segmente gemäß der NYHA - Klassifikation.

### 2.6.3 Microsoft Excel ®

Das Tabellenberechnungsprogramm Microsoft Excel ® (66) wurde für die Datenspeicherung, Datenanalyse und für Berechnungen multipler Parameter benützt.

Es wurde eine Tabelle erstellt, in der für jede PatientIn Parameter aus dem radiologischen Befund, dem Blutlaborbefund bzw. die in Circle ® (68) berechneten nativen myokardialen T1 – Werte eingetragen wurden.

Aus dem radiologischen Befund wurden folgende Parameter eingetragen:

- Bestehende Myokarditis
- Positives bzw. negatives LGE, soweit angeführt Lokalisation der Läsion
- Enddiastolisches Volumen (EDV)
- Endsystolisches Volumen (ESV)
- Schlagvolumen (SV)
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF)

Aus dem Blutlaborbefund wurden, soweit vorhanden, folgende Parameter eingetragen:

- Creatinkinase (CK)
- Creatinkinase des Myokardtyps (CK – MB)
- Troponin
- Hämatokrit
- CRP

Bezüglich der nativen myokardialen T1 – Werte wurden initial die 16 Segmente in die Tabelle eingetragen. Darauf folgend wurde die mittlere native myokardiale T1 – Wert der 16 Segmente für jede PatientIn berechnet sowie der durchschnittliche Wert der sechs basalen, sechs mittventrikulären sowie der sechs apikalen myokardialen Segmente. Weiters wurde von jeder PatientIn das myokardiale Segment mit dem höchsten nativen T1 – Wert bestimmt. Abschließend wurde für jede PatientIn die Differenz zwischen dem myokardialen Segment mit dem höchsten nativen T1 – Wert und dem niedrigsten nativen T1 – Wert berechnet.

## **2.7 Statistische Auswertung**

Die Statistische Auswertung wurde mittels IBM SPSS Statistics 23 ® (70) durchgeführt. Die benötigten Daten wurden aus dem radiologischen Befund und dem Blutlaborbefund erhoben und in einer in Microsoft Excel ® (66) erstellten Tabelle zwischengespeichert.

Die nativen myokardialen T1 – Zeiten wurden in Circle ® (68) bestimmt und ebenfalls in der in Microsoft Excel ® (66) erstellten Tabelle zwischengespeichert und weiterverarbeitet (siehe 2.6.3).

### **2.7.1 Korrelationsanalysen**

Die mittleren nativen myokardialen T1 – Zeiten wurde mittels Korrelationsanalysen nach Pearson mit multiplen Parametern der kardialen Funktionsdiagnostik sowie kardialer Blutlaborparameter bzw. allgemeinen Entzündungsparametern verglichen, um mögliche Korrelationen nachzuweisen. Ein p – Wert  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert.

### **2.7.2 Receiver Operating Characteristic Kurven – Analyse**

Um die diagnostische Stärke der nativen myokardialen T1 – Zeit zu objektivieren wurden mittels SPSS (70) vier Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven – Analysen mit dem Ergebnis des radiologischen Befundes bezüglich einer Myokarditis durchgeführt.

1. Befundergebnis und mittlere native myokardiale T1 – Zeit aller myokardialer Segmente jeder PatientIn.
2. Befundergebnis und die höchste jeweilige T1 – Zeit eines myokardialen Segments jeder PatientIn.
3. Befundergebnis und die Differenz aus den T1 - Zeiten des höchsten und niedrigsten jeweilig gemessen myokardialen Segments jeder PatientIn.
4. Befundergebnis und die mittlere native myokardiale T1 – Zeit der kardialen Segmente 7 bis 12 (mittkardiale Schicht) jeder PatientIn.

In weiterer Folge wurde versucht einen Schwellenwert zu definieren, mit dessen Hilfe pathologisch verändertes Myokard von gesundem Myokard differenzierbar sein könnte.

## 3 Resultate

### 3.1 Deskriptive Analyse

#### 3.1.1 PatientInnendaten

Das durchschnittliche PatientInnenalter betrug bei der Durchführung der cMRT – Untersuchung 43,7 Jahre ( $\pm$  18,2 Jahre). Innerhalb der Studienpopulation befanden sich 25 männliche Patienten sowie 15 weibliche Patientinnen.

Bezeichnung	Geschlecht	Untersuchungsalter
PatientIn_1	m	22
PatientIn_2	w	47
PatientIn_3	m	47
PatientIn_4	m	22
PatientIn_5	m	46
PatientIn_6	w	60
PatientIn_7	m	20
PatientIn_8	m	76
PatientIn_9	w	54
PatientIn_10	m	29
PatientIn_11	w	36
PatientIn_12	m	63
PatientIn_13	m	42
PatientIn_14	m	18
PatientIn_15	w	61
PatientIn_16	m	24
PatientIn_17	w	25
PatientIn_18	m	21
PatientIn_19	m	58
PatientIn_20	m	28
PatientIn_21	m	54
PatientIn_22	w	73
PatientIn_23	m	41
PatientIn_24	m	29
PatientIn_25	w	41
PatientIn_26	m	21
PatientIn_27	m	45
PatientIn_28	w	64
PatientIn_29	m	56
PatientIn_30	m	25
PatientIn_31	w	25
PatientIn_32	m	52
PatientIn_33	m	72
PatientIn_34	w	64
PatientIn_35	m	42
PatientIn_36	w	44
PatientIn_37	w	20
PatientIn_38	m	30
PatientIn_39	w	74
PatientIn_40	w	77

Tabelle 1: Bezeichnung, Geschlecht und Untersuchungsalter der Studienpopulation.

### 3.1.2 Kardiale Funktionsparameter

#### 3.1.2.1 Enddiastolisches Volumen sowie kardiales Schlagvolumen

Beim enddiastolischen Volumen zeigte sich ein Median von 151 ml (1. Quartil 112 ml, 3. Quartil 188 ml). Das Maximum in der Studienpopulation betrug 584 ml bei einer PatientIn mit der zusätzlichen Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie. Das kardiale Schlagvolumen zeigte einen Mittelwert von 83 ml (Standardabweichung  $\pm 27$  ml). Abbildung 9 zeigt zwei Boxplots bezüglich des enddiastolischen Volumens sowie des Schlagvolumens der Studienpopulation.

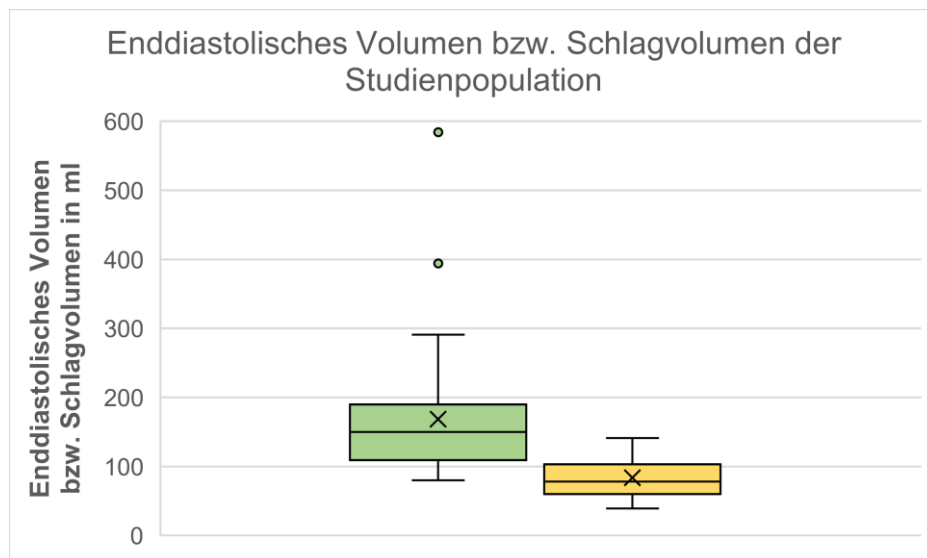


Abbildung 9: Boxplot des enddiastolischen Volumens (grün) bzw. des Schlagvolumens (gelb).

### 3.1.2.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Bei der linksventrikulären Ejektionsfraktion zeigte sich ein Mittelwert von 54,1% (Standardabweichung  $\pm 12,4\%$ ). Das Minimum lag bei 11%, hier handelte es sich respektive um die PatientIn mit der zusätzlichen Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie mit einem enddiastolischen Volumen von 584 ml (siehe 3.1.2.1). Abbildung 10 zeigt einen Boxplot der linksventrikulären Ejektionsfraktion der Studienpopulation.

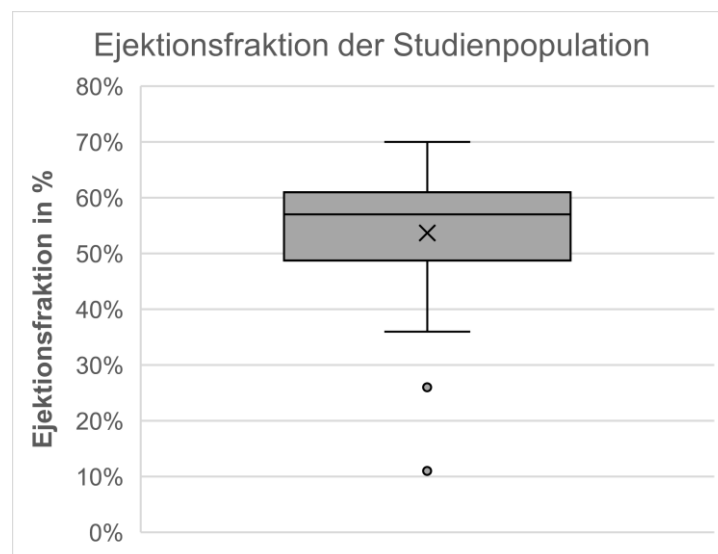


Abbildung 10: Boxplot der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

### 3.1.3 Blutlaborparameter

In der Studienpopulation zeigten 25 PatientInnen ein vollständig durchgeführtes Blutlabor (CK, CKMB, CRP, Troponin). 9 PatientInnen zeigten ein partiell durchgeführtes Blutlabor und werden in Tabelle 2 hinten angereicht (PatientIn\_25 bis PatientIn\_33). Die Blutabnahmen wurden durchschnittlich in einem Abstand von 6 Tagen zur cMRT – Untersuchung durchgeführt.

Eine PatientIn (PatientIn\_34) zeigte die Diagnose einer nekrotisierenden Myositis mit kardialer Beteiligung und wies somit im Verhältnis zur restlichen Population massiv erhöhte Werte aller erhobenen Blutlaborparameter auf und wurde somit aus Gründen der vereinfachten Anschaulichkeit aus der grafischen Aufarbeitung ausgeschlossen und scheint in der anschließenden Tabelle 2 aller Blutlaborwerte an letzter Position auf.

Bezeichnung	CK	CKMB	Troponin	CRP
PatientIn_01	71	7	428	18,9
PatientIn_02	34	7	139	109,8
PatientIn_03	71	35	7	1,4
PatientIn_04	71	16	60	2,1
PatientIn_05	31	12	10	6,2
PatientIn_06	64	10	9	0,9
PatientIn_07	49	9	330	32,6
PatientIn_08	46	13	8	7,3
PatientIn_09	42	16	112	2,2
PatientIn_10	106	12	3	0,7
PatientIn_11	87	16	7	1,9
PatientIn_12	119	9	7	4,3
PatientIn_13	82	13	2	0,5
PatientIn_14	148	19	1004	2,5
PatientIn_15	162	21	2	0,5
PatientIn_16	175	29	622	11,3
PatientIn_17	121	12	2	2
PatientIn_18	299	38	883	16
PatientIn_19	146	75	1033	38,6
PatientIn_20	61	35	25	1,1
PatientIn_21	75	15	105	1,3
PatientIn_22	119	20	6	0,5
PatientIn_23	150	23	297	19,5
PatientIn_24	37	6	9	59,6
PatientIn_25	80	-	22	41,1
PatientIn_26	67	12	-	6,5
PatientIn_27	314	25	-	-
PatientIn_28	-	-	-	24,2
PatientIn_29	-	-	-	0,5
PatientIn_30	-	-	-	3,3
PatientIn_31	-	-	-	1
PatientIn_32	-	-	-	1,1
PatientIn_33	-	-	-	7,2
PatientIn_34	2298	206	3438	14,4

Tabelle 2: Blutlaborwerte der Studienpopulation.

