

Aus dem Zentrum für Kardiologie, Kardiologie I
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

T1 und T2-Mapping zur Detektion chronischer Inflammation bei
Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion mittels
kardialer Magnetresonanztomographie

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

David Zahn
aus Heppenheim
Mainz, 2022

Tag der Promotion:

12.07.2022

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 10 |
| 2 | Literaturdiskussion..... | 12 |
| 2.1 | Herzinsuffizienz | 12 |
| 2.1.1 | Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion | 14 |
| 2.1.2 | Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion | 15 |
| 2.1.3 | Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ... | 15 |
| 2.2 | Kardiomyopathien..... | 16 |
| 2.2.1 | Primäre Kardiomyopathien: DCM-Phänotyp | 19 |
| 2.3 | Myokarditis..... | 24 |
| 2.4 | Inflammation | 25 |
| 2.5 | Diagnostik | 27 |
| 2.5.1 | Endomyokardiale Biopsie | 27 |
| 2.5.2 | Magnetresonanztomographie | 30 |
| 2.5.3 | Nicht-ischämisch, nicht-valvulär bedingte Herzinsuffizienz (DCM-Phänotyp) | 37 |
| 2.5.4 | Myokarditis..... | 39 |
| 2.6 | Prognostische Implikationen..... | 41 |
| 2.6.1 | Implikationen aus den Ergebnissen der endomyokardialen Biopsien | 41 |
| 2.6.2 | Implikationen aus den Ergebnissen der kardialen MRT | 42 |
| 3 | Material und Methoden..... | 44 |
| 3.1 | Studiendesign..... | 44 |
| 3.1.1 | Allgemeines, Ein- und Ausschlusskriterien | 44 |
| 3.1.2 | Patientenkollektiv..... | 44 |
| 3.1.3 | Gesundes Vergleichskollektiv für die Werte der T1- und T2-Parametermaps | 45 |
| 3.2 | MRT-Untersuchung..... | 45 |
| 3.2.1 | Kardiale Funktionsparameter | 45 |
| 3.3 | CMR-Protokoll und Prozessierung der T1- und T2-Parametermaps..... | 47 |
| 3.3.1 | CMR-Protokoll und Sequenzen..... | 47 |
| 3.3.2 | Post-processing der T1- und T2-Parametermaps | 48 |
| 3.4 | Endomyokardiale Biopsie..... | 53 |
| 3.4.1 | Durchführung der EMB..... | 53 |
| 3.4.2 | Definition myokardialer Inflammation | 53 |
| 3.5 | Statistische Auswertung | 54 |
| 3.6 | Laborwerte..... | 55 |
| 4 | Ergebnisse | 56 |
| 4.1 | Patientenkollektiv | 56 |
| 4.2 | Herzgesunde Kontrollgruppe..... | 62 |
| 4.3 | T1- und T2-Werte bei DCM-Patienten und Herzgesunden | 62 |
| 4.3.1 | Native T1-Relaxationszeiten | 62 |
| 4.3.2 | T2-Relaxationszeiten | 66 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 4.4 | T1- und T2-Parameter zur Identifikation von bioptisch gesicherter myokardialer Inflammation bei Patienten vom DCM-Phänotyp..... | 70 |
| 4.4.1 | Native T1-Relaxationszeiten bei Patienten mit DCM-Phänotyp mit und ohne myokardiale Inflammation | 71 |
| 4.4.2 | T2-Relaxationszeiten bei Patienten vom DCM-Phänotyp mit und ohne myokardiale Inflammation | 74 |
| 4.4.3 | Kombinierte T1- und T2-ROC-Analyse für die DCM-Phänotypen mit und ohne Inflammation | 78 |
| 5 | <i>Diskussion</i>..... | 80 |
| 5.1 | Ergebnisse vergleichbarer Studien..... | 80 |
| 5.1.1 | T2 mapping cardiovascular magnetic resonance identifies the presence of myocardial inflammation in patients with dilated cardiomyopathy as compared to endomyocardial biopsy (Spieker et al.) | 82 |
| 5.1.2 | MyoRacer-Trial | 83 |
| 5.1.3 | Cardiac MRI and Texture Analysis of Myocardial T1 and T2 Maps in Myocarditis with Acute versus Chronic Symptoms of Heart Failure (Baessler et al.)..... | 84 |
| 5.2 | Zusammenfassung der Ergebnisse vergleichbarer Studien und Implikationen..... | 84 |
| 5.3 | Studiendesign bei vergleichbaren Studien | 85 |
| 5.4 | Patientenkollektiv bei vergleichbaren Studien..... | 87 |
| 5.5 | Biopsietechnik bei vergleichbaren Studien | 88 |
| 5.6 | Definition von Inflammation bei vergleichbaren Studien | 89 |
| 5.7 | MR-Technik bei vergleichbaren Studien | 90 |
| 5.8 | MR-Messparameter bei vergleichbaren Studien | 91 |
| 5.9 | Limitationen der Studie | 92 |
| 5.10 | Zukünftige Entwicklung | 95 |
| 6 | <i>Zusammenfassung</i> | 97 |
| 7 | <i>Literaturverzeichnis</i>..... | 99 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|--|
| ACE | <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> |
| AHA | <i>American Heart Association</i> |
| AT1 | Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1 |
| BNP | B-natriuretisches Peptid |
| CI | <i>cardiac index</i> (kardialer Index) |
| CK | Creatinkinase |
| CK-MB | Creatinkinase vom <i>Muscle-Brain type</i> |
| CMR | kardiale Magnetresonanztomographie |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CVI | <i>Cardiovascular Imaging</i> |
| DCM | dilatative Kardiomyopathie |
| ECV | Extrazellulärvolumen |
| EDV | enddiastolisches Volumen |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMB | endomyokardiale Biopsie |
| EPHESUS | <i>Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study</i> |
| ESC | <i>European Society of Cardiology</i> |
| ESV | endsystolisches Volumen |
| ETL | <i>echo train length</i> (Echozuglänge) |
| FDC | familiäre dilatative Kardiomyopathie |
| FOV | <i>field of view</i> (Sichtfeld) |
| GRASE | <i>gradient and spin echo</i> |
| HCM | hypertrophe Kardiomyopathie |
| HE-Färbung | Hämatoxylin-Eosin-Färbung |
| HF | <i>heart failure</i> (Herzinsuffizienz) |
| HFmrEF | <i>heart failure with mid-range ejection fraction</i> (Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion) |
| HFpEF | <i>heart failure with preserved ejection fraction</i> (Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion) |
| HFrEF | <i>heart failure with reduced ejection fraction</i> (Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion) |
| HFSA | <i>Heart Failure Society of America</i> |
| HIV | humanes Immundefizienz-Virus |

| | |
|---------------|---|
| HLA | horizontale lange Achse |
| HLA | humanes Leukozyten Antigen |
| HMV | Herzminutenvolumen |
| HV | <i>healthy volunteers</i> (gesunde Freiwillige) |
| ICD | implantierbarer Cardioverter-Defibrillator |
| IDC | idiopathische dilatative Kardiomyopathie |
| IKDT | Institut für kardiale Diagnostik und Therapie in Berlin |
| KHK | koronare Herzkrankheit |
| LAX | Längsachsenschnitt |
| LFA-1 | lymphozytenfunktionsassoziiertes Antigen 1 |
| LGE | <i>Late Gadolinium Enhancement</i> |
| LLC | Lake-Louise-Kriterien |
| LV | linker Ventrikel/linksventrikulär |
| LVEDD | linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser |
| LV-EDVI | linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex |
| LVEF | linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LV-ESVI | linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex |
| LV-SVI | linksventrikulärer Schlagvolumenindex |
| MAC-1 | <i>Macrophage-1-Antigen</i> |
| mad | <i>mean absolute deviation</i> (mittlere absolute Abweichung) |
| madSD | <i>standard deviation of mean absolute deviation</i> (Standardabweichung der mittleren absoluten Abweichung) |
| MELAS-Syndrom | Mitochondriale Enzephalopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden |
| MERIT-HF | <i>Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure</i> |
| MESE | <i>multiecho spin-echo</i> |
| MHz | Megahertz |
| MOLLI | <i>Modified Look-Locker Inversion recovery technique</i> |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NK | natürliche Killerzellen |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| OPTIMAAL | <i>Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin-II- Antagonist Losartan</i> |
| PAS-Reaktion | Periodsäure-Schiff-Reaktion |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion |

| | |
|-------------|--|
| ROC | <i>receiver operating characteristics</i> (Operationscharakteristik eines Beobachters) |
| ROI | <i>region of interest</i> (Bereich von Interesse) |
| RV | rechter Ventrikel |
| SAX | Kurzachsenschnitt |
| SCMR | <i>Society for Cardiovascular Magnetic Resonance</i> |
| shMOLLI | <i>shortened Modified Look-Locker Inversion recovery technique</i> |
| SOLVD | <i>Studies of Left Ventricular Dysfunction</i> |
| SPSS | <i>Statistical Package for the Social Science</i> |
| SV | Schlagvolumen |
| T | Tesla |
| TE | Echozeit |
| TR | Repetitionszeit |
| WHO | <i>World Health Organisation</i> |
| WPW-Syndrom | <i>Wolff-Parkinson-White-Syndrom</i> |

Für englische Begriffe wurde in allen Fällen, für die dies als angemessen erschien, der entsprechende deutsche Begriff verwendet. Die englischen Begriffe sind zur Information aufgeführt und als solche durch kursive Schrift kenntlich gemacht, die entsprechend deutsche Bezeichnung wurde dahinter in Klammern gesetzt.

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Farbcodierte T1- und T2-Parametermap | 38 |
| Abbildung 2: Farbcodiertes T1- und T2-Parametermapping..... | 40 |
| Abbildung 3: Parametermaperstellung des linken Ventrikels im Kurzachsenschnitt mittels T2 und T1 | 48 |
| Abbildung 4: Stark vereinfachtes 17-Segmentmodell nach AHA | 50 |
| Abbildung 5: Übersicht über das Patientenausschlussverfahren..... | 57 |
| Abbildung 6: ROC-Kurve T1-Parameter: Kontrollgruppe versus DCM-Patienten | 64 |
| Abbildung 7: T1 global der Kontrollgruppe und DCM-Patient | 65 |
| Abbildung 8: T1 mittventrikulär septal der Kontrollgruppe und DCM-Gruppe | 65 |
| Abbildung 9: ROC-Kurve T2-Werte: Kontrollgruppe versus DCM-Patienten | 67 |
| Abbildung 10: T2 global der Kontrollgruppe und DCM-Patienten | 68 |
| Abbildung 11: T2 mittventrikulär septal der Kontrollgruppe und DCM-Patienten | 69 |
| Abbildung 12: T2 mittleres Maximum der Kontrollgruppe und DCM-Patienten | 69 |
| Abbildung 13: ROC-Kurve T1-Werte: DCM I ⁺ versus I ⁻ | 73 |
| Abbildung 14: T1 mittventrikulär septal der Kontrollgruppe und DCM I ⁺ und I ⁻ | 74 |
| Abbildung 15: ROC-Kurve der T2-Werte für DCM I ⁺ und I ⁻ | 76 |
| Abbildung 16: T2 global der Kontrollgruppe und DCM I ⁺ und I ⁻ | 77 |
| Abbildung 17: ROC-Kurve T1- und T2-Werte: Herzgesunde versus DCM-Patienten .. | 78 |
| Abbildung 18: ROC-Kurve T1- und T2-Werte: DCM I ⁺ und I ⁻ | 79 |

Abbildungen 1-3 mit freundlicher Genehmigung von [REDACTED], [REDACTED]
und [REDACTED].

Abbildung 4 erstellt nach Vorbild des 17-Segmentmodells der American Heart Association (1).

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: NYHA Klassifikation bei Herzinsuffizienz | 14 |
| Tabelle 2: Primäre Kardiomyopathien | 17 |
| Tabelle 3: Sekundäre Kardiomyopathien | 18 |
| Tabelle 4: Ursachen der nicht ischämischen, nicht valvulären Herzinsuffizienz vom ... | 21 |
| Tabelle 5: (Fortführung von Tabelle 4) Ursachen der nicht ischämischen, nicht valvulären Herzinsuffizienz vom DCM-Phänotyp..... | 22 |
| Tabelle 6: Verteilungsmuster LGE | 35 |
| Tabelle 7: Normwerte der Funktionsparameter | 46 |
| Tabelle 8: Messmethoden und Referenzwerte | 55 |
| Tabelle 9: Patientencharakteristika | 58 |
| Tabelle 10: Patientencharakteristika nach Diagnosegruppe..... | 59 |
| Tabelle 11: Laborwerte der Patienten | 60 |
| Tabelle 12: Volumetrie der Patienten | 61 |
| Tabelle 13: T1-Relaxationszeiten: HV- und DCM-Phänotyp-Gruppe..... | 63 |
| Tabelle 14: T2-Relaxationszeiten: HV- und DCM-Phänotyp-Gruppe..... | 66 |
| Tabelle 15: T1-Relaxationszeiten für HV, DCM-Phänotyp I ⁻ und I ⁺ | 72 |
| Tabelle 16: T2-Relaxationszeiten für HV, DCM-Phänotypen I ⁻ und I ⁺ | 75 |
| Tabelle 17: Vergleichbare Studien | 88 |
| Tabelle 18: Definition von Inflammation bei vergleichbaren Studien..... | 90 |

1 Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen die bei weitem häufigste Todesursache in Deutschland dar. Nach der chronisch ischämischen Herzkrankheit und dem akuten Myokardinfarkt rangiert die Herzinsuffizienz auf Platz drei der Todesursachen mit schätzungsweise 26 Millionen Erkrankten weltweit (2, 3).

Hierbei existieren die vielfältigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz. So stellen sich beispielsweise Kardiomyopathien klinisch häufig als Herzinsuffizienz mit den typischen Beschwerden wie Dyspnoe, Ödemen und insgesamt verminderter Leistungsfähigkeit sowie allgemeiner Müdigkeit und Abgeschlagenheit dar (4). Kardiomyopathien sind eine Gruppe von angeborenen oder erworbenen Erkrankungen des Myokards mit elektrischer oder mechanischer Dysfunktion und können zu einer übermäßigen Hypertrophie des Myokards oder einer Dilatation der Ventrikel führen.

Eine der häufigsten Formen einer nicht-ischämischen, nicht-valvulär bedingten Herzinsuffizienz imponiert MR-tomographisch als dilatative Kardiomyopathie (DCM) (5). Für diesen Phänotyp ist eine Erweiterung (Dilatation) eines oder beider Ventrikel und der damit verbundenen verminderten Auswurfleistung charakteristisch. Die Ätiologie der DCM ist vielfältig und reicht von virus- über entzündungsassoziierte Erkrankungen ohne Virusnachweis zu Speichererkrankungen, toxischen Schädigungen sowie (poly-)genetischen, kombinierten oder idiopathischen Ursachen.

Nicht nur die hohen Fallzahlen, sondern auch die außerordentlich hohe klinische Relevanz erfordern demnach eine intensive Auseinandersetzung mit den diagnostischen Möglichkeiten zur Identifikation kardialer Erkrankungen. Derzeit besitzt die endomyokardiale Biopsie einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der Herzinsuffizienz des DCM-Phänotyps. Obwohl die Technik mit einer gewissen Fehleranfälligkeit und begrenzten Aussagekraft über das Ausmaß der myokardialen Beteiligung behaftet ist, gilt die endomyokardiale Biopsie (EMB) kombiniert mit der histologischen Auswertung weiterhin als der Goldstandard (6). Aus den Ergebnissen der EMB kann die Indikation für therapeutische

Maßnahmen, wie z.B. eine medikamentöse Immunsuppression, abgeleitet werden (7, 8).

Auch die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) besitzt eine hohe Relevanz in der Bildgebung der Kardiomyopathien. Im Rahmen der konventionellen CMR gelingt eine Gewebecharakterisierung unter Verwendung des Late Gadolinium Enhancement (LGE). Hierbei reichert sich nach einiger Zeit gadoliniumhaltiges Kontrastmittel in fibrosiertem Gewebe an und das entstehende Verteilungsmuster ist hierbei charakteristisch für die jeweilige kardiale Erkrankung (9). Da konventionelle Verfahren wie dieses bei Erkrankungen mit diffusem Verteilungsmuster an ihre Grenzen stoßen, wurden alternative Verfahren wie das T1- und T2-Mapping entwickelt (10). Mittels dieser Maps wird der Nachweis von schwer differenzierbaren, strukturellen Veränderungen des Herzens ermöglicht, ohne dass hierbei ein subjektiver Vergleich mit gesundem Gewebe benötigt wird. Es konnte gezeigt werden, dass diese Verfahren gut geeignet sind um ischämische, fibrotische oder entzündliche kardiale Prozesse zu erkennen (11).

Die aktuell verfügbare Studienlage lässt leider nur bedingt Schlüsse auf eine Korrelation von EMB- und CMR-Mapping-Ergebnissen in Bezug auf die Erfassung einer chronischen myokardialen Inflammation zu.

Ziel dieser Dissertation ist die Differenzierung zwischen Patienten mit klinisch gesicherter Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (DCM-Phänotyp) und einer herzgesunden Kontrollgruppe mittels T1- und T2-Mapping. Des Weiteren soll die Identifikation von DCM-Phänotyp-Patienten mit myokardialer Inflammation innerhalb der DCM-Gesamtgruppe erfolgen. Grundlage für die Definition der Inflammation ist auch hier das histopathologische Ergebnis der endomyokardialen Biopsie. Hierzu wurden in einer monozentrischen, retrospektiven Analyse insgesamt 65 Patienten eingeschlossen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz (englisch: heart failure; HF) beschreibt die Unfähigkeit des Herzens dem Organismus eine ausreichende Menge an sauerstoffgesättigtem Blut zur Verfügung zu stellen. Der zugrundeliegende Pathomechanismus hierbei ist eine Funktionsstörung des Herzens unterschiedlicher Genese die eine gestörte systolische oder diastolische Funktion und Reduktion des Herzzeitvolumens zur Folge hat (12).

Als Todesursache rangiert die Herzinsuffizienz derzeit, noch vor Krebserkrankungen, auf Platz drei mit etwa 26 Millionen Betroffenen weltweit (2, 3). Weiterhin zeigt die Inzidenz (Neuerkrankungsrate) sowie Prävalenz (Häufigkeit) der Herzinsuffizienz eine Alterskorrelation (13-19): Im Rahmen der Framingham-Studie ergab sich für die Altersgruppe der 50 bis 59-Jährigen eine Prävalenz von weniger als 1%, während in der Altersgruppe der 80 bis 89-jährigen Patienten bereits 6,6% (Männer) bis 7,9% (Frauen) erkrankten. Es gilt hierbei zu beachten, dass im Rahmen dieser Studie nur Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz berücksichtigt wurden, schätzungsweise zeigen jedoch nur etwa die Hälfte der Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion Symptome (14, 15). Während bei jungen Patienten eher Männer erkranken, tritt die Herzinsuffizienz in höherem Alter gehäuft bei Frauen auf. Insgesamt betrachtet ist die Geschlechterverteilung der Herzinsuffizienzerkrankungen in etwa ausgewogen (20).

Der Funktionsstörung des Herzens liegt meist eine myokardiale Schädigung zu Grunde, die beispielsweise durch eine dauerhaft erhöhte Volumen- oder Druckbelastung des Herzens und der damit verbundenen verminderten Kontraktionsfähigkeit verursacht sein kann. Zwar existieren physiologische Kompensationsmechanismen welche kurz- oder mittelfristig ein ausreichendes Herz-Minuten-Volumen aufrecht erhalten können, jedoch führen diese auf Dauer zu weiterer myokardialer Schädigung (21, 22). Häufig ist der linke Ventrikel betroffen, generell kann die Herzinsuffizienz aber auch den rechten oder beide

Ventrikel (globale HF) betreffen. Die Herzinsuffizienz wird anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in drei Gruppen unterteilt:

- HFrEF (englisch: heart failure with reduced ejection fraction)
Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion;
systolische Herzinsuffizienz
- HFmrEF (englisch: heart failure with mid-range ejection fraction)
Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter linksventrikulärer
Ejektionsfraktion
- HFpEF (englisch: heart failure with preserved ejection fraction)
Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion;
diastolische Herzinsuffizienz (23)

Das führende Leitsymptom ist zumeist die Luftnot (Dyspnoe), zunächst nur bei körperlicher Belastung (Belastungsdyspnoe), im späteren Verlauf auch in Ruhe (Ruhedyspnoe). Weitere typische Symptome können insbesondere Leistungsminderung und Flüssigkeitsretentionen sein. Bei Linksherzinsuffizienz kann es durch Flüssigkeitsaustritt in die Alveolen zu einem Lungenödem kommen. Als weitere Symptome können periphere Ödeme, zum Beispiel in den Beinen, als Zeichen der unzureichenden rechtsventrikulären Pumpfunktion auftreten. Die schwerste Ausprägung der Herzinsuffizienz ist der akut behandlungsbedürftige kardiogene Schock mit Symptomen schwerster Atemnot, Kaltschweißigkeit, Bewusstseinsintrübung, Hypotonie, Tachykardie und kalten Akren (4).

Die einzelnen Gruppen lassen sich jedoch nicht anhand der klinischen Manifestation unterscheiden. Die Anamnese, verbunden mit einer körperlichen Untersuchung und diagnostischen Tests, wie Elektrokardiogramm, Echokardiogramm oder Bluttests, gibt Aufschluss über die Schwere der Erkrankung und erlaubt eine Einteilung in verschiedene Stadien nach der New York Heart Association (Abkürzung: NYHA; siehe Tabelle 1) (22). Die Entwicklung einer Kardiomyopathie auf dem Boden einer arteriellen Hypertonie, koronaren Herzerkrankung oder eines Herzinfarktes sind dabei führende prädisponierende Faktoren für die Manifestation einer Herzinsuffizienz (14, 24, 25).

Tabelle 1: NYHA Klassifikation bei Herzinsuffizienz (22)

| | |
|----------|--|
| NYHA I | Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkung. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine Dyspnoe, inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen oder Angina pectoris |
| NYHA II | Leichte körperliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit, keine Beschwerden bei Ruhe und geringfügiger Anstrengung. Bei stärkerer Belastung: Dyspnoe, Erschöpfung, Rhythmusstörungen oder Angina pectoris |
| NYHA III | Höhergradige Einschränkung der Leistungsfähigkeit auch bei alltäglicher Belastung, jedoch keine Beschwerden in Ruhe. Bereits geringe Anstrengung verursacht Dyspnoe, Erschöpfung, Rhythmusstörungen oder Angina pectoris |
| NYHA IV | Beschwerden bereits in Ruhe, ohne körperliche Belastung |

2.1.1 Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion

Eine Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (HFrEF) ist definiert ab einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von <40% (26). Für die Dysfunktion des linken Ventrikels existieren verschiedene Ursachen. Eine dauerhaft erhöhte Volumen- (engl.: preload) und Druckbelastung (engl.: afterload) führt neben einer verminderten myokardialen Kontraktilität zu einem irreversiblen strukturellen Umbau (engl.: remodeling) des Myokards. Dies ist einerseits als Mechanismus im Sinne einer Adaptation an die gesteigerte Anforderung an das Myokard zu betrachten, andererseits führt es zu einer Progression der Herzinsuffizienz mit schlechterer Prognose im weiteren Verlauf (27, 28).

Ziele der Therapie sind gemäß den Guidelines der American Heart Association (AHA) von 2016 und der Heart Failure Society of America (HFSA) von 2010 neben der Senkung der Morbidität und Mortalität, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verminderung des kardialen Remodeling. Das kardiale Remodeling beschreibt Anpassungs- und Umbauprozesse, welche zu einer Herzinsuffizienz führen können. Ursächlich sind dabei meist vorangegangene Herzmuskelschäden, z.B. nach einem Myokardinfarkt. Das kardiale Remodeling umfasst im Allgemeinen Fibrosierung, Ventrikeldilatation und

Herzmuskelhypertrophie (29). Die pharmakologischen Therapieoptionen beinhalten prognoseverbessernde und symptomverbessernde Medikamente wie Diuretika, ACE-Hemmer/AT1-Blocker, Beta-Blocker, Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmer. Supportiv sollte zusätzlich eine Änderung des Lebensstils und körperliche Aktivität zum Einsatz kommen (23, 30).

2.1.2 Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion

Von einer Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF (HFpEF) spricht man bei einer nicht eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion von $>50\%$ und klinischen Symptomen einer kardialen Dysfunktion (26). Verschiedene Studien legen dar, dass 40-60% der Herzinsuffizienzpatienten eine diastolische Dysfunktion bei erhaltener Ejektionsfraktion haben (31-33).

Die Detektion und Diagnosestellung einer HFpEF gestaltet sich aufgrund der fehlenden LVEF-Verminderung, unspezifischen Symptomen und Überlappung der HF mit anderen Erkrankungen häufig schwierig. Erschwerend kommt hinzu, dass zum aktuellen Zeitpunkt keine nachweisbar wirksame Therapie zur Reduktion von Morbidität und Mortalität der HFpEF existiert. Da Patienten jedoch häufig komorbide sind und eine geringere Lebensqualität haben, beinhalten die Therapieziele eine medikamentöse und nicht medikamentöse Symptomverbesserung sowie eine Optimierung der Lebensqualität (23).