### 3.1.3.1 Creatin - Kinase

4 PatientInnen von 28 zeigten einen über die Norm erhöhten Creatin-Kinase-Wert (>170 U/l), weitere 4 PatientInnen zeigten einen hochnormalen Wert (>140 U/l).

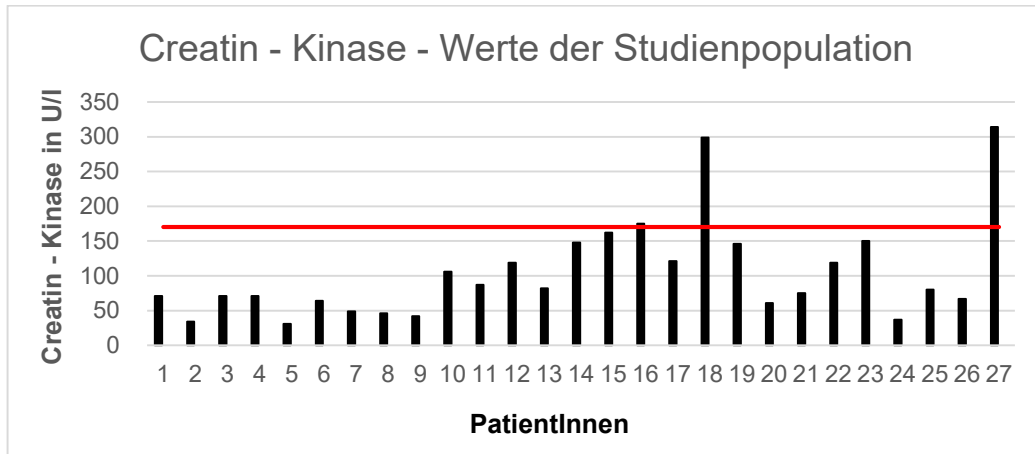


Abbildung 11: Balkendiagramm der Creatin-Kinase - Werte der Studienpopulation sowie dem physiologischen Grenzwert.

### 3.1.3.2 Creatin - Kinase vom Myokardtyp

7 PatientInnen von 27 zeigten einen über die Norm erhöhten Creatin-Kinase - Wert vom Myokardtyp (>25 U/l), weitere 3 PatientInnen zeigten einen hochnormalen Wert (>20 U/l).

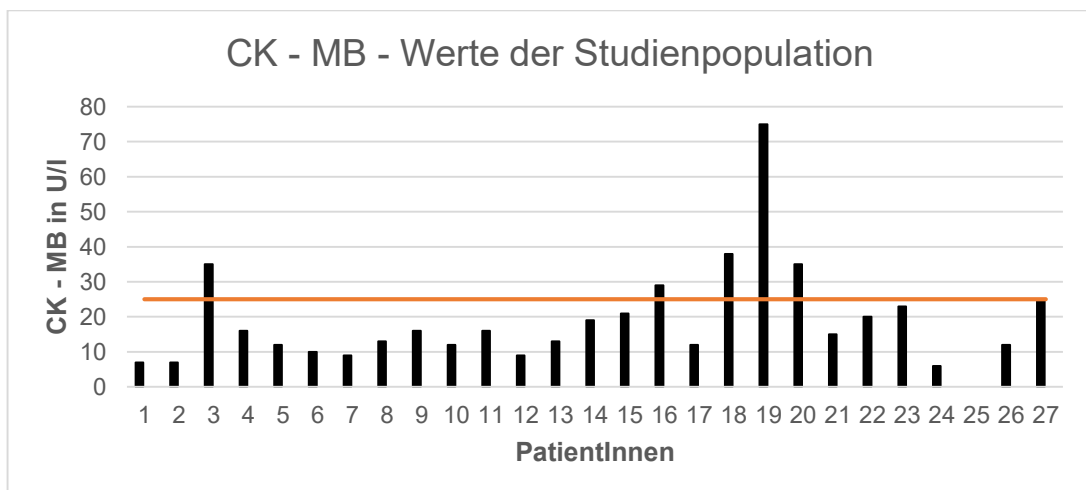


Abbildung 12: Balkendiagramm der Creatin - Kinase vom Myokardtyp - Werte der Studienpopulation sowie dem physiologischen Grenzwert.

### 3.1.3.3 Troponin

12 PatientInnen von 26 zeigten einen über die Norm erhöhten Troponin - Wert (>50 pg/ml).

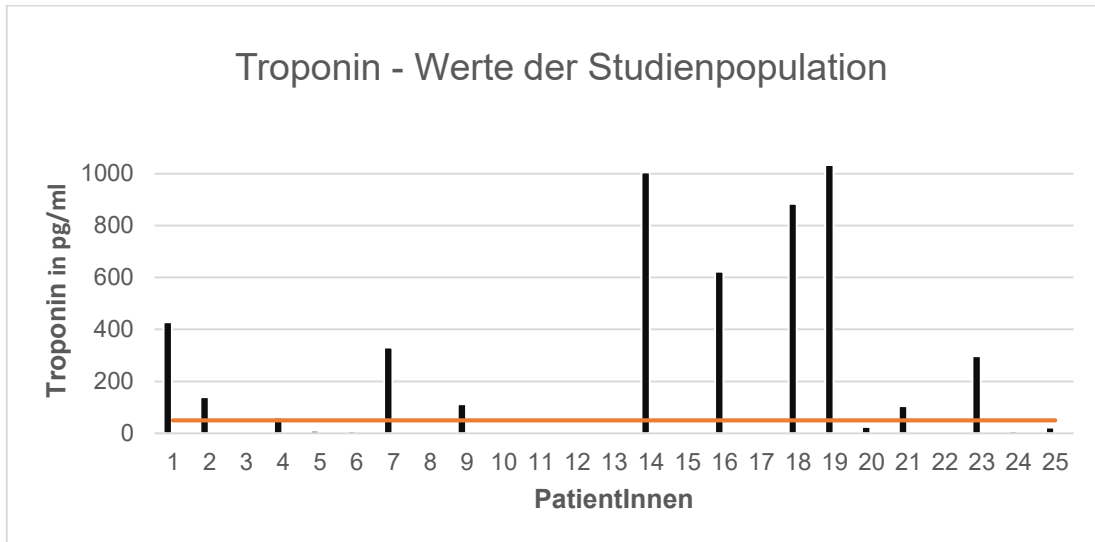


Abbildung 13: Balkendiagramm der kardialen Troponin – Werte der Studienpopulation sowie dem physiologischen Grenzwert.

### 3.1.3.4 CRP

15 von 33 PatientInnen zeigten einen über die Norm erhöhten CRP – Wert (>5 mg/l).

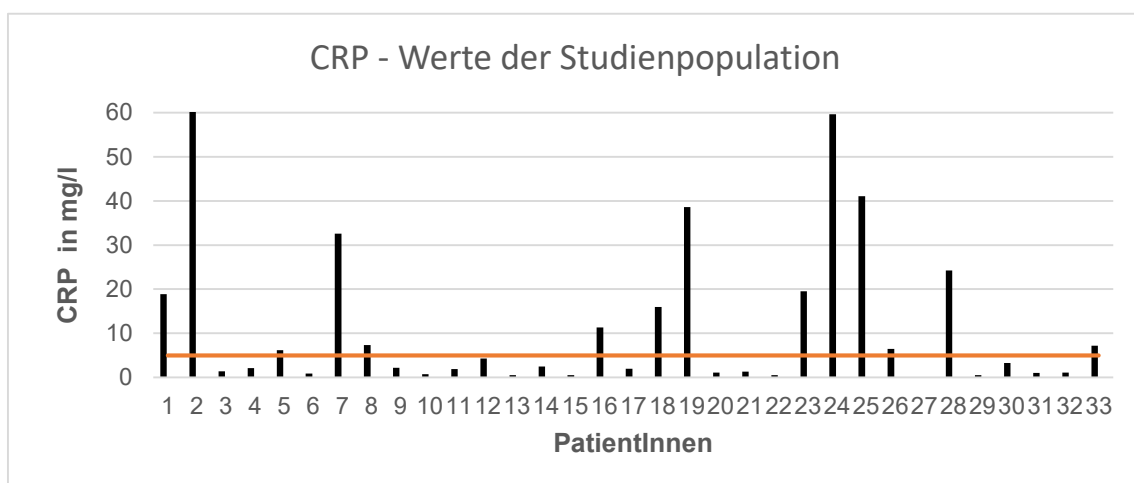


Abbildung 14: Balkendiagramm der C – reaktiven Protein – Werte der Studienpopulation sowie dem physiologischen Grenzwert.

## 3.2 Explorative Analyse

### 3.2.1 Mittlere native myokardiale T1 – Zeit

Die native myokardiale T1 – Zeit wurde mittels Circle ® (68) für jedes der 16 kardialen Segmente für jede PatientIn bestimmt (siehe 2.6.2). In weiterer Folge wurde für jede PatientIn die mittlere native myokardiale T1 – Zeit berechnet. In Tabelle 3 wird eine Auflistung der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit inklusive Standardabweichung, sowie das Minimum, das 1. Quartil, der Median, das 3. Quartil und das Maximum der Studienpopulation gezeigt, Abbildung 15 zeigt die grafische Aufarbeitung als Boxplot.

Mittlere native myokardiale T1 - Zeit	
Mittelwert	1257 ms ± 61 ms
Minimum	1132 ms
1. Quartil	1219 ms
Median	1260 ms
3. Quartil	1282 ms
Maximum	1396 ms

Tabelle 3: Mittelwert, Minimum, 1. Quartil, Median, 3. Quartil, Maximum der nativen myokardialen T1 - Zeit der Studienpopulation.

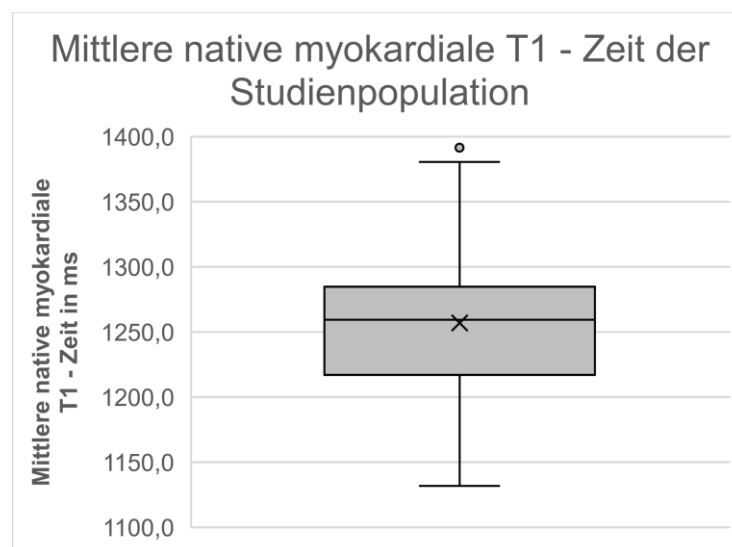


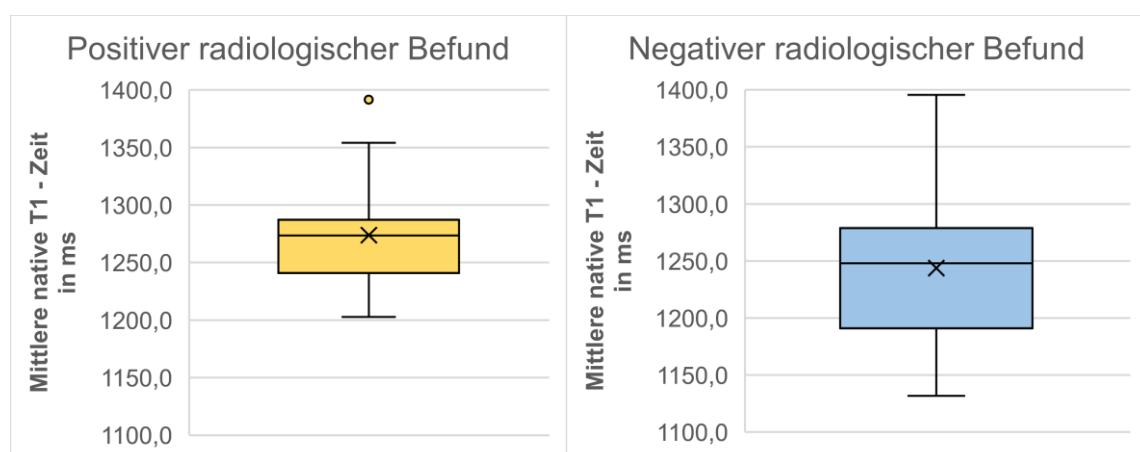
Abbildung 15: Boxplot der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit der Studienpopulation.

Die Studienpopulation wurde weiters in 2 Gruppen bezüglich einer positiven radiologischen Diagnose einer bestehenden Myokarditis aufgeteilt (17 positive Befunde und 23 negative Befunde) und bezüglich ihrer Mittelwerte und Standardabweichungen, sowie Minima, 1. Quartile, Mediane, 3. Quartile und Maxima der nativen myokardialen T1 - Zeiten analysiert und in Tabelle 4 sowie in Abbildung 16 in zwei gegenübergestellten Boxplots dargestellt.

Mittels T – Test für unabhängige Stichproben konnte kein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen den Mittelwerten der Befund positiven und der Befund negativen Gruppe nachgewiesen werden.

	Positiver Befund (n = 17)	Negativer Befund (n = 23)
<b>Mittelwert (T1 – Zeit)</b>	1274 ms ± 48 ms	1244 ms ± 65 ms
<b>Minimum</b>	1203 ms	1132 ms
<b>1. Quartil</b>	1255 ms	1198 ms
<b>Median</b>	1274 ms	1248 ms
<b>3. Quartil</b>	1286 ms	1276 ms
<b>Maximum</b>	1391 ms	1395 ms

*Tabelle 4: Auflistung der Mittelwerte inkl. Standardabweichungen, Minima, 1. Quartile, Mediane, 3. Quartile sowie Maxima der nativen myokardialen T1 – Zeit der Gruppen mit einem positiven radiologischen Myokarditisbefund sowie einem negativen radiologischen Myokarditisbefund.*



*Abbildung 16: Boxplots der nativen mittleren myokardialen T1 - Zeit der Befund - positiven Gruppe, sowie der Befund - negativen Gruppe.*

### 3.2.1.1 Ergebnisse der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit der Segmente 7 bis 12.

Weiters wurden die Ergebnisse mittleren native myokardiale T1 – Zeit der Segmente 7 – 12 in zwei Gruppen bezüglich des Ergebnisses des radiologischen Befundes aufgeteilt und analysiert und in Abbildung 17 in zwei gegenübergestellten Boxplots dargestellt. Es konnte mittels T – Test für unabhängige Stichproben ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden ( $p < 0,05$ ). In Tabelle 5 werden die Mittelwerte sowie Standardabweichungen gezeigt.

	T1 – Zeit Segment 7 bis 12
Positiver Befund (n = 17)	1274 ms $\pm$ 53 ms
Negativer Befund (n = 23)	1231 ms $\pm$ 62 ms

Tabelle 5: Mittlere native myokardiale T1 - Zeit bei positivem radiologischen Myokarditisbefund sowie negativem radiologischen Myokarditisbefund.

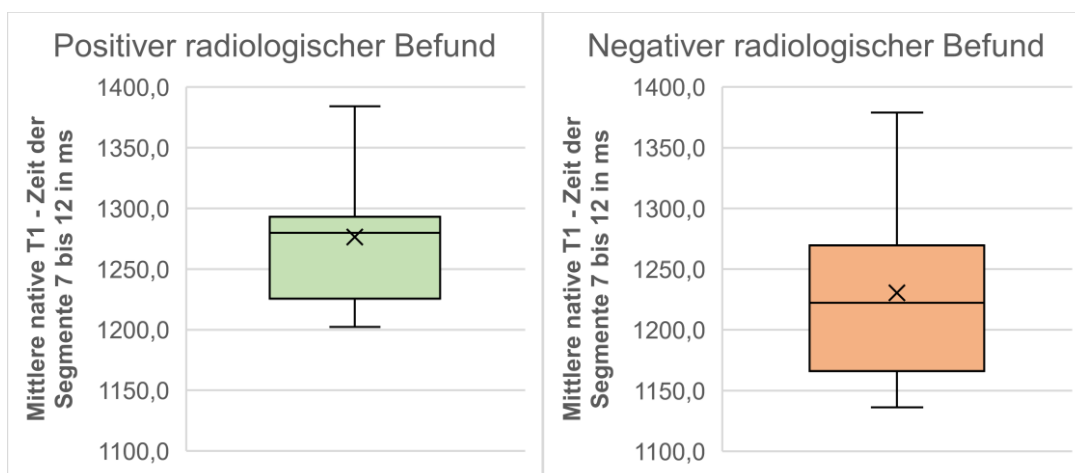


Abbildung 17: Boxplots der mittleren nativen myokardialen Zeit der Segmente 7 bis 12 der Gruppe mit positivem radiologischen Myokarditisbefund und der Gruppe mit negativem radiologischen Myokarditisbefund.

### 3.2.1.2 PatientInnen mit durchgeführter endomyokardialer Biopsie

Innerhalb der ausgewerteten Studienpopulation gab es 10 PatientInnen bei denen im Rahmen des diagnostischen Vorgehens auch eine endomyokardiale Biopsie durchgeführt wurde. Die nativen mittleren myokardialen T1 – Werte bzw. Standardabweichungen, das Ergebnis des radiologischen Befundes sowie das Biopsieergebnis (bezüglich einer histologisch bestehenden Myokarditis) werden an dieser Stelle nochmals gesondert in Tabelle 6 angeführt. Das Kürzel „r.B.“ steht für das Ergebnis des radiologischen Befundes bezüglich einer bestehenden Myokarditis.

<b>Bezeichnung</b>	<b>Mittlere native myokardiale T1 - Zeit</b>	<b>r.B.</b>	<b>Biopsie</b>
PatientIn_11	1220 ms ± 27 ms	positiv	<b>negativ</b>
PatientIn_14	1261 ms ± 78 ms	positiv	<b>negativ</b>
PatientIn_18	1354 ms ± 86 ms	positiv	positiv
PatientIn_20	1275 ms ± 57 ms	positiv	positiv
PatientIn_21	1279 ms ± 54 ms	<b>negativ</b>	positiv
PatientIn_25	1286 ms ± 42 ms	positiv	positiv
PatientIn_27	1334 ms ± 45 ms	positiv	<b>negativ</b>
PatientIn_28	1396 ms ± 63 ms	positiv	positiv
PatientIn_29	1269 ms ± 20 ms	positiv	positiv
PatientIn_35	1289 ms ± 73 ms	<b>negativ</b>	positiv

Tabelle 6: Auflistung der Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. radiologische Diagnose bezüglich einer bestehenden Myokarditis bei 10 PatientInnen mit durchgeführter endomyokardialer Biopsie.

In Tabelle 7 werden nun die Mittelwerte sowie Standardabweichungen der nativen myokardialen T1 – Werte der Gruppe mit durchgeführter endomyokardialer Biopsie (EMB) bzw. der beiden Subgruppen mit positivem sowie negativem Biopsieergebnis (bezüglich vorliegender histologischer Myokarditis) aufgelistet. Aufgrund zu geringer PatientInnenanzahl erschien ein statistischer Vergleich der beiden Gruppen nicht sinnvoll.

Bezeichnung	Mittelwert T1 – Zeit
PatientInnen mit EMB (n = 10)	1296 ms ± 48 ms
Positive EMB (n = 7)	1307 ms ± 45 ms
Negative EMB (n = 3)	1271 ms ± 47 ms

Tabelle 7: Mittelwerte sowie Standardabweichungen der nativen myokardialen T1 - Zeiten der PatientInnen mit durchgeführter EMB bzw. positivem sowie negativem Biopsieergebnis.

In Abbildung 18 wird eine Gegenüberstellung der Verteilung der nativen myokardialen T1 – Zeiten bei PatientInnen mit histologisch verifizierter Myokarditis und PatientInnen mit positivem radiologischen Myokarditisbefund mittels Boxplots gezeigt.

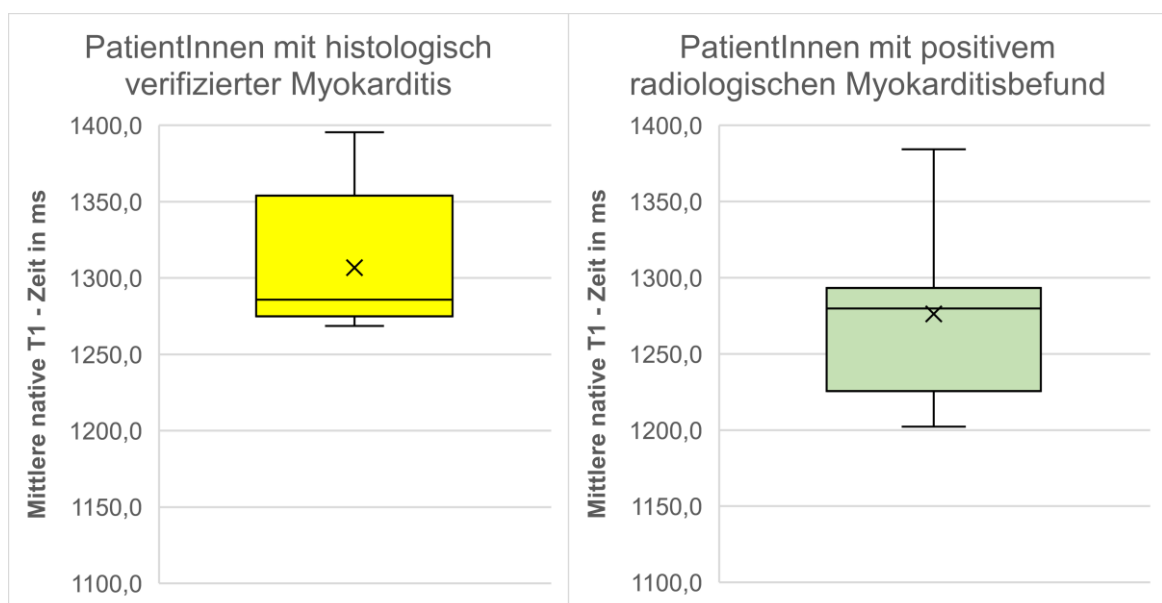


Abbildung 18: Boxplots der nativen myokardialen T1 – Werte bei PatientInnen mit histologisch verifizierter Myokarditis sowie native myokardiale T1 – Werte bei PatientInnen mit positivem radiologischen Myokarditisbefund.

### **3.2.1.3 PatientInnen mit der Diagnose Amyloidose sowie Tako – Tsubo Kardiomyopathie**

Innerhalb der ausgewerteten Studienpopulation (Zuweisung zur Abklärung eines klinischen Verdachts auf Myokarditis) ergaben sich zwei PatientInnen mit der radiologischen Diagnose einer kardialen Beteiligung bei Amyloidose sowie eine Patientin mit der klinischen sowie radiologischen Diagnose einer Tako – Tsubo Kardiomyopathie, die konsekutiv aus der Studie ausgeschlossen werden mussten, deren native myokardiale T1 – Zeiten jedoch trotzdem ausgewertet wurden.

Bei beiden PatientInnen mit der Diagnose einer kardialen Beteiligung bei Amyloidose zeigten sich in der in Circle ® (68) durchgeführten Auswertung eine mittlere native myokardiale T1 – Zeit von 1428 ms und ein positives LGE bei PatientIn 1 mit Amyloidose sowie eine mittlere native myokardiale T1 – Zeit von 1498 ms und ein positives LGE bei PatientIn 2 mit Amyloidose.

Die PatientIn mit der klinischen sowie radiologischen Diagnose einer Tako – Tsubo Kardiomyopathie zeigte eine mittlere native myokardiale T1 – Zeit von 1338 ms sowie ein positives LGE.

### **3.2.2 Korrelationsanalysen**

Um eine mögliche Korrelation zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit und diversen Parametern (kardiale Funktionsparameter, Blutlaborparameter) nachzuweisen, wurden mittels SPSS (70) Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt. (siehe 2.7.1.)