2.1.3 Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion

Die HFmrEF wird mit einer mittelgradig eingeschränkten LVEF zwischen der HFrEF und der HFpEF eingeordnet. Die LVEF liegt hierbei im Bereich zwischen 40-49% (26).

Die Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion wird zwar als eine eigenständige Gruppe betrachtet, jedoch wurden HFmrEF-Patienten häufig in Studien zur Therapie einer HFpEF eingeschlossen. Somit existieren für die HFmrEF keine separaten

Empfehlungen, sodass sich an der Therapie der HFpEF orientiert werden kann (23).

2.2 Kardiomyopathien

Eine Kardiomyopathie beschreibt eine Gruppe von Erkrankungen des Herzmuskels, die typischerweise mit einer Beeinträchtigung der mechanischen und/oder elektrischen Funktion einhergehen. Es kommt charakteristischerweise zu einem inadäquaten Ausmaß von kardialer Hypertrophie oder Dilatation.

Eine historische, klinisch jedoch noch häufig genutzte Einteilung, ist die Unterteilung in ischämische und nicht-ischämische Kardiomyopathien:

Eine Herzmuskelschwäche mit reduzierter linksventrikulärer Funktion (LVEF <35-40%), welche aus einer ischämischen Herzerkrankung (z.B. Herzinfarkt) resultiert, wird demnach als ischämische Herzkrankheit bezeichnet. Im Gegensatz hierzu zählen zu den nicht-ischämischen Kardiomyopathien diejenigen Kardiomyopathien, welche nicht aus einer ischämischen Herzerkrankung resultieren. Die wichtigsten Phänotypen der nicht ischämischen Kardiomyopathien sind die angeborene oder erworbene dilatative Kardiomyopathie (DCM), die restriktive Kardiomyopathie, die primär angeborene hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) sowie die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (34-39).

Im Folgenden werden jedoch die aktuelleren Einteilungen der American Heart Association (AHA) verwendet (35). Demnach werden primäre von sekundären Kardiomyopathien unterschieden. Primäre Kardiomyopathien können angeboren oder erworben sein und beschränken sich in ihrer Manifestation auf das Herz. Dazu zählt auch die akute oder chronische Myokarditis, definiert als eine primäre Kardiomyopathie mit Inflammation. Eine Übersicht über primäre Kardiomyopathien gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Primäre Kardiomyopathien (35, 40); Tabelle nach UpToDate, Inc. and/or its affiliates; Stand: Februar 2020

| Primäre Kardiomyopathien | | |
|--|---|---|
| angeboren (genetisch) | erworben | gemischt |
| <ul style="list-style-type: none"> - Hypertrophe Kardiomyopathie - Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie - Noncompaction-Kardiomyopathie - Glykogenspeichererkrankungen (z.B. Danon, PRKAG2) - Leitungsdefekte (z.B. WPW-Syndrom) - Mitochondriale Kardiomyopathien (z.B. MELAS-, Kearns-Sayre-Syndrom) | <ul style="list-style-type: none"> - Myokarditis - Stressprovozierte Kardiomyopathie (Tako-Tsubo) - Schwangerschafts-Kardiomyopathie - Tachykardie induzierte Kardiomyopathie - Neugeborene diabetischer Mütter mit insuffizienter Stoffwechseleinstellung | <ul style="list-style-type: none"> - Dilatative Kardiomyopathie - Restriktive Kardiomyopathie |

Sekundäre Kardiomyopathien sind als systemische Erkrankungen mit einer kardialen Beteiligung im Krankheitsverlauf definiert (35). Eine Übersicht über die verschiedenen Ursachen einer sekundären Kardiomyopathie liefert Tabelle 3.

Tabelle 3: Sekundäre Kardiomyopathien; (35, 40); Tabelle nach UpToDate, Inc. and/or its affiliates; Stand: Februar 2020

| Sekundäre Kardiomyopathien | |
|-----------------------------------|--|
| Speichererkrankungen | Hämochromatose, M. Fabry, Glykogenspeicherkrankheit vom Typ 2 (M. Pompe), M. Niemann-Pick |
| Endokrine | Diabetes mellitus, Hyper-/Hypothyreose, Phäochromozytom, Akromegalie |
| Neuromuskulär/neurologisch | Friedreich Ataxie, Muskeldystrophie Duchenne und Becker-Kiener, Emery-Dreifuß, myotone Dystrophie Typ 1, Neurofibromatose, tuberöse Sklerose |
| Autoimmun | Lupus erythematodes, Dermatomyositis, rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Polyarthritis nodosa |
| Toxisch | Antimetabolitentherapie, Anthracycline, Cyclophosphamid, Strahlentherapie, Drogenmissbrauch, Anabolika |
| Infiltrativ | Amyloidose, M. Gaucher, M. Hurler, M. Hunter |
| Andere | Fehlernährung, Carnitin-/Selenmangel |

Da diese Dissertation sich mit der Identifikation myokardialer Inflammation bei Patienten mit einer Kardiomyopathie vom DCM-Phänotyp beschäftigt, wird im nächsten Abschnitt der Schwerpunkt auf die nicht ischämische und nicht valvulär bedingte Herzinsuffizienz vom DCM-Phänotyp gelegt.

2.2.1 Primäre Kardiomyopathien: DCM-Phänotyp

Als primäre Kardiomyopathie kann die DCM sowohl angeboren als auch erworben sein. Sie ist charakterisiert durch eine nicht ischämisch oder valvulär bedingte Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) und eine Erweiterung eines oder beider Ventrikel (41, 42).

Die Herzinsuffizienz vom DCM-Phänotyp wird mit einer Inzidenz von 5-8/100.000 und einer Prävalenz von 36 pro 100.000 angegeben. Sie ist damit die häufigste Form der Kardiomyopathie und gleichzeitig die häufigste Ursache für eine Herzinsuffizienz unter den (nicht-ischämischen) Kardiomyopathien. Die idiopathische DCM ist die häufigste Ursache für eine Herztransplantation (38, 43).

Die Gründe für die Entwicklung einer HFrEF vom DCM-Phänotyp sind sehr heterogen. Sie wird mit einer Vielzahl von Viren, darunter Parvovirus B19, HHV6 und Enteroviren in Verbindung gebracht.

Die Diagnose einer Herzinsuffizienz vom DCM-Phänotyp beinhaltet zunächst unabhängig von der Genese den Nachweis von:

1. Echokardiographischer Nachweis einer Reduktion der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF <45%) und/oder eines fractional shortening (engl.: Verkürzung des Herzens während des Pumpvorgangs) um <25%
und/oder
2. Echokardiographischer linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) von >117%
3. Ausschluss einer ischämischen oder valvulären Ursache der Herzinsuffizienz (41)

In etwa 50% der Fälle kann zunächst im Rahmen der klinischen Untersuchung keine Ursache identifiziert werden. Um dann von einer idiopathischen DCM (Synonym: IDC; engl.: idiopathic dilated cardiomyopathy) sprechen zu können, bedarf es des Ausschlusses weiterer folgender Kriterien:

1. Arterieller Bluthochdruck (160/110 mmHg in wiederholten Messungen)
2. Koronararterienstenosen (Koronare Obstruktion von >50%)
3. Supraventrikuläre Arrhythmien
4. Systemische Erkrankungen
5. Perikarderkrankungen
6. Kongenitale Herzerkrankungen
7. Anamnestisch exzessiver Alkoholkonsum (>40g/Tag)
8. Cor pulmonale (44)

Die Studienlage lässt vermuten, dass bei etwa 20-50% der Patienten mit einer idiopathischen DCM eine genetische Mutation als Auslöser der Erkrankung vorliegt. Für die Diagnose einer familiären DCM (Synonym: FDC; engl.: familial dilated cardiomyopathy) muss mindestens eines von zwei Kriterien erfüllt sein:

1. Zwei oder mehr betroffene verwandte Familienmitglieder
2. Ein Verwandter 1. Grades mit unerklärtem plötzlichem Herztod im Alter von <35 Jahren (41, 44)

In den meisten Fällen einer FDC folgt die Vererbung einem autosomal-dominanten Muster, jedoch existieren auch andere Formen der genetischen Vererbung (autosomal rezessiv, X-chromosomal und mitochondrial) (41).

Neben der idiopathischen und familiär-genetischen Form gibt es noch viele weitere mögliche auslösende Faktoren. So kann eine HFrEF vom DCM-Phänotyp auch auf dem Boden einer viralen oder bakteriellen Infektion entstehen. Auch endokrine Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Schilddrüsenerkrankungen können mit dem DCM-Phänotyp assoziiert sein. Weiterhin gibt es Stress- und Medikamenten-induzierte Formen. Klinisch relevante Medikamente mit bekannter kardiotoxischer Nebenwirkung sind unter anderem Chemotherapeutika wie Doxorubicin und Cyclophosphamid (45). Eine Übersicht ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Ursachen der nicht ischämischen, nicht valvulären Herzinsuffizienz vom DCM-Phänotyp; nach UpToDate, Inc. and/or its affiliates; Stand: Februar 2020

| Infektiöse Ursachen | Medikamente | Inflammatorisch/Autoimmun |
|--|---|--|
| <p>Viral</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adenovirus - Coxsackievirus - Zytomegalievirus - HIV - Influenzavirus - Varizella - Hepatitis - Epstein-Barr - Echovirus - Parvovirus - Andere <p>Bakteriell</p> <ul style="list-style-type: none"> - Streptokokken - Typhus - Diphtherie - Brucellose - Psittakose - Mycobakterien - Rickettsien - Spirochäten - Leptospirose - Syphilis - Borreliose | <p>Chemotherapeutika</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anthracycline - Cyclophosphamid - Trastuzumab <p>Antiretrovirale Medikamente</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zidovudine - Didanosine - Zalcitabine | <ul style="list-style-type: none"> - Systemischer Lupus erythematoses - Dermatomyositis - Sklerodermie - Rheumatoide Arthritis - Sarkoidose - Hypersensitivity myocarditis - Andere autoimmune Myokarditiden - Riesenzellerteriitis - Kawasaki Syndrom <p>Endokrine Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyper-/Hypothyreose - Wachstumshormon Über-/Unterfunktion - Diabetes mellitus - Cushing Syndrom |

Tabelle 5: (Fortführung von Tabelle 4) Ursachen der nicht ischämischen, nicht valvulären Herzinsuffizienz vom DCM-Phänotyp; nach UpToDate, Inc. and/or its affiliates; Stand: Februar 2020

| Infektiöse Ursachen | Medikamente | Inflammatorisch/Autoimmun |
|---|--|---|
| Pilze - Kryptokokkose - Histoplasmose Parasiten - Toxoplasmose - Trypanosomen - Shistosomen - Trichinose | Andere - Phenotiazin - Chloroquin - Clozapin | Genetisch (mit oder ohne neuromuskuläre Erkrankung) - Familiär (und sporadisch) genetische Kardiomyopathie - Muskeldystrophie Duchenne - Myotone Dystrophie - Friedreichs Ataxie - Arrhythmogene rechts ventrikuläre Kardiomyopathie |
| Speicherkrankheiten | Elektrolyte und renale Abnormitäten | Verschiedene |
| - Hämochromatose - Amyloidose | - Hypokalziämie - Hypophosphatämie - Urämie | - Tachykardie - Peripartal - Hitzschlag - Hypothermie - Schlafapnoe - Strahlung - Hyperkalziämie - Freie Sauerstoffradikale |
| Nährstoffmangel | Differentialdiagnose | |
| - Thiamin - Selen - Carnitin - Niacin | - Ischämische Herzerkrankung | |

Die Behandlung einer HFrEF vom DCM-Phänotyp richtet sich zunächst nach der zugrundeliegenden Ursache. Je nach Genese beinhaltet dies die Vermeidung der Exposition gegenüber den jeweils auslösenden Toxinen (z.B. Medikamente oder Alkohol) oder die Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung (z.B. Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen). Bei einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie ist keine spezifische Therapie verfügbar. Diese

richtet sich nach den klinischen Symptomen und zielt auf eine Reduktion von Morbidität und Mortalität sowie die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Die initiale Vorstellung der Patienten erfolgt häufig mit einer bereits deutlich reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (NYHA III-IV) (41). Daher profitieren Patienten mit einer IDC auch von dem pharmakologischen Therapieansatz der HFrEF. Studien wie SOLVD und OPTIMAAL. Diese legen dar, dass ein Therapieansatz mit ACE-Inhibitoren/AT1-Rezeptorblockern die Mortalität senken kann (46, 47). Zusätzlich zeigt auch die Verwendung von Aldosteron-Inhibitoren im Rahmen der EPHESUS- Studie eine Reduktion der Mortalität (48). Als fester Bestandteil der Herzinsuffizienztherapie belegt auch die Studie MERIT-HF eine Reduktion der Mortalität für eine Herzinsuffizienztherapie mit β -Blockern (49).