#### **3.2.2.1 Kardiale Funktionsparameter**

Es wurden Korrelationsanalysen zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit und folgenden kardialen Funktionsparametern durchgeführt:

- EDV (enddiastolisches Volumen)
- ESV (endsystolisches Volumen)
- SV (kardiales Schlagvolumen)
- EF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

Im Anschluss werden nun jeweils die Korrelationsanalyse nach Pearson sowie das dazugehörige Streudiagramm gezeigt.

### 3.2.2.1.1 EDV

Wie in Tabelle 8 ersichtlich konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem enddiastolischen Volumen ( $p = 0,627$ ) und der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit mittels Korrelationsanalyse nach Pearson nachgewiesen werden. Abbildung 19 zeigt das dazugehörige Streudiagramm.

		Mittlere native T1 - Zeit	EDV
Mittlere native T1 - Zeit	Korrelation nach Pearson	1	,080
	Signifikanz (2-seitig)		,627
	N	40	39

Tabelle 8: Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit und dem EDV.

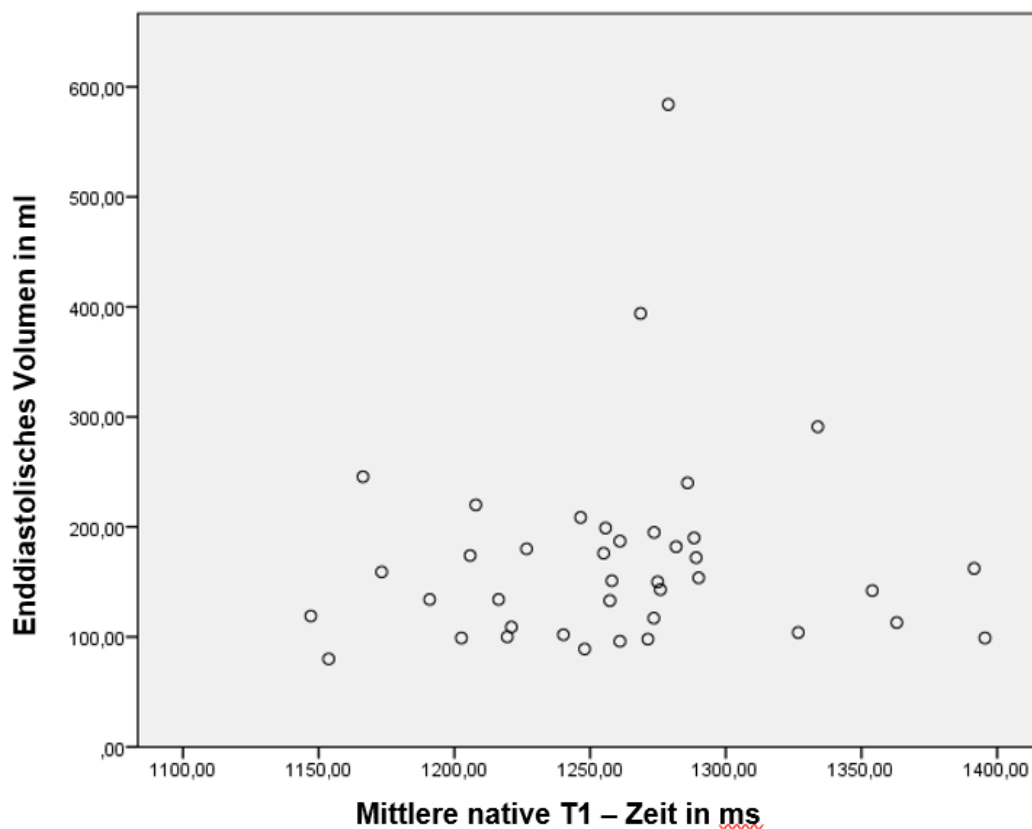


Abbildung 19: Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und dem EDV.

### 3.2.2.1.2 ESV

Wie in Tabelle 9 ersichtlich konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem endsystolischen Volumen ( $p = 0,373$ ) und der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit mittels Korrelationsanalyse nach Pearson nachgewiesen werden. Abbildung 20 zeigt das dazugehörige Streudiagramm.

		Mittlere native T1 Zeit	ESV
Mittlere_native_T1_Zeit	Korrelation nach Pearson	1	,147
	Signifikanz (2-seitig)		,373
	N	40	39

Tabelle 9: Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit und dem ESV.

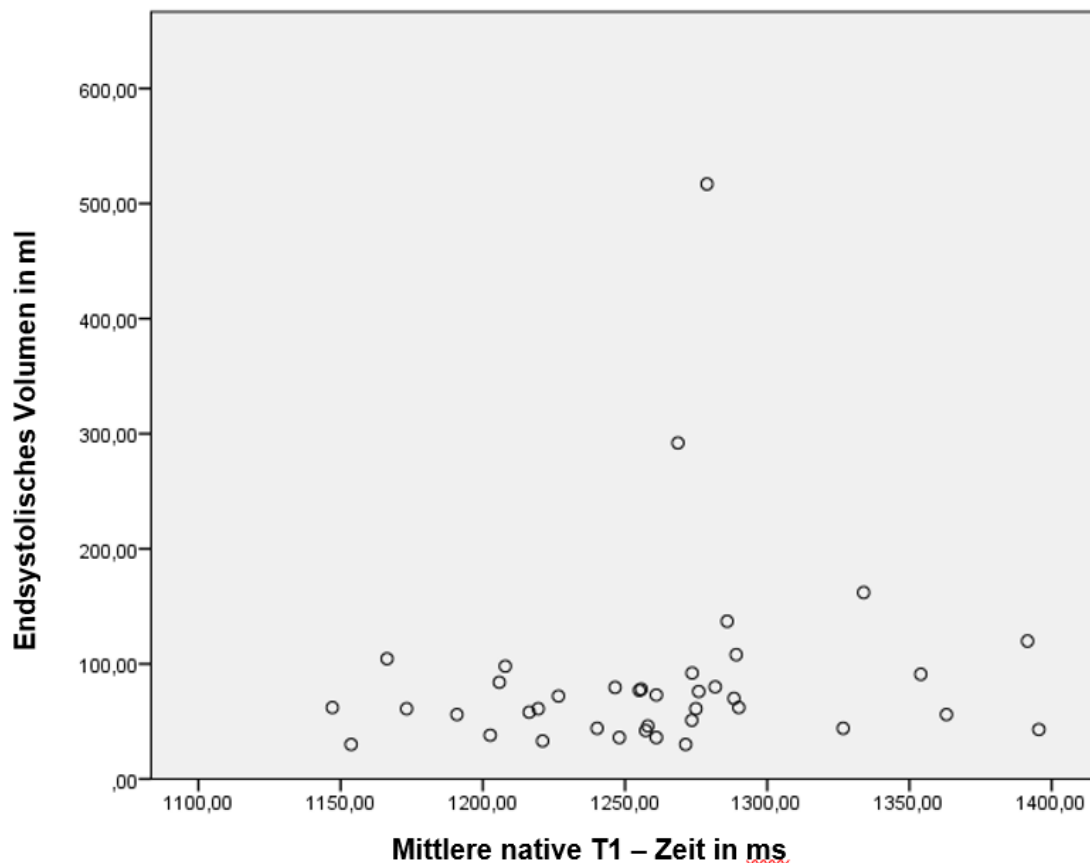


Abbildung 20: Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und dem ESV.

### 3.2.2.1.3 SV

Wie in Tabelle 10 ersichtlich konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem enddiastolischen Volumen ( $p = 0,271$ ) und der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit mittels Korrelationsanalyse nach Pearson nachgewiesen werden. Abbildung 21 zeigt das dazugehörige Streudiagramm.

		Mittlere native T1 Zeit	SV
Mittlere_native_T1_Zeit	Korrelation nach Pearson	1	-,181
	Signifikanz (2-seitig)		,271
	N	40	39

Tabelle 10: Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit und dem SV.

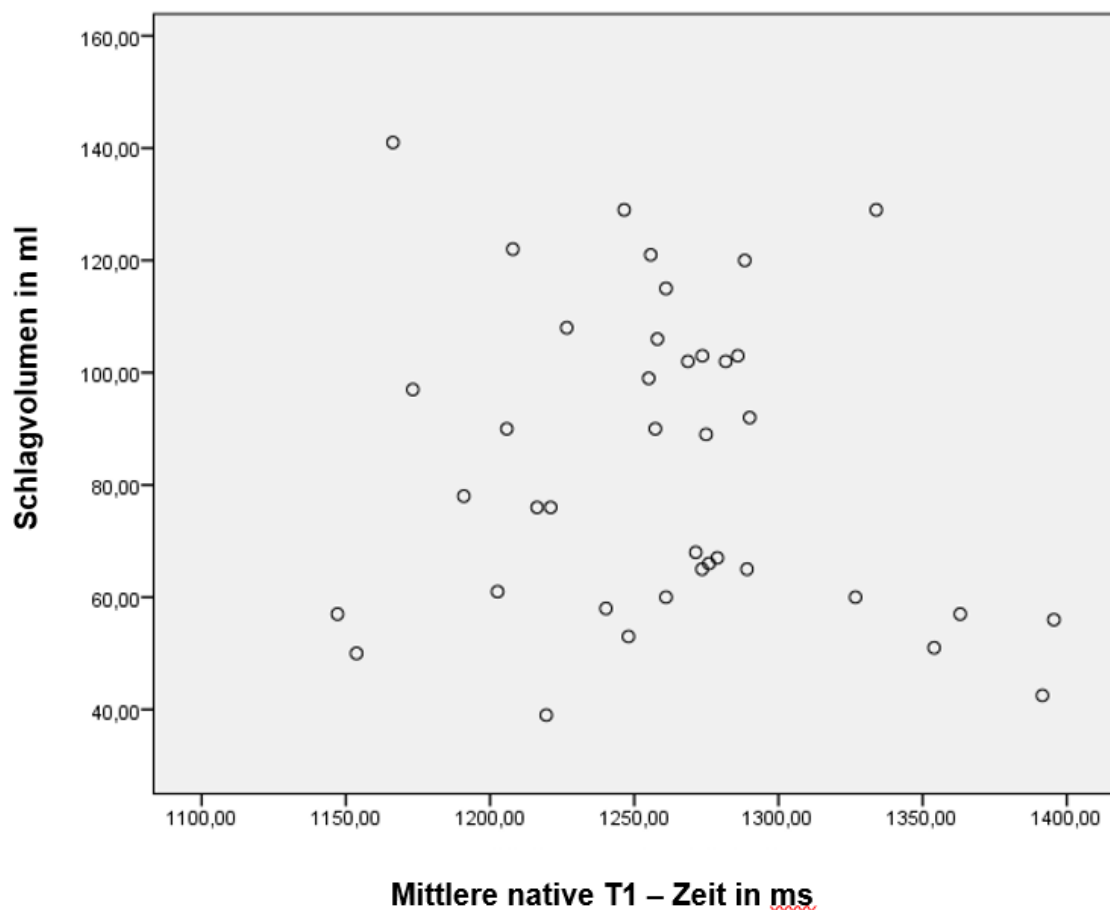


Abbildung 21: Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und dem SV.

### 3.2.2.1.4 EF

Bezüglich der Ejektionsfraktion und der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit konnte mittels Korrelationsanalyse nach Pearson eine statistisch signifikante Korrelation nachgewiesen werden ( $p < 0,05$ ). Tabelle 11 zeigt den berechneten Korrelationsfaktor und die Signifikanz. In Abbildung 22 wird das dazugehörige Streudiagramm gezeigt.

		Mittlere native T1 Zeit	EF
Mittlere_native_T1_Zeit	Korrelation nach Pearson	1	-,332*
	Signifikanz (2-seitig)		,039
	N	40	39

Tabelle 11: Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit und dem SV.

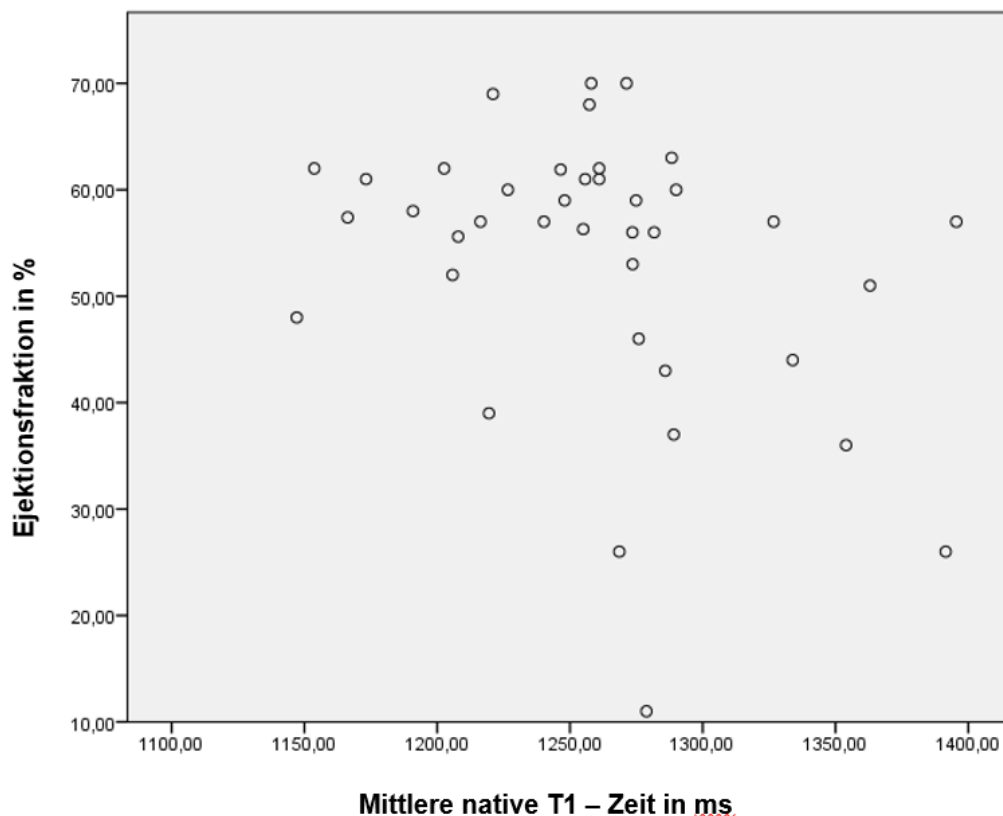


Abbildung 22: Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und der EF.

### **3.2.2.2 Blutlaborparameter**

Weiters wurden Korrelationsanalysen zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit und den erhobenen Blutlaborparametern durchgeführt:

- CK (Creatinkinase)
- CKMB (Creatinkinase vom Myokardtyp)
- Troponin
- CRP (C – reaktives Protein)

Im Anschluss werden nun die Korrelationsanalyse nach Pearson sowie das dazugehörige Streudiagramm gezeigt.

### 3.2.2.2.1 CK

Wie in Tabelle 12 ersichtlich konnte keine signifikante Korrelation ( $p = 0,074$ ) zwischen der Creatinkinase und der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit mittels Korrelationsanalyse nach Pearson nachgewiesen werden. Abbildung 23 zeigt das dazugehörige Streudiagramm.

	Mittlere native T1 Zeit	CK
Mittlere_native_T1_Zeit	Korrelation nach Pearson	1
	Signifikanz (2-seitig)	,074
	N	40
		28

Tabelle 12: Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit und der CK.

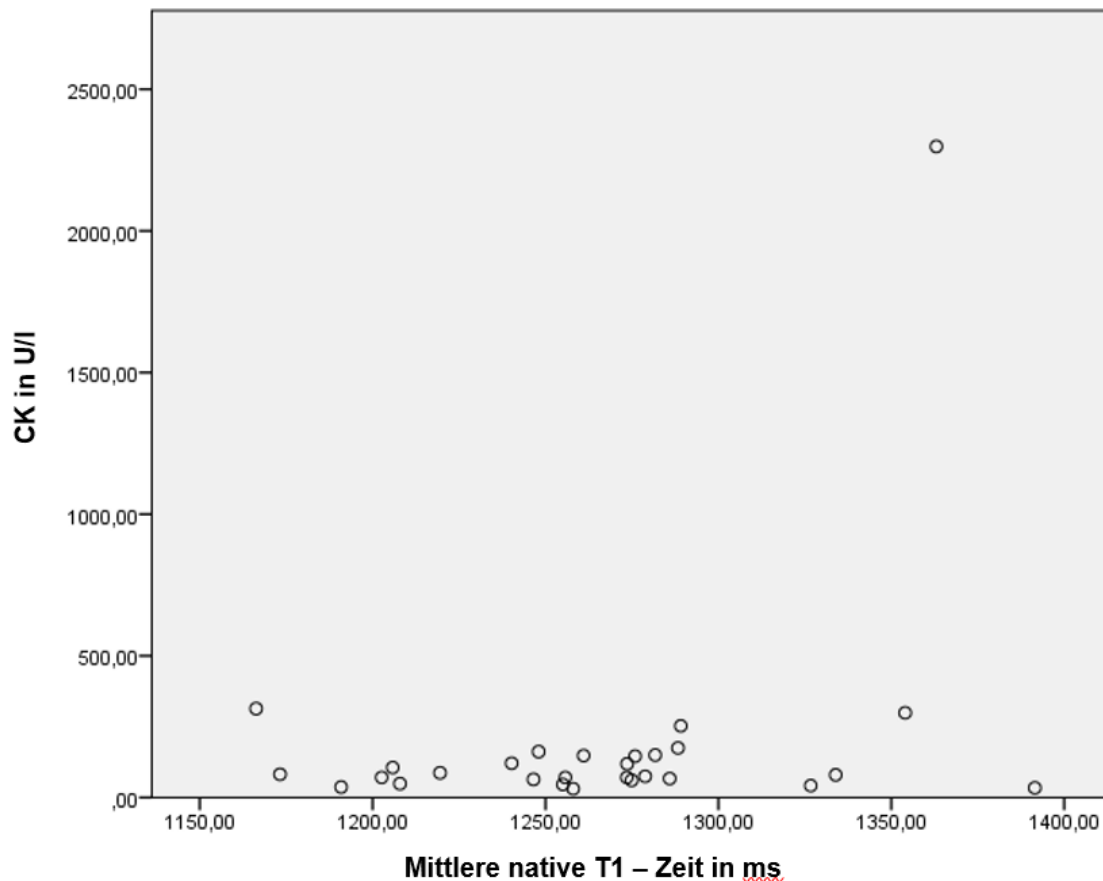


Abbildung 23: Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und der CK.

### 3.2.2.2.2 CKMB

Wie in Tabelle 13 ersichtlich konnte eine signifikante Korrelation ( $p = 0,05$ ) zwischen der Creatinkinase vom Myokardtyp und der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit mittels Korrelationsanalyse nach Pearson nachgewiesen werden. Dies stellt jedoch aufgrund eines sehr hohen Wertes von PatientIn 34 ein verzerrtes Ergebnis dar. Abbildung 24 zeigt das dazugehörige Streudiagramm.

	Mittlere native T1 Zeit	CKMB
Mittlere_native_T1_Zeit	Korrelation nach Pearson	1
	Signifikanz (2-seitig)	,381*
	N	,050
		40
		27

Tabelle 13: Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit und der CKMB.

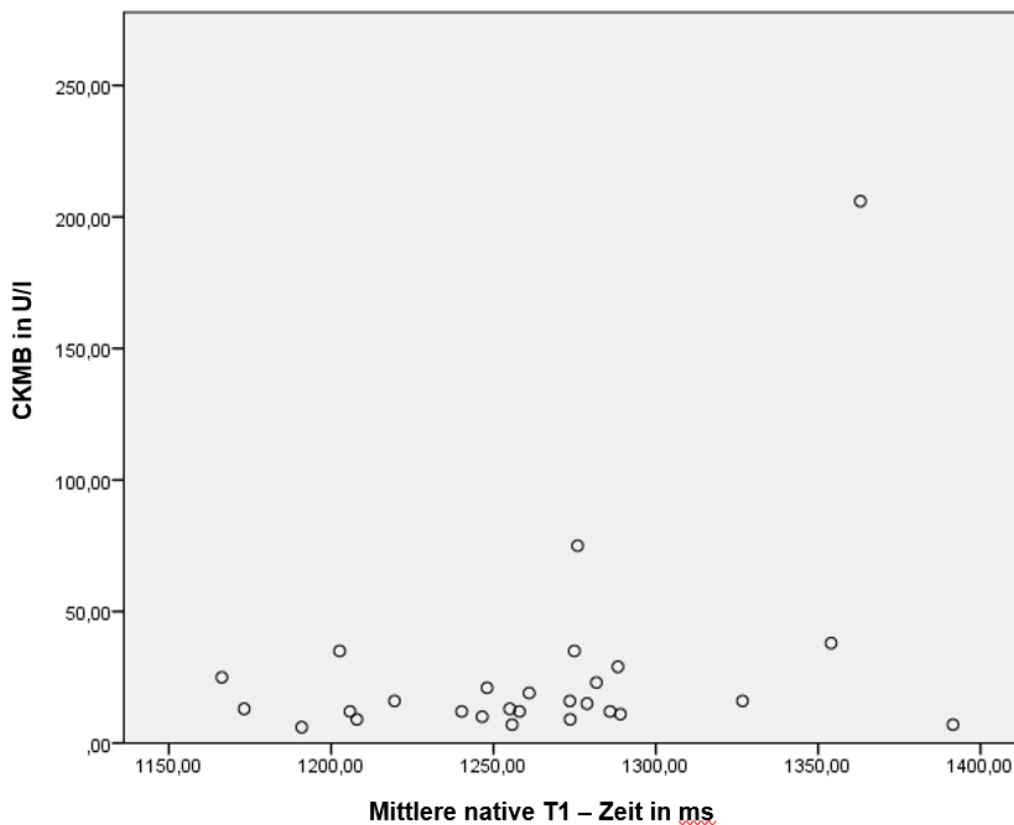


Abbildung 24: Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und der CKMB.

### 3.2.2.2.3 Troponin

Wie in Tabelle 14 ersichtlich konnte eine signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ) zwischen Troponin und der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit mittels Korrelationsanalyse nach Pearson nachgewiesen werden. Dies stellt jedoch aufgrund eines sehr hohen Wertes von PatientIn 34 ein verzerrtes Ergebnis dar. Abbildung 25 zeigt das dazugehörige Streudiagramm.

		Mittlere native T1 Zeit	Troponin
Mittlere_native_T1_Zeit	Korrelation nach Pearson	1	,454*
	Signifikanz (2-seitig)		,020
	N	40	26

Tabelle 14: Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit und Troponin.

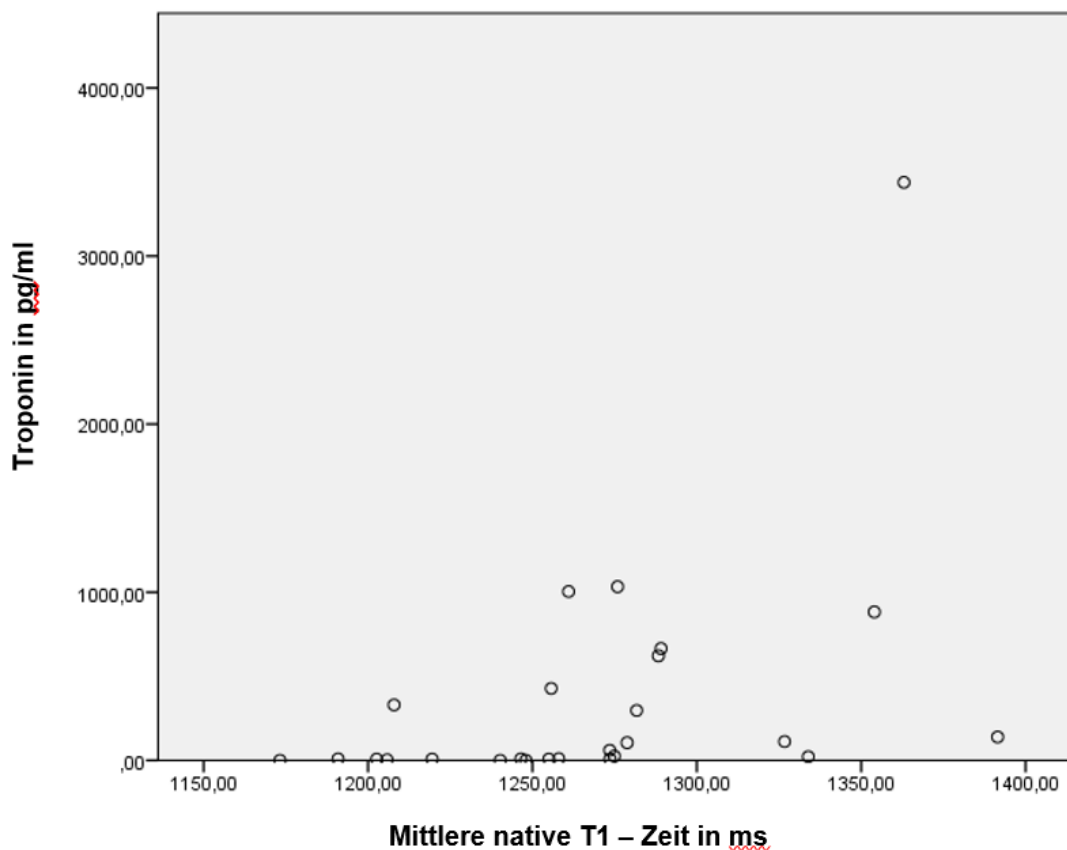


Abbildung 25: Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und Troponin.