In den weiteren Abschnitten werden die Begrifflichkeiten der HFrEF vom DCM-Phänotyp und der nicht ischämischen, nicht valvulären Herzinsuffizienz vom DCM-Phänotyp synonym verwendet.

2.3 Myokarditis

Die Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels, verursacht durch eine Vielzahl an möglichen infektiösen und nicht-infektiösen Auslösern. Wird diese Inflammation von einer kardialen Dysfunktion begleitet, so spricht man von einer inflammatorischen Kardiomyopathie. Diese wird häufig als eine eigenständige Erkrankungsform betrachtet (50, 51).

Eine Myokarditis kann einen akuten oder einen chronischen Verlauf nehmen. Eine chronische Myokarditis ist üblicherweise definiert ab einem Krankheitsverlauf von über drei Monaten (52).

Bei einem Großteil der Patienten heilt eine milde Myokarditis ohne spezifische Therapie folgenlos aus und nimmt keinen chronischen Verlauf. Bei etwa einem Drittel der Betroffenen entwickelt sich im Verlauf jedoch eine Herzinsuffizienz des DCM-Phänotyps, welche eine insgesamt schlechtere Prognose zur Folge hat. Dies macht die Myokarditis nach idiopathischen und genetischen Gründen zu einer der häufigsten Ursachen einer phänotypischen DCM. Die Prävalenz einer Myokarditis in Fällen von plötzlichem Herztod bei jungen Patienten wird in der Literatur mit bis zu 42% angegeben (45, 53-55).

Die potenziellen Auslöser einer Myokarditis sind vielfältig und häufig multifaktoriell bedingt. Ursachen können hierbei sowohl idiopathischer, autoimmuner als auch infektiöser Genese sein. Eine Myokarditis kann allerdings auch post-infektiös durch Transplantatabstoßungsreaktionen oder durch Toxine wie Medikamente, Schwermetalle oder Alkohol verursacht sein (56, 57). Trotz unterschiedlicher Ätiologie kommt es in aller Regel zur Ödembildung, Herzmuskelzellnekrose und Entzündungszellinfiltration (56). Zu den am häufigsten Myokarditis-assoziierten Viren werden Coxsackieviren A/B, Parvovirus B19 und Adenoviren gezählt. Gelingt der Nachweis eines viralen Genoms in der PCR spricht man von einer viralen inflammatorischen Kardiomyopathie oder Virusmyokarditis. Der Nachweis viraler Bestandteile im Myokard bei betroffenen Patienten deutet auf eine zentrale Rolle der viralen Myokarditis als zugrundeliegende Ursache der phänotypischen DCM hin (58).

Das klinische Erscheinungsbild der Myokarditis kann sehr variabel sein, was die Diagnose in vielen Fällen zusätzlich erschwert. Da eine Myokarditis mit Brustschmerz, Arrhythmien und den klassischen Symptomen einer Herzinsuffizienz einhergehen kann, sind wichtige Differentialdiagnosen unter anderem das akute Koronarsyndrom, Angina pectoris oder eine stressinduzierte Kardiomyopathie (Tako-Tsubo-Kardiomyopathie) (57).

Jeder Patient mit Verdacht auf eine Myokarditis sollte daher routinemäßig ein 12-Kanal-EKG erhalten. Auch wenn keine Myokarditis-spezifischen EKG-Veränderungen existieren, können beispielweise eine konkav geformte ST-Streckenhebung oder ein verlängerter QRS-Komplex einen wichtigen Hinweis auf das Vorliegen einer Myokarditis geben. Zudem können dadurch eventuell wichtige Differentialdiagnosen der Myokarditis ausgeschlossen werden (57, 59).

Für eine erste Evaluation der Herzleistung dient die Herzultraschalluntersuchung. Hierbei lassen sich Pump- und Klappenfunktion sowie Ventrikelgrößen bestimmen. Sie dient dabei weniger dem definitiven Nachweis einer Myokarditis als dem Ausschluss anderer Ursachen der Herzleistungsminderung (z.B. Klappenvitien, hypertrophe Kardiomyopathie, Perikarderguss) (60).

Laborchemisch kann ebenfalls eine Herzmuskelschädigung nachgewiesen werden. Kardiale Enzyme wie Troponin, CK (Kreatinkinase) und CK-MB (Kreatinkinase-Muscle-Brain type) können im Verlauf, je nach Ausprägung der Schädigung, im Blut laborchemisch messbar ansteigen (56, 61).

2.4 Inflammation

Inflammation im Organismus geht typischerweise mit der Aktivierung von Signalwegen auf molekularer Ebene einher. Die Genexpression wird dabei spezifisch verändert. Insbesondere Zelladhäsionsmoleküle, Zytokine und Rezeptoren werden dadurch verstärkt exprimiert. Ein prominentes Beispiel sind Akute-Phase-Proteine, welche im Rahmen einer Gewebeschädigung vermehrt exprimiert werden. Die Akute-Phase-Proteine sind Teil einer unspezifischen Immunreaktion. Sie beinhalten unter anderem Proteine wie das C-reaktive Protein zur Aktivierung des Komplementsystems oder auch Fibrinogen zur Steigerung der Gerinnungsaktivität.

Bei der Definition einer myokardialen Inflammation muss beachtet werden, dass eine Entzündung sowohl infekassoziert als auch nicht-infektiös bedingt sein kann. Ein nicht-infektiöser inflammatorischer Prozess kann indirekt über den Nachweis von Immunzellinfiltraten, entzündungsassoziierter Proteine oder der verstärkten Expression von Zelladhäsionsmolekülen erfasst werden. Zusätzlich ist es möglich bei virus-assoziiertes Inflammation den Virusnachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion (engl.: polymerase chain reaction; PCR) zu erbringen (62, 63).

Nach dem Statement der European Society of Cardiology (ESC) von 2013 spricht man von einer myokardialen Inflammation beim Nachweis inflammatorischer Infiltrate und der Erfüllung folgender immunhistochemischer Kriterien im Rahmen der endomyokardialen Biopsie:

1. ≥ 14 Lymphozyten/mm² (einschließlich bis zu 4 Monozyten/mm²), davon:
2. ≥ 7 CD3-positiven T-Lymphozyten/mm² (57)

Im Allgemeinen erfolgt die Beurteilung der endomyokardialen Myokardbiopsie gemäß der Dallas-Kriterien zum Nachweis myokardialer Inflammation. Berücksichtigt werden dabei die Myozytendegeneration, der Nachweis zuvor genannter entzündlicher Infiltrate und Zellnekrosen ohne ischämische Ursache (64). Ohne Nachweis von Zellnekrosen kann nach den Dallas Kriterien eine Borderline-Myokarditis diagnostiziert werden. Zusätzlich kann bei histologischem Nachweis von Mac-1-positiven Makrophagen, CD3-positiven und LFA1-positiven Lymphozyten, der Expression von HLA-1 als endotheliales Zelladhäsionsmolekül sowie Perforin-positiven zytotoxischen Zellen die Diagnose einer myokardialen Entzündung gestellt werden (65).

MAC-1 (CD11b) ist ein wichtiger Bestandteil des Komplementsystems und wird von Immunzellen wie Leukozyten, NK-Zellen (natürliche Killerzellen) und Makrophagen auf deren Zelloberfläche exprimiert. Mittels MAC-1 werden Makrophagen angefärbt (66). CD3 ist als Transmembranprotein wichtiger Bestandteil der T-Lymphozyten und induziert die Expression von T-Zell-Rezeptoren (67). Weiterhin lässt sich bei Inflammation das lymphozytenfunktionsassozierte Antigen 1 (LFA-1) nachweisen. Es fungiert als

Integrin und ermöglicht die Zellmigration von Immunzellen vom Blutkreislauf in das betroffene Gewebe (68).

2.5 Diagnostik

2.5.1 Endomyokardiale Biopsie

Die endomyokardiale Biopsie (EMB) dient als diagnostisches Werkzeug zur Identifikation von Patienten mit einer kardialen Dysfunktion. Als wichtigste Indikation für eine EMB gilt die Überwachung und frühzeitige Erkennung einer Allotransplantatabstoßung nach einer Herztransplantation (69). Aber auch bei anderen Erkrankungen wie Myokarditis oder der nicht-ischämisch, nicht-valvulär bedingten Herzinsuffizienz (DCM-Phänotyp) ist eine endomyokardiale Biopsie in Kombination mit einer immunhistochemischen und histologischen Aufarbeitung und Beurteilung nach den Dallas Kriterien indiziert und gilt im Rahmen der Myokarditisdiagnostik als Goldstandard (70). Die EMB erlaubt eine Abgrenzung von virus-positiven zu virus-negativen (autoreaktiven) inflammatorischen Herzmuskelerkrankungen (6-8, 63). Sie ermöglicht eine histologische Aufarbeitung der Biopsieproben durch die Pathologie und unter anderem auch die Beurteilung der myokardialen Inflammation oder Infektion.

Die Punktion des Gefäßes erfolgt in Lokalanästhesie, das Vorbringen des Katheters in das Herz gelingt unter Sicht mittels Kontrastmittel, welches unter Röntgenkontrolle die Gefäße darstellt. Üblicherweise werden bei einer Myokardbiopsie ca. 4-6 Myokardproben aus dem rechten Ventrikel (RV), dem linken Ventrikel (LV) oder aus beiden Ventrikeln (biventrikulär) entnommen. Als Zugang für eine LV-Biopsie dient in der Regel die rechte A. femoralis, im Falle einer RV-Biopsie eine oberflächliche, ausreichend großlumige und gut erreichbare Vene wie die V. jugularis interna oder die V. femoralis. Etwa eine Stunde nach Eingriff wird zusätzlich eine Herzultraschalluntersuchung durchgeführt, um Komplikationen wie eine Herzmuskelperforation frühzeitig zu erkennen. Weitere mögliche Komplikationen der Biopsie oder Kontrastmittelgabe können Herzrhythmusstörungen, Gefäßverletzungen sowie Entzündungen und allergische Reaktionen auf das Kontrastmittel sein (71). Im Rahmen einer retrospektiven single-center Studie von Göbel et al. ergaben sich in einer Kohorte

von 514 Patienten über den Zeitraum von November 2013 bis Dezember 2018 insgesamt 8 (entspricht etwa 1,56% der Fälle) schwerwiegendere Komplikationen. Entsprechende Komplikationen hierbei waren z.B. die iatrogene Dissektion der Zugangsarterie, Kammerflimmern oder die Entwicklung eines Schlaganfalls. Zu einer Komplikation mit letalem Ausgang kam es im Rahmen dieser Studie nicht. Dies belegt die hohe Sicherheit der EMB als bereits fest implementiertes Diagnostikwerkzeug im klinischen Alltag (72).

Die Biopsieproben werden aufgearbeitet und dabei zunächst fixiert und gefärbt. Diese Präparation erlaubt im folgenden Schritt unter anderem eine morphologische Bewertung des Ausmaßes der Hypertrophie von Herzmuskelzellen oder Gefäßwandverdickungen, lymphozytärer Infiltration und der Morphologie myokardialer Zellkerne. Weiterhin stehen einige Standardfärbungen zur weiterführenden Diagnostik zur Verfügung (Heidenhains AZAN-Trichrom-Färbung, HE-Färbung, van-Gieson-Färbung und die PAS-Reaktion). Die Beurteilung erfolgt nach den Dallas-Kriterien. Weiterhin dient zur Identifikation inflammatorischer Prozesse der Nachweis spezifischer Antikörper. So können die Expression von Zelladhäsionsmolekülen der HLA-Klasse I sowie CD3-positive Lymphozyten, Lymphozytenfunktions-assoziierte Antigen-1-positive Zellen und Makrophagen (MAC-1) oder zytotoxische T-Zellen (Perforin) hinweisend auf einen entzündlichen Prozess sein. Zum Virusnachweis dient die Polymerase-chain-reaction (PCR). Für nähere Informationen zu inflammations-assoziierten Entzündungszellen siehe Kapitel 2.4 Inflammation.

Da bei der EMB die Biopsate anwendungsbedingt nur stichprobenartig entnommen werden können, besteht jedoch grundsätzlich die Möglichkeit, dass keine der zu untersuchenden Proben pathologisches Gewebe enthält (englisch: sampling error) (70).