Abbildung 25: Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und Troponin.

### 3.2.2.2.4 CRP

Wie in Tabelle 15 ersichtlich konnte eine signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ) zwischen dem C – reaktiven Protein und der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit mittels Korrelationsanalyse nach Pearson nachgewiesen werden. Dies stellt jedoch aufgrund eines sehr hohen Wertes von PatientIn 34 ein verzerrtes Ergebnis dar. Abbildung 26 zeigt das dazugehörige Streudiagramm.

		Mittlere native T1 Zeit	CRP
Mittlere_native_T1_Zeit	Korrelation nach Pearson	1	,380*
	Signifikanz (2-seitig)		,029
	N	40	33

Tabelle 15: Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 - Zeit und dem CRP.

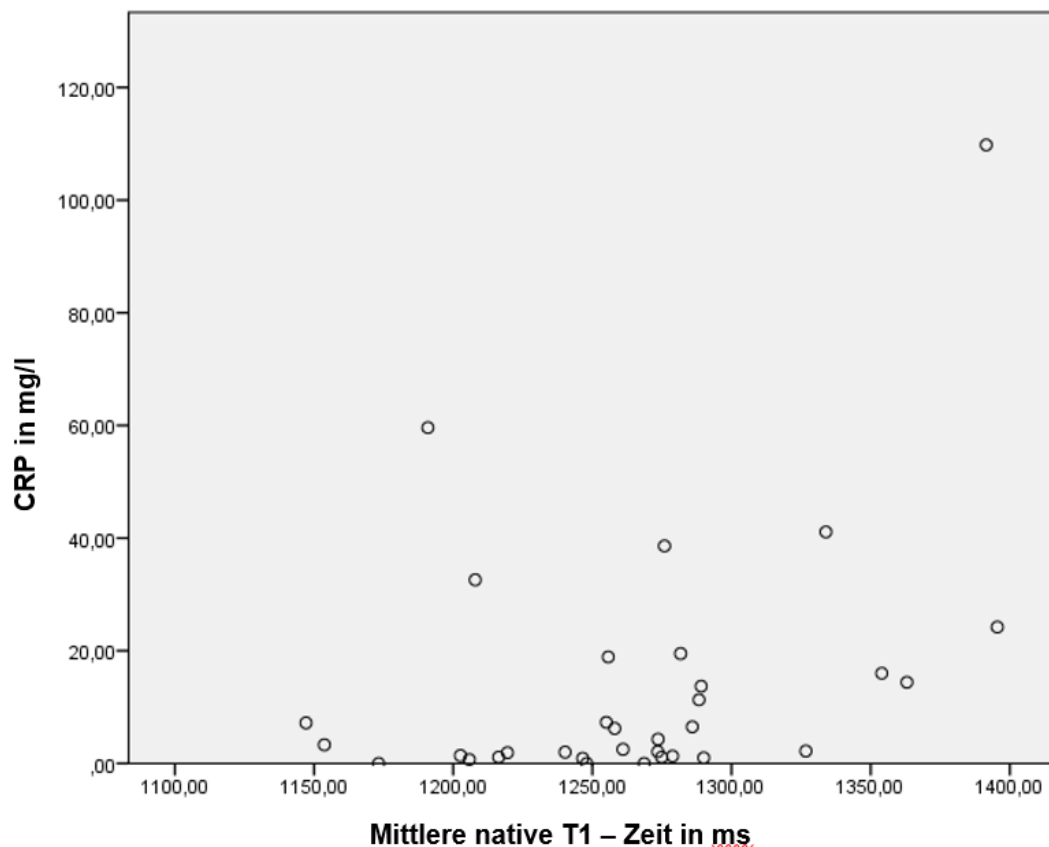
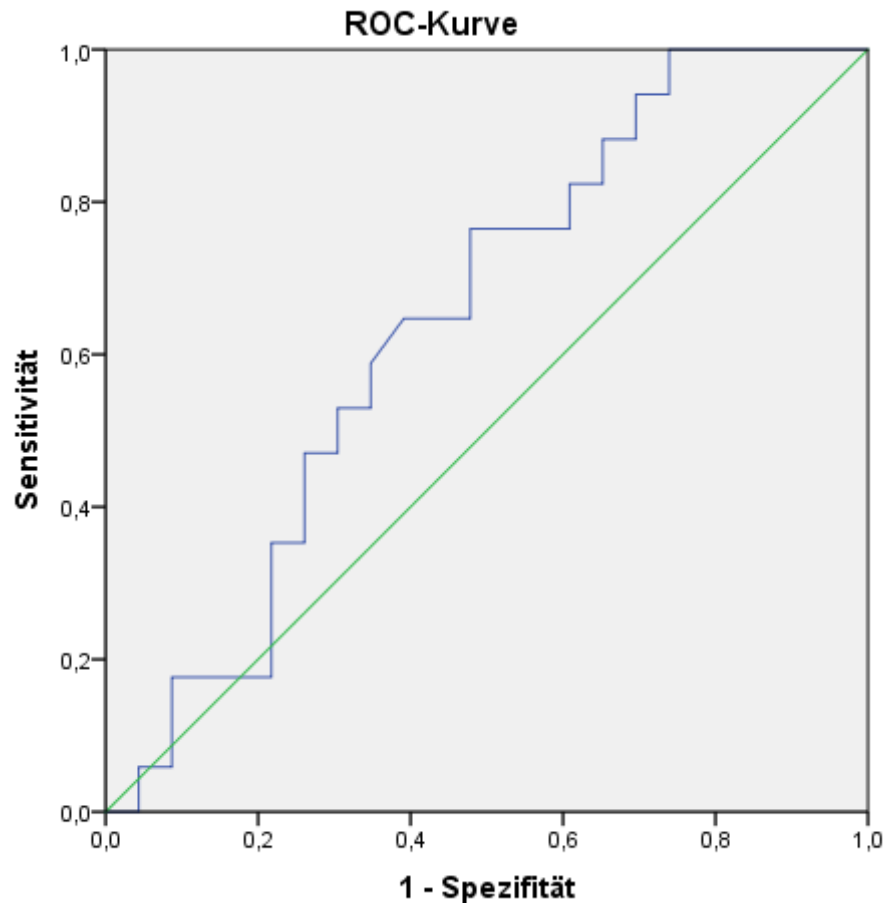


Abbildung 26: Streudiagramm zwischen der mittleren nativen T1 – Zeit und dem CRP.

### 3.2.3 Receiver Operating Characteristic Kurven – Analysen

Um die diagnostische Stärke der nativen myokardialen T1 – Zeit zu validieren wurden vier ROC Kurven – Analysen durchgeführt. (siehe 2.7.2)

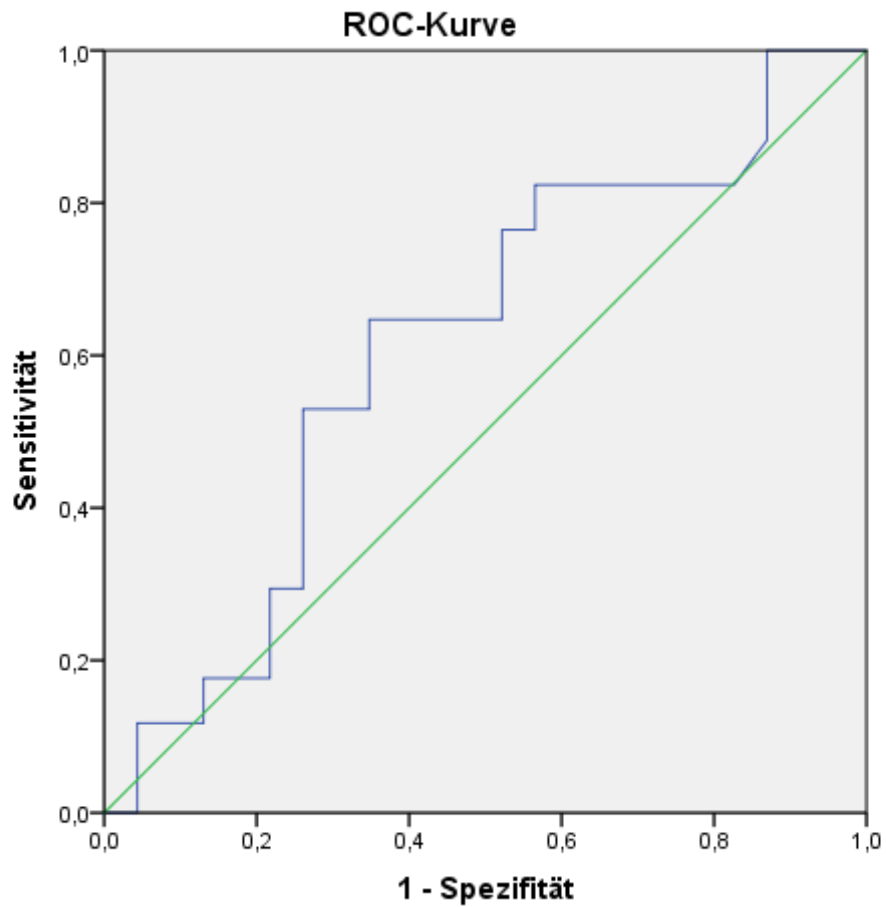
#### 3.2.3.1 Mittlere native myokardiale T1 – Zeit vs. Ergebnis des radiologischen Befundes



AUC	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,643	,087	,125	,472	,814

Abbildung 27: ROC – Kurve der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit im Vergleich mit dem Ergebnis des radiologischen Befundes, sowie die dazugehörigen berechneten Werte.

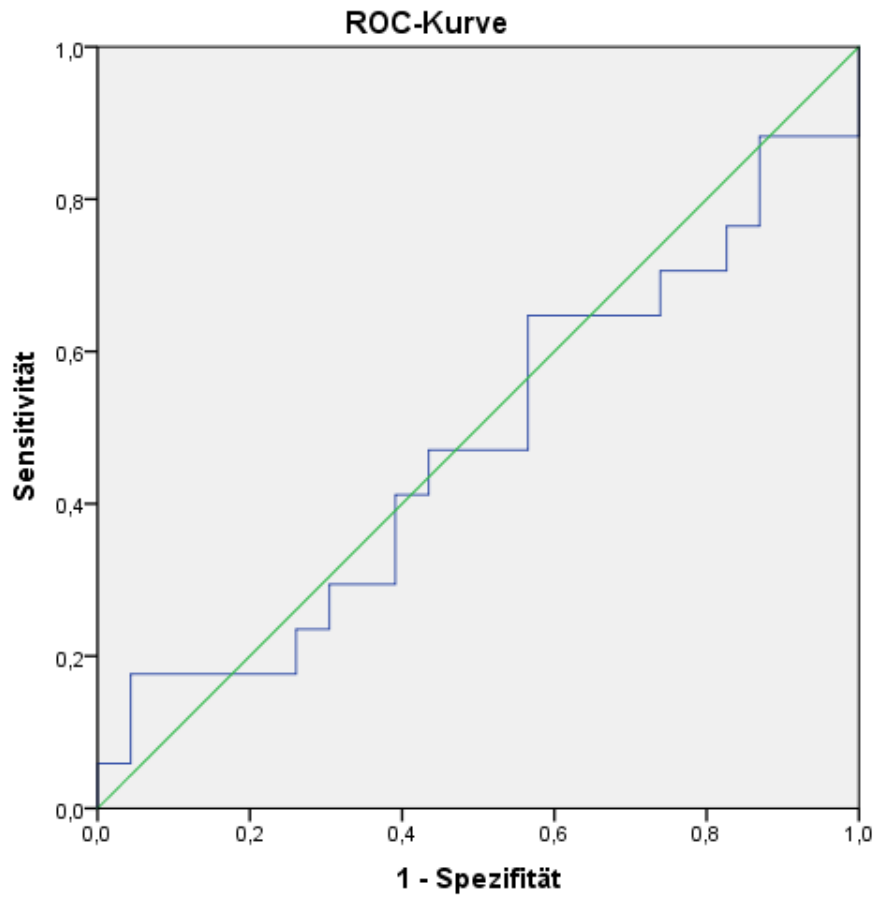
**3.2.3.2 Kardiales Segment mit dem höchsten nativen myokardialen T1 – Wert vs. Ergebnis des radiologischen Befundes.**



AUC	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,613	,091	,229	,434	,791

Abbildung 28: ROC – Kurve des jeweilig höchsten nativen T1 – Wert eines kardialen Segments im Vergleich mit dem Ergebnis des radiologischen Befundes, sowie die dazugehörigen berechneten Werte.