2.5.1.1 Endomyokardiale Biopsie bei Patienten mit HFrEF vom DCM-Phänotyp

Die Durchführung einer Myokardbiopsie kann angestrebt werden, um eine Aussage über das Ausmaß der Fibrose und Inflammation des linken Ventrikels treffen zu können. Allerdings muss die Qualität der Aussagekraft kritisch

betrachtet werden, da das heterogene Verteilungsmuster mit einem erhöhten Risiko für einen sampling error einhergeht (73).

Aus eigener Vorarbeit dieser wissenschaftlichen Gruppe ist bekannt, dass bei einem relevanten Anteil der Kardiomyopathie-Patienten eine Inflammation ohne Virusnachweis besteht. Insgesamt 47% der Biopsien waren bei bestehender Myokardinflammation virus-negativ. Die Übrigen 53% gliedern sich in 25% Virus-assoziierte Kardiomyopathie, 3% Amyloidose und in weiteren 25% der Fälle konnte die Ursache nicht eindeutig identifiziert werden (74).

2.5.1.2 Endomyokardiale Biopsie bei Myokarditis

Gegenwärtig zählt die EMB als Goldstandard zur Sicherung der Diagnose einer Myokarditis. Die Definition der Myokarditis durch die World Health Organisation (WHO) und International Society and Federation of Cardiology (ISFC) beinhaltet histologische (Dallas), immunologische und immunhistochemische Kriterien.

Gemäß der Dallas Kriterien ist eine aktive akute Myokarditis gekennzeichnet durch ein inflammatorisches Infiltrat des Myokards mit Nekrose und/oder Degeneration benachbarter Myozyten. Die Borderlinemyokarditis hingegen zeigt eine Infiltration des Myokards von entzündungsassoziierten Zellen, jedoch ohne lichtmikroskopischen Nachweis von Nekrosen (64). So kann sich aus dem Ergebnis der Biopsie ein spezifischer Behandlungsplan ergeben (75). Die höchste Diagnosesicherheit ist dabei durch eine biventrikuläre Biopsie gegeben, in etwa 79% bis 99% der Fälle kann hierbei eine Diagnose gestellt werden. Kann dagegen nur eine univentrikuläre Biopsie durchgeführt werden, so ist die linksventrikuläre Biopsie zu bevorzugen (71, 76, 77).

2.5.2 Magnetresonanztomographie

2.5.2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Bei der Magnetresonanztomographie macht man sich die charakteristischen Eigenschaften des Wasserstoffprotons zu Nutze. Es ist das häufigste vorkommende Element im menschlichen Körper.

Die grundlegende Funktionsweise des MR-Tomographen wird im Folgenden kurz erläutert.

Kernspin und Präzession

Einige Atomkerne mit unpaarigen Protonen und Neutronen wie Wasserstoffkerne besitzen einen Eigendrehimpuls (Kernspin) und drehen sich um ihre eigene Achse. Vereinfacht kann man sich diesen Spin als einen Kreisel vorstellen. Bei diesem Spin wird Ladung bewegt und ein kleines Magnetfeld generiert. Der Spin selbst kann im Gegensatz zur Ausrichtung der Längsachse nicht verändert werden. Die Ausrichtung in der Längsachse kann man sich als einzelne Vektoren vorstellen. Diese können variieren und durch äußerliche Einflüsse beeinflusst werden. Die Ausrichtungen sind ohne äußeres Magnetfeld rein zufällig angeordnet und gleichen sich in ihrer Wirkung gegenseitig aus, was zugleich der Grund dafür ist, dass Organismen nicht magnetisch sind (78).

Neben diesem Kernspin kommt es nun in einem starken äußeren künstlichen Magnetfeld zu einer Kreiselbewegung (Präzession). Die Präzessionsgeschwindigkeit hängt dabei von der Feldstärke des externen Magneten ab. Üblicherweise werden Magnetresonanztomographen mit einer Feldstärke von 1,5 bis 3 Tesla (T) verwendet. Feldstärken von mehr als 7 Tesla sind ebenfalls möglich, finden in der klinischen Diagnostik jedoch keine Anwendung. Die Präzessionsbewegung der Kernspins geschieht mit einer bestimmten Frequenz, der sogenannten Lamorfrequenz. Diese Lamorfrequenz ist dabei direkt proportional von der Stärke des Magnetfeldes abhängig (42,6 MHz/T).

In einem externen Magnetfeld kommt es nun zu einer parallelen oder antiparallelen Ausrichtung der Atomkerne entlang dieses Magnetfeldes. Die

parallele Ausrichtung ist der energieärmste Zustand, somit befinden sich insgesamt mehr Spins in paralleler Ausrichtung. Das zahlenmäßige Verhältnis der Spins bei einer Feldstärke von 1 Tesla beträgt $1.000.007 : 1.000.000$. Somit bleiben 7 parallele Spins für den Resonanzeffekt übrig, da sich die restlichen Spins in ihrer Wirkung aufheben. In ihrer Summe bewirken sie eine messbare Magnetisierung parallel zum externen Magnetfeld (Längsmagnetisierung) entlang der z-Achse (79, 80).

Hochfrequenz-Impuls

Um den Gesamtvektor aus seiner Hauptachse auszulenken, strahlt man nun mit einer Radiowelle in das Magnetfeld. Die Radiowelle muss mit ihrer Frequenz der Präzessionsfrequenz entsprechen (Resonanz). Der Gesamtvektor wird aus seiner Hauptachse in Richtung der xy-Achse ausgelenkt. Bei einem 90° -Impuls kommt es zur Kippung in die xy-Achse. Bei einem 180° -Impuls kommt es zur Kippung in die entgegengesetzte Magnetisierungsrichtung in z-Achse.

Ein einzelner Hochfrequenz-Impuls reicht für ein Messsignal nicht aus, daher wird eine Reihe von Impulsen generiert.

T1 und T2 Relaxation

Nach dem Impuls kommt es zur Relaxation der Kerne und die aufgenommene Energie wird bei gleicher Frequenz wieder abgegeben. Die Relaxationszeit gibt die Zeit an, die die Kerne benötigen, um sich wieder entlang ihrer ursprünglichen Ausrichtung aufzustellen. Diese wird mittels der T1- und T2-Relaxationszeit beschrieben und ist abhängig von dem zu betrachtenden Gewebe. Die T1-Relaxation beschreibt die Energieabgabe an die Umgebung in Längsrichtung (Vektor z), während bei der T2-Relaxation die Spins ebenfalls unter Energieabgabe dephasieren. Dies geschieht unter Energieaustausch zwischen den Spins (Vektoren x und y).

T1-Längsrelaxation

Bei der T1-Längsrelaxation baut sich die Magnetisierung wieder in paralleler Ausrichtung zum Magnetfeld auf. Die dafür benötigte Zeit ist die T1-Relaxationszeit, sie ist abhängig von der Feldstärke und ist gewebespezifisch. Sie liegt zwischen 300 und 2000ms und definiert die Zeit, in der 63,2% der ursprünglichen Längsmagnetisierung wieder eingetreten ist. Je nach Gewebeart sind verschiedene T1-Relaxationszeiten typisch und erlauben so eine Zuordnung.

T2-Querrelaxation

Nach Abschaltung des Hochfrequenz-Impulses kommt es zum Abfall der Quermagnetisierung. Zuvor präzessieren die Spins phasenkohärent in der xy-Ebene. Infolgedessen kommt es zu einer Spin-Spin-Wechselwirkung, da sich die Spins wie Magneten verhalten und gegenseitig in ihrer Präzession stören, sie verlieren ihre Phasenkohärenz und dephasieren. Diese Dephasierung geschieht aufgrund zeitlich konstanter Magnetfeld-Inhomogenitäten und der jeweilig typischen Gewebeeigenschaften. Die T2-Relaxationszeit ist die Zeit die benötigt wird, bis die Transversalmagnetisierung auf 37% des Ausgangswertes gesunken ist und sie beträgt weniger als 10ms (81).

2.5.2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) erlaubt eine nicht-invasive und strahlungsfreie Darstellung des Herzens. Ihre Domäne liegt in der Myokarditis- und Kardiomyopathiediagnostik und ist hierbei der Echokardiographie in vielerlei Hinsicht überlegen. Die CMR erlaubt mittels verschiedener Sequenztypen eine Gewebetypisierung sowie eine Differenzierung von Myokarditiden und Kardiomyopathien, welche in der Echokardiographie nicht gelingt. Sie ermöglicht durch eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung eine Aussage über die rechts- und linksventrikuläre Funktion treffen zu können und gilt somit aktuell als Goldstandard in der nicht-invasiven kardialen Diagnostik und wird ergänzend zur Echokardiographie dementsprechend eingesetzt (82). Je nach zu Grunde liegender Pathologie eignen sich dabei die oben dargestellten Methoden in unterschiedlichem Ausmaß (11,35).

Zusätzlich wird durch den Einsatz von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel eine Abgrenzung von gesundem Gewebe zu kontrastmittelanreicherndem Gewebe ermöglicht. Ein weiterer Vorteil ist, dass die CMR eine reproduzierbare Gesamtbeurteilung des Herzens möglich macht. Inflammatorische Prozesse haben zumeist ein diffuses Verteilungsmuster, welches das Problem birgt bei einer EMB nur gesundes Gewebe zu biopsieren und zu testen („sampling error“). Um diesen „sampling error“ zu umgehen, kann nun mittels CMR inflammatorisches Gewebe bereits vor der Biopsie identifiziert werden (82).

Um den Voraussetzungen für eine CMR zu entsprechen, wird ein Tomograph mit einer Leistung von mindestens 1,5 Tesla benötigt. Dieser erfüllt die Anforderungen dahingehend, dass bei schlagendem Herzen die benötigte rasche Datenakquisition möglich ist. Gleichzeitig muss mittels EKG-Ableitung eine Synchronisation des Tomographen und der Herzfrequenz geschaffen werden (83).

Cine-Sequenzen

Eine spezielle Sequenz (bright-blood Sequenz) stellt fließendes Blut signalreich, also hell, dar. Genutzt werden dabei sogenannte Gradientenechosequenzen, welche sich durch eine sehr kurze Messzeit auszeichnen und mit Einbußen in der Gewebekontrastierung eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung ermöglichen. Die sogenannten Cine-Sequenzen sind dynamische Bildsätze, die der Beurteilung von ventrikulärer Funktion und der Herzklappenfunktion dienen.

Ödemsequenzen

Im Gegensatz dazu gibt es die „dark-blood“ Sequenz, welche fließendes Blut signalarm darstellt. Sie bedient sich an Spinechosequenzen mit vergleichsweise langen Messzeiten, besitzt dafür aber eine sehr gute Bildqualität und ist zum Auffinden von Ödemen geeignet. Mittels einiger Modifikationen der Untersuchungstechnik ist es möglich mit sogenannten Turbo-Spinechosequenzen einzelne Schichten in Atemstillstand zu generieren, um ein myokardiales Ödem identifizieren zu können. Sie müssen jedoch schrittweise durchgeführt werden. Die Akquisition eines kompletten Schichtstapels in einem einzigen Atemstillstand ist möglich, beeinflusst jedoch die Bildqualität negativ. Die Untersuchungstechnik bedarf also einer ausreichend guten Patientencompliance und einer artefaktfreien Herzfrequenzableitung (83, 84).

Late Gadolinium Enhancement

Das Late Gadolinium Enhancement (LGE) wird angewandt, um Fibrose und irreversibel geschädigtes Myokard oder Infarktzone zu demarkieren. Vor Verabreichung des adjustierten Kontrastmittelbolus muss eine ausreichend gute Nierenfunktion gewährleistet sein. Die Messung erfolgt in etwa 5-20 Minuten nach Bolusinjektion. Gebiete, in welchen sich nun nach Kontrastmittelgabe eine Steigerung der Signalintensität in T1-gewichteten Sequenzen nachweisen lässt, sind definiert als Late Gadolinium Enhancement (LGE) (85). Anreicherung von Kontrastmittel spricht für das Vorliegen von Fibrose oder nekrotischem Gewebe. Begründet ist dies in unterschiedlichen Verteilungsvolumina und Änderung der Diffusionsgeschwindigkeiten (86, 87).

Weiterhin lässt sich aufgrund eines charakteristischen Verteilungsmusters des LGE eine Aussage über die Ätiologie einer Kardiomyopathie treffen. Bestimmte Lokalisationen sind dabei typisch für den jeweiligen Subtypen der Kardiomyopathie oder eine andere Herzerkrankung ischämischer oder nicht-ischämischer Genese (subepikardial, subendokardial, transmural oder mesokardial). Eine Übersicht über die unterschiedlichen, charakteristischen Verteilungsmuster gibt Tabelle 6.

Tabelle 6: Verteilungsmuster LGE (88)

| LGE Verteilungsmuster | |
|------------------------------|---|
| Mesokardial | Hypertrophe Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, pulmonale Hypertension |
| Subendokardial | Herzinfarkt, amyloid-assoziiert, Hypereosinophilie-Syndrom, Herztransplantation |
| Subepikardial | Myokarditis, Sarkoidose |
| Transmural | Herzinfarkt, schwere Myokarditis, chronische Sarkoidose |
| Diffus | Sarkoidose, Amyloidose, Myokarditis |

2.5.2.3 Myokardiales T1- und T2-Mapping

Als ergänzende oder alternative Methode in der kardialen Diagnostik nimmt das sogenannte myokardiale Mapping eine immer wichtigere Rolle ein. Es ist der klassischen, subjektiven Beurteilung des MRT bzw. CMR überlegen. Besonders diffuse myokardiale Veränderungen unterliegen somit nicht länger einem subjektiven und optischen Vergleich durch den Untersucher. Nachfolgend ein Überblick über das T1- und T2-Mapping:

Natives T1-Mapping

Durch die Quantifizierung der einzelnen T1-Werte in jedem Voxel wird ein Parameterbild generiert. Ein Voxel ist die kleinste messbare Einheit in einem dreidimensionalen Gitter. Zur Erstellung des Parameterbildes wird für die jeweilige T1-Relaxationszeit ein Wert definiert, ohne dass dabei dieser Wert mit den übrigen verglichen werden muss (89). Ein weiterer vorteilhafter Aspekt des nativen T1-Mappings wird dem Umstand gerecht, dass Patienten mit myokardialer Schädigung häufig multimorbide sind und zusätzlich unter einer schlechten Nierenfunktion leiden. Das myokardiale Mapping benötigt bei der Durchführung kein Kontrastmittel, welches potenziell die Nieren schädigen kann (90).

Die Erstellung der T1-Parametermaps mittels der sogenannten MOLLI-Methode erfolgt in einer Atemanhaltephase. MOLLI steht hierbei für „Modified Look-Locker Inversion recovery technique“-Methode (91). Diese Form der Parametermaperstellung ist jedoch störanfällig, da es für viele Patienten, insbesondere für Patienten mit kardialer Vorbelastung, schwierig sein kann, den Atem über einen längeren Zeitraum anzuhalten. Um diese Problematik zu umgehen, wurde die „shortened Modified Look-Locker Inversion recovery technique“ (shMOLLI) entwickelt. In nur wenigen Herzschlägen kann nun eine Parametermap erstellt werden, ohne dass sich dabei die T1-Zeiten signifikant von den T1-Zeiten der MOLLI unterscheiden (92).

Insbesondere zur Diagnostik myokardialer Fibrosierungen und Inflammationen kann das T1-Mapping angewendet werden, da die T1-Werte in direkter Verbindung mit den myokardialen Gewebeveränderungen stehen (10). Der Nachweis myokardialer Ödeme scheint den konventionellen Sequenzen überlegen, da auch kleinste, durch T2-gewichtete und LGE-Aufnahmen nicht fassbare, fokale Veränderungen im Rahmen akuter myokardialer Schädigungen mittels T1-Mapping diagnostiziert werden können (93, 94).

T2-Mapping

Einige Herzmuskelschädigungen gehen häufig nicht nur mit fibrotischem Umbau, sondern auch mit ödematösen Veränderungen einher. Diese lassen sich üblicherweise gut in T2-gewichteten Aufnahmen nachweisen. Diesen Umstand macht man sich durch die Quantifizierung der T2-Zeiten zunutze. Verlängerte T2-Zeiten sind dabei hinweisend auf einen akuten inflammatorischen Prozess und können im Rahmen der Myokarditis-Diagnostik angewandt werden (95, 96). Auch zur Identifikation chronisch inflammatorischer Veränderungen scheint das T2-Mapping konventionellen MRT-Techniken ebenfalls überlegen zu sein (97). Eine exakte Differenzierung von pathologischem und gesundem Gewebe ist jedoch erschwert, da die gemessenen T2-Werte abhängig von genutzter MRT-Technik, Gerät und Sequenzen zum Teil stark variieren können (98, 99).

2.5.3 Nicht-ischämisch, nicht-valvulär bedingte Herzinsuffizienz (DCM-Phänotyp)

Erste diagnostische Anzeichen für eine nicht-ischämisch, nicht-valvulär bedingte Herzinsuffizienz vom DCM-Phänotyp werden meist bei einer Herzultraschalluntersuchung erfasst. Dies beinhaltet in erster Linie die Dilatation des linken oder beider Ventrikel und eine allgemein reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion von <35-40%. Weiterführende Diagnostik wurde durch die Einführung des Kardio-MRT ermöglicht. Die Darstellung von kardialen Wandbewegungsstörungen gelingt hierbei bei sogenannten Cine-Aufnahmen in Echtzeit. Zusätzlich kann das Ausmaß der Fibrose anhand des Late Gadolinium Enhancement abgeschätzt werden, da es mit dem Grad der systolischen Funktionsverschlechterung und dem vergrößerten linksventrikulären Volumen korreliert. Für den DCM-Phänotyp ist ein mittmyokardial-septales Anreicherungsmuster charakteristisch. Wie bereits erwähnt eignet sich sowohl die Verwendung des T1-, als auch des T2-Mappings zur Detektion myokardialer Strukturveränderungen (siehe Abbildung 1) und scheinen dem konventionellen LGE bei der Diagnostik akuter oder chronischer myokardialer Veränderungen überlegen zu sein (93, 94, 97).

Studien legen außerdem nahe, dass anhand der Auswertung eines Kardio-MRT auch die Indikation für einen implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD) gestellt werden kann (73, 100-103).

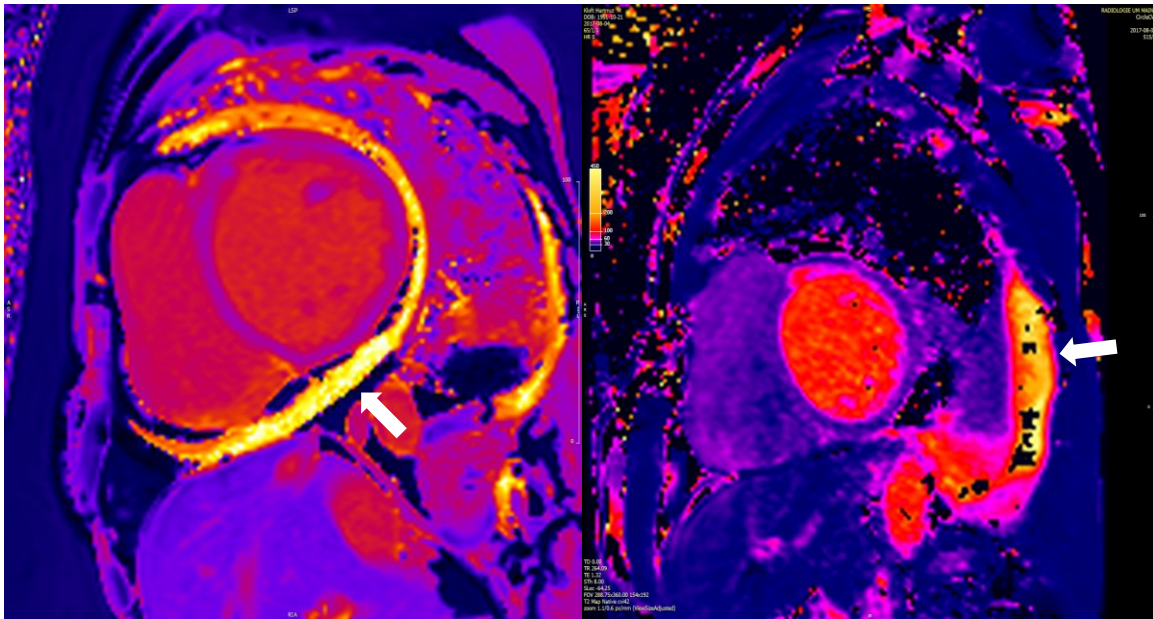


Abbildung 1: Farbcodierte T1- (mittventrikulär, links) und T2-Parametermap (apikal, rechts) mit typischer Signalveränderung (Pfeile) im Kurzachsenschnitt bei nicht ischämisch, nicht valvulär bedingter Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

2.5.4 Myokarditis

Als nicht-invasives Diagnostikverfahren eignet sich auch im Falle der Myokarditis die kardiale Magnetresonanztomographie. Die sogenannten Lake Louise Kriterien wurden 2018 aktualisiert, sodass sie sich nun in zwei Hauptkriterien und zwei supportive Nebenkriterien unterteilen:

Hauptkriterien:

1. Myokardiales Ödem (T2-Mapping oder T2W Bilder)
regionale/globale Erhöhung von T2 nativ
oder
regionale/globale Erhöhung der T2 Signalintensität
2. Nicht ischämische Myokardschädigung (abnormales T1, ECV, oder LGE)
regionale/globale Erhöhung von T1 nativ
oder
regionale/globale Erhöhung des Extrazellulärvolumens (ECV)
oder
regionale LGE-Signalsteigerung

Nebenkriterien:

1. Perikarditis
2. Systolische linksventrikuläre Dysfunktion (regionale oder globale Wandbewegungsstörungen) (104)

Zusätzlich wurde in mehreren Studien der diagnostische Vorteil der T1- und T2-Mappingverfahren sowie der ECV-Berechnung gegenüber der konventionellen MRT-Untersuchung belegt (95, 105, 106). Es konnte nachgewiesen werden, dass der Nachweis einer akuten Myokarditis mittels der T1-Mapping-Methode besser gelingt als mit den herkömmlich verwendeten T2-gewichteten dark blood-Sequenzen. Zusätzlich gelang die Differenzierung zwischen chronischen Prozessen und akuten Inflammationen (11). Ebenfalls kann mittels T2-Mappings mit höherer Genauigkeit ein Ödem identifiziert werden und aufgezeigt werden, dass häufig größere Areale des Myokard betroffen sind als konventionell nachgewiesen werden konnten (107, 108). Abbildung 2 zeigt ein farbcodiertes T1 und T2-Parametermapping im Vergleich zum Late Gadolinium Enhancement bei Patienten mit einer Myokarditis.

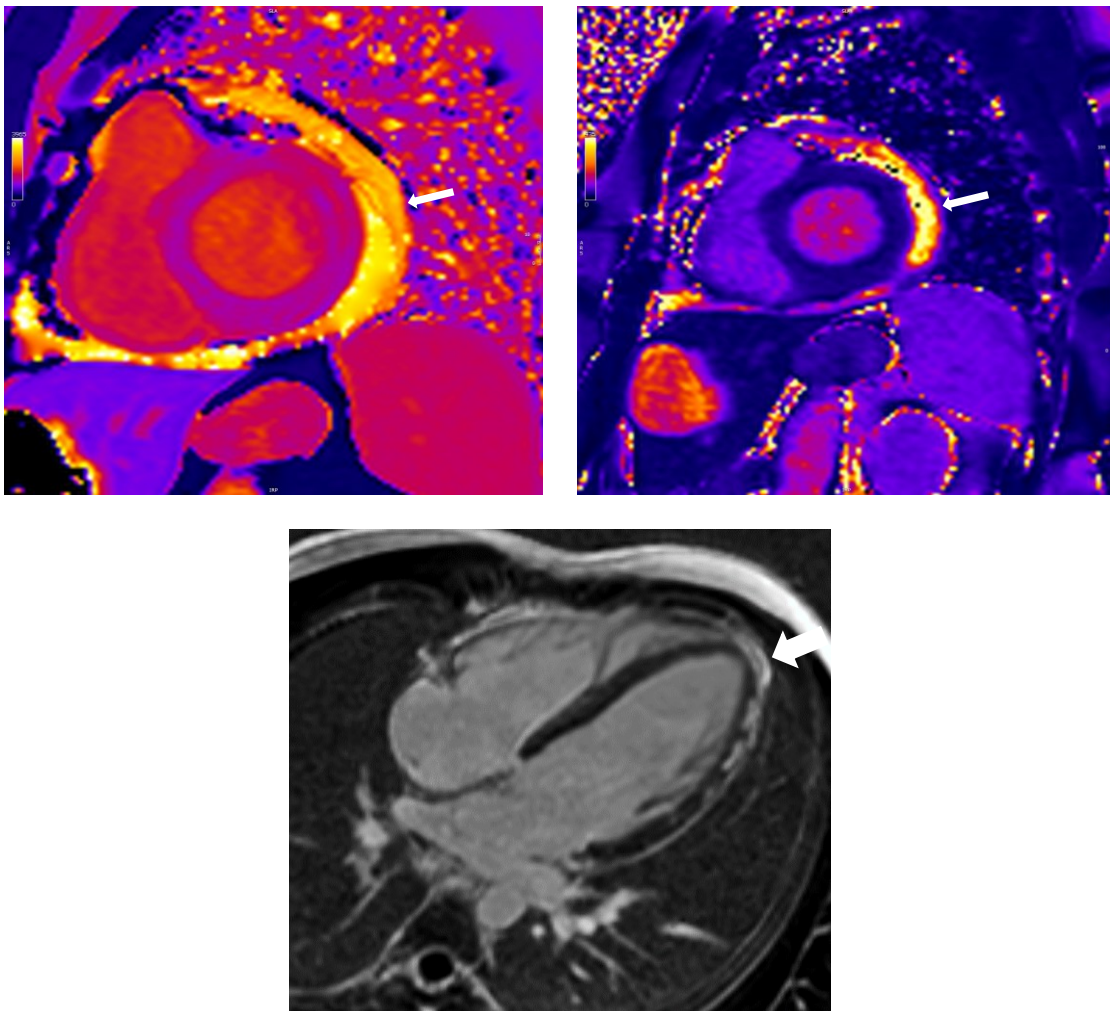


Abbildung 2: Farbcodiertes T1- (links oben) und T2-Parametermapping (rechts oben) im Kurzachsenschnitt (SAX) mit typischem Verteilungsmuster (dünne Pfeile) bei Myokarditis. Zum Vergleich LGE: „Late Gadolinium Enhancement“ (dicker Pfeil) bei Myokarditis im Langachsenschnitt (LAX, Mitte unten).