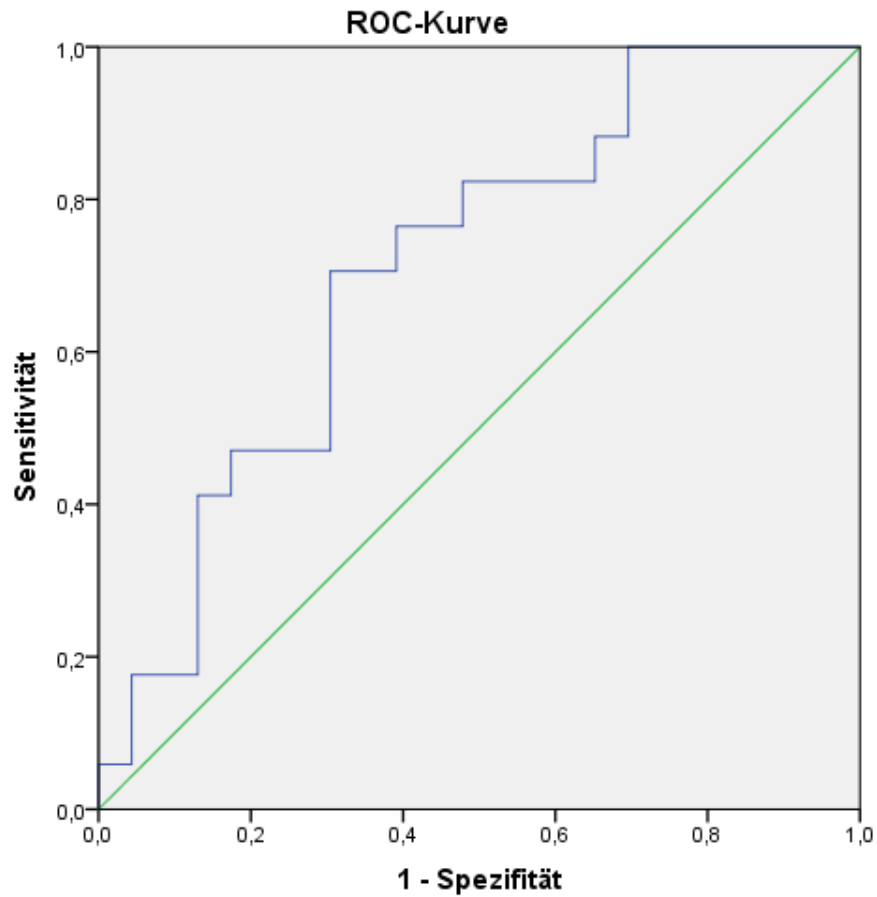
**3.2.3.3 Differenz aus der höchsten und niedrigsten nativen myokardialen T1 – Zeit vs. Ergebnis des radiologischen Befundes.**



AUC	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,478	,096	,816	,291	,666

Abbildung 29: ROC – Kurve der Differenz aus der höchsten und niedrigsten nativen myokardialen T1 - Zeit im Vergleich mit dem Ergebnis des radiologischen Befundes, sowie die berechneten Werte.

**3.2.3.4 Mittlere nativen myokardialen T1 – Zeit der Segmente 7 bis 12 vs. Ergebnis des radiologischen Befundes.**



AUC	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,711	,082	,024	,551	,871

Abbildung 30: ROC – Kurve der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit der Segmente 7 bis 12 im Vergleich mit dem Ergebnis des radiologischen Befundes, sowie die dazugehörigen berechneten Werte.

Der berechnete Schwellenwert liegt bei 1256 ms bei einer Sensitivität von 71% und einer Spezifität von 70%.

## 4 Diskussion

### 4.1 Studienergebnisse

#### 4.1.1 Native myokardiale T1 – Zeit

Es konnte statistisch nicht nachgewiesen werden, dass zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit ( $p = 0,126$ ), der maximalen nativen myokardialen T1 – Zeit ( $p = 0,261$ ), bzw. der Differenz aus der maximalen und minimalen T1 – Zeit ( $p = 0,938$ ) der Gruppe mit positivem radiologischen Myokarditisbefund und der Gruppe mit negativem radiologischen Myokarditisbefund ein signifikanter Unterschied besteht.

Weiters konnten für die Parameter der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit (AUC = 0,643), der höchsten jeweiligen bestimmten nativen myokardialen T1 – Zeit (AUC = 0,613) sowie der Differenz aus der höchsten bzw. niedrigsten bestimmten nativen myokardialen T1 – Zeit (AUC = 0,478) bei zu niedrigen AUCs keine Schwellenwerte berechnet werden.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den Mittelwerten der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit der Segmente 7 bis 12 ( $p < 0,05$ ) in der Gruppe mit positivem radiologischen Myokarditisbefund und der Gruppe mit negativem radiologischen Myokarditisbefund.

Obwohl diese Ergebnisse die Interpretation zulassen, dass natives myokardiales T1 – Mapping kein geeigneter Parameter ist, um Myokarditis zu diagnostizieren, ist der momentane Stand der Forschung konträr: es wird häufig darauf hingewiesen, dass die herkömmlichen cMRT – Parameter (aufbauend auf den Lake Louise Criteria, siehe 1.3.5) in der Myokarditisiagnostik häufig zu falsch negativen Befunden führen. Somit ist bei den vorliegenden Ergebnissen dieser Studie zu vermuten, dass das Ergebnis des radiologischen Befundes als Parameter zur Gruppenbildung keine ausreichende Genauigkeit aufweist, um als Referenzwert genutzt zu werden.

#### **4.1.2 Ergebnisse der PatientInnen mit durchgeführter endomyokardialer Biopsie**

Bei 5 von 10 PatientInnen zeigte sich ein inkongruentes Befundergebnis im radiologischen Befund im Verhältnis zum histologischen Befund, was die mangelnde Genauigkeit des radiologischen Befundes weiter unterstreicht.

Die Gruppe der PatientInnen mit histologisch verifizierter Myokarditis (n = 7) zeigte eine mittlere native myokardiale T1 – Zeit von 1307 ms, bei einem Minimalwert von 1269 ms bei PatientIn\_29. Leider ließen sich bei zu geringer PatientInnenanzahl mit durchgeführter EMB keine statistischen Analysen durchführen, beim Vergleich der mittleren nativen T1 – Zeiten der Gruppe mit histologisch verifizierter Myokarditis (als Goldstandard der Myokarditisiagnostik) und der Gruppe mit positivem radiologischen Myokarditisbefund (Abbildung 18) zeigen sich bei den PatientInnen mit histologisch verifizierter Myokarditis durchschnittlich höhere mittlere native myokardiale T1 – Zeiten (1307 ms vs. 1274 ms) und wesentlich höhere mittlere native myokardiale T1 – Zeiten als in der Gruppe mit negativem radiologischen Myokarditisbefund (1307 ms vs. 1231 ms).

Bezüglich der histologisch nicht bestätigten PatientInnen (n = 3) zeigten sich bei zwei PatientInnen (PatientIn\_11 = 1220 ms, bzw. PatientIn\_14 = 1261 ms) im Bezug zur Studienpopulation niedrige native mittleren myokardiale T1 – Zeiten. PatientIn\_27 zeigte bei 1334 ms allerdings eine erhöhte mittlere native myokardiale T1 – Zeit. Hier wurde im radiologischen Befund jedoch der Verdacht auf eine bereits abgelaufene Entzündungsreaktion ohne aktive Komponente gestellt. Diese Befundkonstellation erklärt möglicherweise eine erhöhte mittlere native myokardiale T1 – Zeit ohne den histologischen Nachweis einer aktiven Entzündung.

#### **4.1.3 Ergebnisse der PatientInnen mit Amyloidose und Tako-Tsubo Kardiomyopathie**

Bei den beiden PatientInnen mit der Diagnose einer kardialen Beteiligung bei Amyloidose zeigten sich massiv erhöhte mittlere native myokardiale T1 – Werte, die vor ihrem Ausschluss in der initialen Studienpopulation die beiden Maximalwerte gebildet hatten (1428 ms bzw. 1498 ms). Diese Beobachtung ist kongruent mit Angaben in der Literatur (siehe 1.4.) und weist darauf hin, dass natives myokardiales T1 – Mapping auch in dieser Fragestellung in der Zukunft eine tragende Rolle spielen könnte.

Die PatientIn mit der klinischen sowie radiologischen Diagnose einer Tako – Tsubo Kardiomyopathie zeigte ebenfalls einen erhöhten mittleren nativen myokardialen T1 – Wert (1338 ms), was vermutlich auf den pathophysiologischen Teilaspekt der Myokardödematisierung zurückzuführen ist, jedoch bis dato noch nicht ausreichend erforscht wurde und vermutlich noch Gegenstand zukünftiger Forschung sein wird.

#### **4.1.4 Korrelationsanalysen**

##### **4.1.4.1 Kardiale Funktionsparameter**

Es konnten keine signifikanten Korrelationen nach Pearson zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit und dem EDV ( $p = 0,627$ ), dem ESV ( $p = 0,373$ ) und dem kardialen SV ( $p = 0,271$ ) nachgewiesen werden. Die o.a. Parameter zeigen eine hohe interindividuelle Variabilität und sind als einmalig gemessene Werte nur begrenzt aussagekräftig.

Die kardiale Ejektionsfraktion ist jedoch ein Messwert, der Rückschlüsse auf die kardiale Funktion zulässt und zeigte eine statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ), jedoch schwache negative Korrelation (Korrelationskoeffizient =  $-0,33$ ). Dies lässt vermuten, dass eine höhere native myokardiale T1 – Zeit mit einer eingeschränkten kardialen Funktion assoziiert sein könnte.

##### **4.1.4.2 Blutlaborparameter**

Obwohl statistisch signifikante Korrelationen zwischen der nativen myokardialen T1 – Zeit und der Creatinkinase vom Myokardtyp ( $p = 0,05$ ), Troponin ( $p < 0,05$ ) und dem C – reaktiven Protein ( $p < 0,05$ ) nachgewiesen werden konnte, handelt es sich hier um verzerrte Ergebnisse durch einen stark positiven Ausreißer (PatientIn 34). Somit ist nicht davon auszugehen, dass eine Erhöhung der nativen myokardialen T1 – Zeit mit einer Erhöhung von Blutlaborparametern assoziiert ist. Nachdem Blutlaborparameter keine hohe Aussagekraft bezüglich einer fraglichen Myokarditis haben, ist dieser Ergebnis kongruent mit dem derzeitigen Stand der Forschung (siehe 1.2.3).

## **4.2 Limitationen**

Eine Studienpopulation von 40 PatientInnen zeigt nur eine begrenzte Aussagekraft, die mit einer Erhöhung der PatientInnenanzahl hätte verbessert werden können.