2.6 Prognostische Implikationen

2.6.1 Implikationen aus den Ergebnissen der endomyokardialen Biopsien

Die Kombination der EMB mit histologischen Kriterien nach Dallas, molekularen und immunhistochemischen Techniken der viralen Genomanalyse gelten als Goldstandard in der Identifikation der Ätiologie einer nicht-ischämisch, nicht-valvulär bedingten Herzinsuffizienz vom DCM-Phänotyp. Dennoch ist der zusätzliche Nutzen einer EMB bei einer neu aufgetretenen Herzinsuffizienz vom DCM-Phänotyp nicht abschließend gesichert, da sowohl DCM- als auch Myokarditis-Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion häufig bereits von einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie profitieren. Bei Patienten mit einer inflammatorischen Kardiomyopathie ist zudem eine frühzeitige immunsuppressive Therapie indiziert. Der Nutzen einer spezifisch angepassten, immunsuppressiven Therapie lässt sich daraus ableiten, dass einige Patienten eine Verbesserung der Herzleistung nach einer angepassten immunsuppressiven Therapie zeigen (8). Zu den angewandten Immunsuppressiva zählen unter anderem Steroide, Azathioprin und Ciclosporin. Vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie muss jedoch zwingend eine aktive Virusinfektion mittels EMB und PCR ausgeschlossen werden, da die Gefahr besteht, dass bei Patienten mit Viruspersistenz die antivirale Immunantwort inhibiert wird. Belegt ist diese Hypothese durch eine retrospektive Analyse bei inflammatorischer Kardiomyopathie mit Viruspersistenz. Betroffene Patienten zeigten ein Versagen der Therapie, teilweise sogar eine klinische Verschlechterung der Erkrankung (7, 65).

Nach dem Ergebnis von Sotiriou et al. von 2018 konnte bei etwa 47% aller untersuchten Patienten vom DCM-Phänotyp mit myokardialer Inflammation kein Virusnachweis erbracht werden. In insgesamt 25% der untersuchten Fälle konnten keine Ursache für die Kardiomyopathie identifiziert werden. Bei 3% der Patienten wurde in der EMB die Diagnose einer Amyloidose gestellt. Die übrigen 25% der Patienten zeigten in der EMB eine virus-assoziierte, kardiale

Inflammation bei welcher nun unter Umständen eine klinische Verschlechterung bei der Anwendung von Immunsuppressiva befürchtet werden muss (74).

Abschließend muss erwähnt werden, dass die EMB ein invasiver Eingriff ist und somit potenziellen Risiken unterliegt. Komplikationen wie eine Perforation des Herzens, starke Nachblutungen oder Infektionen können auftreten. Jedoch kommt es nur selten zu Komplikation im Rahmen der EMB. In Mainz betrug die Prävalenz einer schweren Komplikation einer EMB im Zeitraum November 2013 bis Dezember 2018 etwa 1,56% (72). Zudem besteht die Möglichkeit eines Stichprobenfehlers (sampling error). Dies bedeutet, dass eine Biopsieprobe negativ ausfallen kann, da nicht alle entnommenen Proben pathologische Veränderung aufweisen müssen.

Die letztliche Effektivität einer ätiologisch basierten Therapie bleibt jedoch weiterhin unklar und die aktuelle Datenlage ist für eine verlässlichere Aussage noch nicht ausreichend (6-8, 63). Die Behandlungsstrategie einer Myokarditis und Kardiomyopathie wird schlussendlich durch die klinische Symptomatik, dem Ergebnis der EMB und dem Krankheitsverlauf bestimmt.

2.6.2 Implikationen aus den Ergebnissen der kardialen MRT

Als diagnostisches Werkzeug zur Detektion akuter myokardialer Inflammation ist das T1- und T2-Mapping anhand mehrerer Studien belegt und im klinischen Setting bereits etabliert. Besonders diffuse pathologische Veränderungen lassen sich leicht durch die Quantifizierung von nativen T1-Zeiten nachweisen. Änderungen der T1-Zeiten korrelieren bei inflammatorischen, fibrotischen und hypertrophen myokardialen Pathologien direkt mit einer charakteristischen myokardialen Gewebestrukturveränderung (10). Anders als bei bright-blood oder dark-blood-Sequenzen gelingt bei Anwendung des T1-Mappings eine sensitivere Quantifizierung. Beispielsweise kann der Nachweis myokardialer Ödeme mit höherer Genauigkeit gestellt werden (93).

Zusätzlich ergaben sich Hinweise darauf, dass der klinische Outcome mit dem Grad der Erhöhung und dem Anteil des Myokardbereiches mit erhöhten T2-Werten assoziiert ist. Patienten mit lokal und global erhöhten T2-Werte scheinen einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für schwerwiegende kardiale Ereignisse und

Rehospitalisierung zu unterliegen. Dagegen weisen Patienten mit einer normalisierten T2-Zeit im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ein geringeres Risiko für zukünftige kardiale Ereignisse auf und sinkende T2-Zeiten korrelieren mit der klinischen Besserung der kardialen Erkrankung (109).

Die Anwendung von MRT-basierten Verfahren zum Nachweis myokardialer Schädigung könnte entsprechende Patientengruppen vor der Durchführung einer EMB selektieren. Diese könnte dann in einem nachfolgenden zweiten Schritt durchgeführt werden. Zudem kann mittels T1- und T2-Mapping eine Aussage über die genaue Lokalisation der Herzpathologie getroffen werden. Einen weiteren Aspekt könnte die Verlaufskontrolle von Patienten unter Therapie mit myokardialer Inflammation im Sinne einer nicht-invasiven Therapiekontrolle darstellen und somit könnte auf eine erneute invasive Re-Biopsie unter Umständen verzichtet werden.

Der endgültige Nachweis von Inflammation und der genauen Ätiologie scheint dennoch weiterhin eine Domäne der EMB zu sein. Dennoch könnte ein kombinierter Ansatz aus einem Zusammenspiel von endomyokardialer Biopsie und kardialer MRT-Diagnostik zielführend sein, sodass die jeweiligen Vorteile angepasst an die entsprechende Situation und den Patienten optimal genutzt werden können.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Allgemeines, Ein- und Ausschlusskriterien

In dieser retrospektiven Studie konnten insgesamt 65 Patienten im Zeitraum von 2013 bis 2017 inkludiert werden (Ethikvotum: 837.196.13/837.477.14; Mainz Endomyocardial biopsy study in Heart Failure, Deutsches Register für Klinische Studien, DRKS00022178). Eingeschlossen wurden Patienten, die etwa im selben Zeitraum eine Herzkatheteruntersuchung und eine CMR erhielten. Die Indikation zur Durchführung einer CMR war eine unerklärte Herzinsuffizienz. Patienten mit Symptomen, welche mit der Diagnose einer nicht ischämischen, nicht valvulären Herzinsuffizienz vom DCM-Phänotyp nicht vereinbar waren, wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Weitere allgemeine Ausschlusskriterien waren eine Kontraindikation gegen die generelle Durchführbarkeit einer MR-Untersuchung, wie ein nicht MR-fähiger Herzschrittmacher, metallische Fremdkörper oder Klaustrophobie. Auch eine nicht verwertbare Bildqualität der MRT-Aufnahmen führte zum Ausschluss.

Nach einer schriftlichen Aufklärung und Einverständniserklärung wurden zusätzlich zum konventionellen MRT-Untersuchungsprotokoll die T1- und T2-Parametermaps generiert.

3.1.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv, der in die Studie eingeschlossenen Patienten, beinhaltete 46 Männer und 19 Frauen. Zum Untersuchungszeitpunkt betrug der Altersdurchschnitt der Patienten 51 ± 15 Jahre.

Sämtliche MRT-Untersuchungen wurden am Universitätsklinikum Mainz durchgeführt. Im gleichen Zeitraum wurden bei fast allen Patienten die Laborwerte, darunter Herzenzyme und Entzündungsparameter, bestimmt. Zusätzlich wurde die Herzfunktion und Klappenfunktion mittels Herzultraschall untersucht. Sämtliche anamnestische Daten zu Vorerkrankungen und

Risikofaktoren, wie Rauchen, arterieller Hypertonus und Infekte, konnten aus den Arztbriefen des SAP entnommen werden.

3.1.3 Gesundes Vergleichskollektiv für die Werte der T1- und T2-Parametermaps

Für die Werte der T1- und T2-Parametermaps dienten 61 Probanden aus einer prospektiven Studie als gesundes Vergleichskollektiv.

3.2 MRT-Untersuchung

Für sämtliche MRT- Untersuchungen wurde ein 3 T-Gerät (MAGNETOM Prisma, Siemens, Erlangen, Germany) mit einem maximalen Gradientenfeldstärkeanstieg von 45 mT/m und einer maximalen Feldstärkeanstiegsgeschwindigkeit von 200 mT/m/ms verwendet. Die verwendete Spule (Version) wurde zur Signaldetektion ventral auf den Brustkorb aufgelegt. Zusätzlich wurden zwei, in den MRT-Untersuchungstisch integrierte, Wirbelsäulenspulen verwendet. Zur EKG-Triggerung wurde ein MR-kompatibles EKG-System genutzt.

3.2.1 Kardiale Funktionsparameter

Um die linksventrikulären Funktionsparameter bestimmen zu können, wurde eine spezielle Software (cvi42, Version 5.11, Circle, Calgary, Canada) zur Auswertung genutzt. Mit Hilfe dieser Software wurden entlang des linksventrikulären Myokards sowohl in der enddiastolischen als auch in der endsystolischen Herzphase Konturen eingezeichnet. Im Anschluss daran wurden die Herzparameter (Ejektionsfraktion: EF; enddiastolisches Volumen: EDV; endsystolisches Volumen: ESV; Schlagvolumen: SV und Herzminutenvolumen: HMV) errechnet. In Relation zur Körperoberfläche konnten den verschiedenen Volumina die entsprechenden Indices zugeordnet werden. Des Weiteren wurden die Bilder der Patienten auf bestehende regionale und globale Wandbewegungsstörungen sowie myokardiale Ödeme, Narben und Fibrose beurteilt.