Nachdem unerwartet kein signifikanter Unterschied zwischen der mittleren nativen myokardialen T1 – Zeit der Gruppe mit positivem radiologischen Myokarditisbefund bzw. der Gruppe mit negativem radiologischen Myokarditisbefund nachgewiesen werden konnte bzw. kein Schwellenwert für die mittlere native myokardiale T1 – Zeit bestimmt werden konnte, um zwischen gesundem und pathologisch verändertem Myokard zu differenzieren, ist anzudenken ob es aussagekräftiger gewesen wäre, die Ergebnisse des nativen myokardialen T1 – Mappings mit den Ergebnissen von EMB - Untersuchungen (der Goldstandard der Myokarditisdiagnostik) zu vergleichen und zu versuchen mit diesem Referenzparameter einen Schwellenwert zu berechnen. Dies war auf Grund von mangelnden durchgeführten EMB - Untersuchungen in der gewählten Studienpopulation (10 von 40) jedoch statistisch nicht durchführbar.

Die PatientInnen der vorliegenden Studienpopulation zeigten leider keine einheitlichen zeitlichen Intervalle bei der Durchführung der cMRT - Untersuchungen nach dem Auftreten einer Symptomatik bzw. der Blutlaboruntersuchung im Verhältnis zur cMRT – Untersuchung. Hierdurch wurden potentiell die Blutlaborwerte verfälscht. Weiters wurden nicht bei jeder PatientIn die gleichen Blutlaborwerte erhoben, was die Aussagekraft der Blutlaborparameter zusätzlich schwächt.

## **4.3 Schlussfolgerungen**

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich im gewählten Studiendesign (mit dem Referenzwert des Ergebnisses des radiologischen Befundes) nur signifikante Unterschiede in den mittleren nativen myokardialen T1 – Zeiten der kardialen Segmente 7 bis 12 ergaben.

Auf der Basis der Ergebnisse der 10 PatientInnen mit durchgeführter endomyokardialer Biopsie lässt sich jedoch vermuten, dass eine Evaluation der nativen myokardialen T1 – Zeit als Parameter der Myokarditisdiagnostik mit den

Ergebnissen von endomyokardialen Biopsien als Referenzwert eine zukünftige Studie darstellen könnte.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, Denfield SW, Kim JJ, Jefferies JL, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: The increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Jul;29(7):739–46.
2. Maisch B, Pankuweit S. Current treatment options in (peri)myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Herz*. 2012 Sep;37(6):644–56.
3. Malik LH, Singh GD, Amsterdam EA. The Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Chagas Heart Disease: Chagas heart disease. *Clin Cardiol*. 2015 Sep;38(9):565–9.
4. Kubánek M, Šramko M, Berenová D, Hulínská D, Hrbáčková H, Malušková J, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in endomyocardial biopsy specimens in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jun;14(6):588–96.
5. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 Sep 1;34(33):2636–48.
6. Kühl U. Antiviral Treatment of Myocarditis and Acute Dilated Cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2005 Oct;1(3):467–74.
7. Calabrese F, Basso C, Carturan E, Valente M, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol*. 2006 Jan 1;15(1):11–7.
8. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb;59(9):779–92.
9. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J*. 2008 Jul 9;29(17):2073–82.
10. Krejci J, Mlejnek D, Sochorova D, Nemecek P. Inflammatory Cardiomyopathy: A Current View on the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Res Int*. 2016;2016:4087632.
11. Liu PP, Mason JW. Advances in the Understanding of Myocarditis. *Circulation*. 2001 Aug 28;104(9):1076–82.
12. Schultheiss H-P, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J*. 2011 Nov 1;32(21):2616–25.

13. D'Ambrosio A. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*. 2001 May 1;85(5):499–504.
14. Authors/Task Force Members, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008 Oct 1;29(19):2388–442.
15. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of Cardiac Troponin I Associated With Myocarditis: Experimental and Clinical Correlates. *Circulation*. 1997 Jan 7;95(1):163–8.
16. Cooper LT, Hare JM, Tazelaar HD, Edwards WD, Starling RC, Deng MC, et al. Usefulness of Immunosuppression for Giant Cell Myocarditis. *Am J Cardiol*. 2008 Dec;102(11):1535–9.
17. Cooper LT. Giant Cell and Granulomatous Myocarditis. *Heart Fail Clin*. 2005 Oct;1(3):431–7.
18. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, Pinamonti B, Humar F, Bussani R, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: Clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J*. 1992 Aug;124(2):455–67.
19. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):227–32.
20. Lieback E, Hardoulin I, Meyer R, Bellach J, Hetzer R. Clinical value of echocardiographic tissue characterization in the diagnosis of myocarditis. *Eur Heart J*. 1996 Jan 1;17(1):135.
21. Skouri HN, Dec GW, Friedrich MG, Cooper LT. Noninvasive Imaging in Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Nov;48(10):2085–93.
22. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, Camerini F. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol*. 1988 Aug;62(4):285–91.
23. Caforio ALP, Brucato A, Doria A, Brambilla G, Angelini A, Ghirardello A, et al. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart*. 2010 Jan 5;96(10):779–84.
24. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive, and therapeutic tools. *Eur Heart J*. 2007 Jun 1;28(11):1279–80.
25. Heidecker B, Kittleson MM, Kasper EK, Wittstein IS, Champion HC, Russell SD, et al. Transcriptomic Biomarkers for the Accurate Diagnosis of Myocarditis. *Circulation*. 2011 Mar 22;123(11):1174–84.

26. Corsten MF, Papageorgiou A, Verhesen W, Carai P, Lindow M, Obad S, et al. MicroRNA Profiling Identifies MicroRNA-155 as an Adverse Mediator of Cardiac Injury and Dysfunction During Acute Viral Myocarditis. *Circ Res*. 2012 Aug 3;111(4):415–25.
27. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2007 Dec 1;28(24):3076–93.
28. 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 Clin Proc*. 1989 Oct;64(10):1235–45.
29. From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current Status of Endomyocardial Biopsy. *Mayo Clin Proc*. 2011 Nov;86(11):1095–102.
30. Gotsman I, Keren A, Admon D. Cardiogenic Shock in an Elderly Woman: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(12):773–5.
31. Sarda L, Colin P, Boccara F, Daou D, Lebtahi R, Faraggi M, et al. Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Mar;37(3):786–92.
32. Dec GW, Palacios I, Yasuda T, Fallon JT, Khaw BA, Strauss HW, et al. Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Jul;16(1):97–104.
33. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr;53(17):1475–87.
34. Ntusi N, Samuels P, Moosa S, Mocumbi A. Diagnosing cardiac disease during pregnancy: imaging modalities. *Cardiovasc J Afr*. 2016 May 18;27(2):95–103.
35. Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, Uemura A, Kubo N, Kimura K, et al. Transient Ventricular Wall Thickening in Acute Myocarditis. *Jpn Circ J*. 2001;65(10):863–6.
36. Zagrosek A, Wassmuth R, Abdel-Aty H, Rudolph A, Dietz R, Schulz-Menger J. Relation between myocardial edema and myocardial mass during the acute and convalescent phase of myocarditis - a CMR study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10(1):19.
37. Ammann P, Naegeli B, Schuiki E, Straumann E, Frielingsdorf J, Rickli H, et al. Long-term outcome of acute myocarditis is independent of cardiac enzyme release. *Int J Cardiol*. 2003 Jun;89(2–3):217–22.
38. Karjalainen J, Heikkilä J. “Acute pericarditis”: myocardial enzyme release as evidence for myocarditis. *Am Heart J*. 1986 Mar;111(3):546–52.

39. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001 Jan;218(1):215–23.
40. De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, Chimenti C, Belloni E, Mellone R, et al. Delayed Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Chronic Myocarditis Presenting With Heart Failure or Recurrent Arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr;47(8):1649–54.
41. Miller DD, Holmvang G, Gill JB, Dragotakes D, Kantor HL, Okada RD, et al. MRI detection of myocardial perfusion changes by gadolinium-DTPA infusion during dipyridamole hyperemia. *Magn Reson Med*. 1989 May;10(2):246–55.
42. Paajanen H, Brasch RC, Schmiedl U, Ogan M. Magnetic resonance imaging of local soft tissue inflammation using gadolinium-DTPA. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 1987 Feb;28(1):79–83.
43. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. T1 Mapping for the Diagnosis of Acute Myocarditis Using CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Oct;6(10):1048–58.
44. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):92.
45. Schumm J, Greulich S, Sechtem U, Mahrholdt H. T1 mapping as new diagnostic technique in a case of acute onset of biopsy-proven viral myocarditis. *Clin Res Cardiol*. 2014 May;103(5):405–8.
46. Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Population Study Examining the Relationship of Disease Development to Gadolinium Exposure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb 14;2(2):264–7.
47. Reiter T, Ritter O, Prince MR, Nordbeck P, Wanner C, Nagel E, et al. Minimizing Risk of Nephrogenic systemic fibrosis in Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):31.
48. Friedrich MG. Myocardial T1: The Rise of a Novel Biomarker Continues\*. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;8(1):47–9.
49. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, Ntusi NA, Banerjee R, Holloway C, et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):13.
50. Messroghli DR, Greiser A, Fröhlich M, Dietz R, Schulz-Menger J. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Oct;26(4):1081–6.

51. Puntmann VO, D’Cruz D, Smith Z, Pastor A, Choong P, Voigt T, et al. Native Myocardial T1 Mapping by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Subclinical Cardiomyopathy in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1;6(2):295–301.
52. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and Assessment of Anderson-Fabry Disease by Cardiovascular Magnetic Resonance Noncontrast Myocardial T1 Mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 May 1;6(3):392–8.
53. Laissy J-P, Messin B, Varenne O, Iung B, Karila-Cohen D, Schouman-Claeys E, et al. MRI of Acute Myocarditis. *Chest*. 2002 Nov;122(5):1638–48.
54. Friedrich MG. Tissue Characterization of Acute Myocardial Infarction and Myocarditis by Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008 Sep;1(5):652–62.
55. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall’Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):36.
56. Luetkens JA, Homsy R, Dabir D, Kuetting DL, Marx C, Doerner J, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance for Short-Term Follow-Up in Acute Myocarditis. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jul;5(7):e003603.
57. Mavrogeni S, Spargias C, Bratis C, Kolovou G, Markussis V, Papadopoulou E, et al. Myocarditis as a precipitating factor for heart failure: evaluation and 1-year follow-up using cardiovascular magnetic resonance and endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail*. 2011 Aug;13(8):830–7.
58. Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boyé P, Wassmuth R, Messroghli D, Utz W, et al. Cardiac Magnetic Resonance Monitors Reversible and Irreversible Myocardial Injury in Myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Feb;2(2):131–8.
59. 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 Oct 1;15(10):1140–4.
60. Ugander M, Oki AJ, Hsu L-Y, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, et al. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J*. 2012 May 2;33(10):1268–78.
61. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, Verhaert D, Rajagopalan S, Moore S, et al. Improved Detection of Myocardial Involvement in Acute Inflammatory Cardiomyopathies Using T2 Mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Jan 1;5(1):102–10.
62. Radunski UK, Lund GK, Säring D, Bohnen S, Stehning C, Schnackenburg B, et al. T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance imaging techniques

- reveal unapparent myocardial injury in patients with myocarditis. *Clin Res Cardiol.* 2017 Jan;106(1):10–7.
63. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Föhrenbach F, Frank C, Grothoff M, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Apr;67(15):1800–11.
64. Puntmann VO, Zeiher AM, Nagel E. T1 and T2 mapping in myocarditis: seeing beyond the horizon of Lake Louise criteria and histopathology. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018 May;16(5):319–30.
65. Lurz P, Luecke C, Klingel K, Thiele H, Gutberlet M. Reply: T1 and T2 Mapping in Nonischemic Cardiomyopathies and Agreement With Endomyocardial Biopsy. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Oct 25;68(17):1925.
66. Microsoft Excel [Internet]. [zitiert 2. November 2017]. Verfügbar unter: <https://products.office.com/de-at/excel>.
67. Siemens syngo.via [Internet]. [zitiert 2. November 2017]. Verfügbar unter: <https://www.healthcare.siemens.com/medical-imaging-it/advanced-visualization-solutions/syngovia>.
68. Circle.cvi [Internet]. [zitiert am 2. November 2017]. Verfügbar unter <https://www.circlecvi.com/download.php>.
69. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. 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 Jan 29;105(4):539–42.
70. SPSS [Internet]. [zitiert am 04.07.2018]. Verfügbar unter <https://www.ibm.com/analytics/at/de/technology/spss>.