Als Normwerte galten hierbei:

Tabelle 7: Normwerte der Funktionsparameter

| Absolute Funktionsparameter | weiblich | männlich |
|---|--------------------------------|-------------------|
| Ejektionsfraktion (EF) | 56-78% | |
| Enddiastolisches Volumen (EDV) | 52-141 ml | 77 – 195 ml |
| Endsystolisches Volumen (ESV) | 13-51 ml | 19 – 72 ml |
| Schlagvolumen (SV) | 33-97 ml | 51 – 133 ml |
| Herzminutenvolumen | 2,65-5,98 l/min | 2.82 - 8.82 l/min |
| Auf die Körperoberfläche standardisierte Funktionsparameter: | | |
| Enddiastolisches Volumen (EDV) | 47-92 ml/m ² | |
| Endsystolisches Volumen (ESV) | 12,75-30,00 ml/m ² | |
| Schlagvolumen (SV) | 32-62 ml/m ² | |
| „cardiac index“ (CI) | 1,74-4,20 l/min×m ² | |

3.3 CMR-Protokoll und Prozessierung der T1- und T2-Parametermaps

3.3.1 CMR-Protokoll und Sequenzen

Das CMR-Protokoll umfasste folgende Akquisitionen:

- Cine-Sequenzen in einer horizontalen langen Achse (HLA) und in Kurzachse (SAX) zur Erfassung des linken Ventrikels.
- Natives T1-Mapping in zwei HLA und drei SAX (Basis, mittventrikulär und Apex).
- Natives T2-Mapping in zwei HLA und drei SAX (Basis, mittventrikulär und Apex).
- Phasen-sensitive inversion-recovery Bilder in HLA und SAX mit Abdeckung des linken Ventrikels zur Beurteilung des LGE nach KM-Gabe (0,2 mmol/kg KG Gadolinium)

Für das T1-Mapping wurde die kommerziell erhältliche Modified Look-Locker Inversion-recovery (MOLLI)-Sequenz mit einem 5(3)3 Schema und einer TR von 280,56 ms, TE von 1,12 ms, FOV von 360 mm, Schichtdicke von 8 mm und einem Flipwinkel von 35° verwendet.

Für das T2-Mapping diente eine T2-Präparationssequenz mit 3 Pulsen und einer Dauer von 0,0 ms, 30,0 ms und 55,0 ms. Eine Recoveryperiode (engl. für Erholungsperiode) zwischen diesen Akquisitionen wurde mit jeweils drei Herzschlägen definiert. Folgenden Parameter wurden verwendet: TR 207,39 ms, TE 1,32 ms, FOV 360 mm, Schichtdicke von 8 mm, Flipwinkel 12°.

3.3.2 Post-processing der T1- und T2-Parametermaps

Das post-processing (engl. für Nachbearbeitung) erfolgte nach den Empfehlungen der SCMR (Society for Cardiovascular Magnetic Resonance) von 2013 (110).

Zur Bildanalyse wurde das Programm CVI (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada, Version 5.11) genutzt. Hierbei wurden unter Verwendung der nativen T1- und T2-Aufnahmen die epi- und endokardialen Herzkonturen der linken Herzkammer im Kurzachsenschnitt für die verfügbaren basalen, mittventrikulären und apikalen Schnitte nachgefahren.

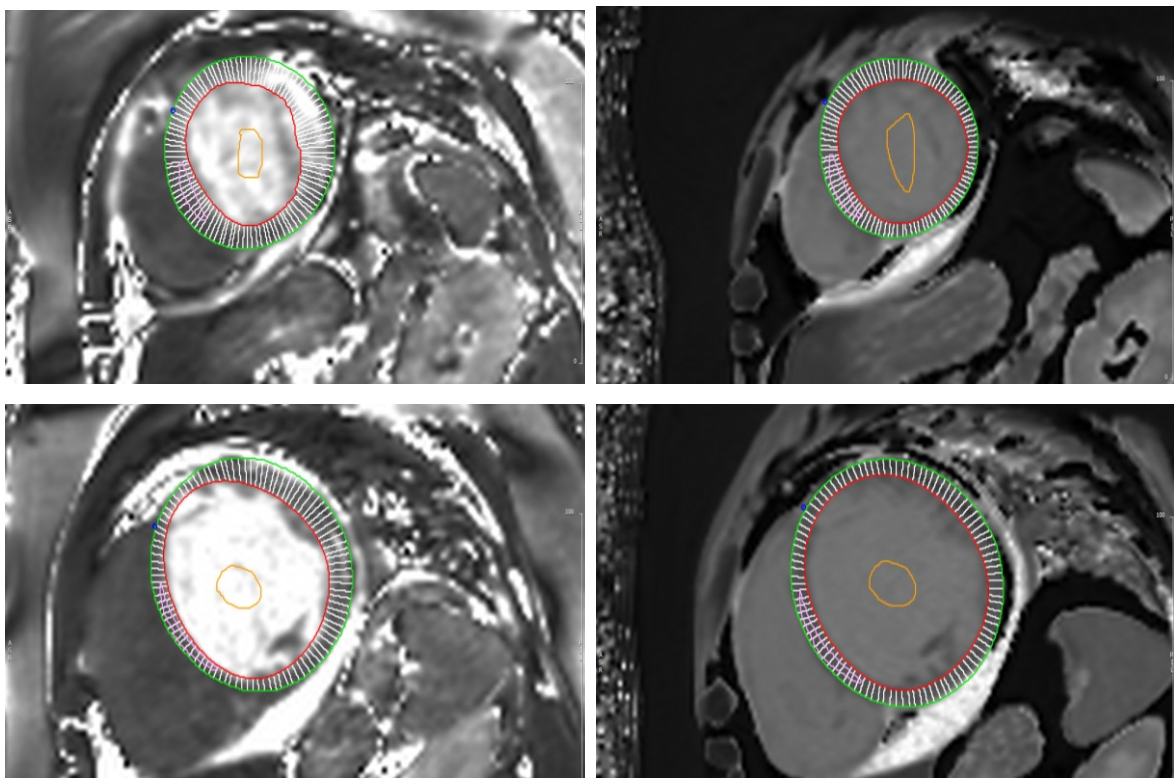


Abbildung 3: Parametermaperstellung des linken Ventrikels im Kurzachsenschnitt (SAX) mittels T2 (linke Spalte) und T1 (rechte Spalte) im apikalen Ventrikel (obere Reihe) und mittventrikulär (untere Reihe); Endokardiale Kontur (rot), epikardiale Kontur (grün), septale ROI (rosa)

Zusätzlich erfolgte eine Erstellung der ROI (engl.: region of interest) der septalen Myokardwand und die Erfassung des ventralen Insertionspunktes des rechten Ventrikels an der myokardialen Begrenzung des linken Ventrikels. Abbildung 3 zeigt die Erstellung einer Parametermap.

Die auf diese Weise generierten Umrissbilder wurden anschließend in die übrigen Kurzachsenschnittbilder eingefügt. An einigen Stellen enthielten die MR-Aufnahmen Artefakte, diese wurden manuell aus der Auswertung exkludiert, falls die Herzkontur an dieser Stelle nicht nachgefahren werden konnte.

Die Erstellung der Parametermaps erfolgte dabei unter Verwendung der CVI Software in den drei Kurzachsenschnitten (basal, medial und apikal). Sowohl für T1 als auch für T2 wurden Parametermaps erstellt.

Jede Parametermap untergliederte das Myokard dabei in 24 Segmente. So konnte zusätzlich zu den globalen myokardialen Messwerten auch die Relaxationszeiten fokaler Herde beurteilt werden. Als Grundlage für die Nachbearbeitung der akquirierten T1- und T2-Bilder diente die Einteilung der American Heart Association (AHA) und Cerqueira et al. mit einer Unterteilung des Herzmuskels in insgesamt 17 Segmente (1). Diese Unterteilung orientiert sich an der jeweiligen Zuordnung zum Koronararterienstromgebiet und charakteristischen anatomischen Strukturen. Es ermöglicht eine reproduzierbare Betrachtung des zu untersuchenden Herzmuskels. Die Ausrichtung der Abbildungen erfolgt hier nach der vertikalen langen Achse, horizontalen langen Achse und kurzen Achse analog zur echokardiographischen Bilddarstellung.

Um eine Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten und Studien gewährleisten zu können, wurden die 24 Segmente in das 17-AHA-Modell konvertiert, vergleiche hierzu Abbildung 4. Entsprechend wurden insgesamt 24 Untersegmente (syn.: Subsegmente) erstellt, welche den jeweiligen, übergeordneten (Haupt-) Segmenten 1-17 zugeteilt wurden.

Die Subsegmente 1-4, 5-8, 9-12, 13-16, 17-20 und 21-24 wurden zu jeweils 6 übergeordneten basalen und medialen Segmenten zusammengefasst. Apikal wurden die Untersegmente 1-6, 7-12, 13-18 und 19-24 den jeweiligen 4 Hauptsegmenten zugeordnet. Das Apex-Segment (Segment 17) wurde nicht gesondert in der Berechnung der Relaxationszeiten miteinbezogen, da dieses bereits in den beiden langen Achsen erfasst wurde. Insgesamt wurden also für die weitere Verwendung 16 Hauptsegmente berücksichtigt, entsprechend 6 basalen, 6 medialen und 4 apikalen Segmenten.

In den Fällen, in welchen ein Subsegment auf Grund von Artefakten nicht berechnet werden konnte, wurde der Wert aus den übrigen Subsegmenten errechnet. Waren sämtliche Untersegmente betroffen, konnte das betroffene Segment nicht in der Berechnung berücksichtigt werden.

Die für das post-processing verwendeten Parameter meanM, meanT, meanVP, min- und maxMean beschreiben absolute Relaxationszeiten, wohingegen madT und madSD die entsprechende Abweichung von der durchschnittlichen Relaxationszeit (madT) beziehungsweise der durchschnittlichen Standardabweichung (madSD) darstellen.

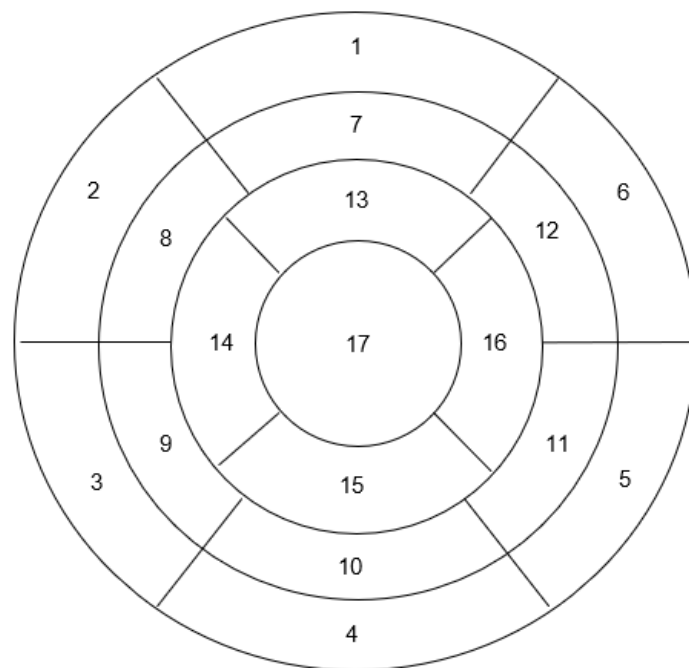


Abbildung 4: Stark vereinfachtes 17-Segmentemodell in der kurzen Achse nach AHA (1)

| | | |
|-----------------------|----------------------|--------------------|
| 1 basal anterior | 7 mid-anterior | 13 apikal anterior |
| 2 basal anteroseptal | 8 mid-anteroseptal | 14 apikal septal |
| 3 basal inferoseptal | 9 mid-inferoseptal | 15 apikal inferior |
| 4 basal inferior | 10 mid-inferior | 16 apikal lateral |
| 5 basal inferolateral | 11 mid-inferolateral | 17 Apex |
| 6 basal anterolateral | 12 mid-anterolateral | |

Die Parameter ließen sich folgenderweise berechnen:

meanT:

Hierfür wurde der Mittelwert jedes Segmentes berechnet und mit der Fläche des jeweiligen Segmentes multipliziert. Die Summe der 16 Produkte wurde dann durch die Gesamtfläche der 16 Segmente geteilt.

$$\text{MeanT} = \frac{((\text{Mittelwert Segment 1} * \text{Fläche Segment 1}) + \dots + (\text{Mittelwert Segment 16} * \text{Fläche Segment 16}))}{\text{Gesamtfläche aller 16 Segmente}}$$

meanM:

Der Mittelwert jedes Segmentes der medialen Kurzachsenebene wurde berechnet und anschließend mit der Fläche des jeweiligen Segmentes multipliziert. Die Summe der insgesamt 6 Produkte wurde anschließend durch die Gesamtfläche der 6 medialen Segmente geteilt.

$$\text{MeanM} = \frac{((\text{Mittelwert Segment 7} * \text{Fläche Segment 7}) + \dots + (\text{Mittelwert Segment 12} * \text{Fläche Segment 12}))}{\text{Gesamtfläche der 6 medialen Segmente}}$$

maxMean:

Das Segment mit der höchsten Relaxationszeit aller 16 Segmente wurde ausgewählt.

minMean:

Das Segment mit der niedrigsten Relaxationszeit aller 16 Segmente wurde ausgewählt.

meanVP:

Hier dient das 24-Segmentmodell als Grundlage. Es wurde das untere Septumdrittel entsprechend den Untersegmenten 18-21 verwendet. Die durchschnittliche Relaxationszeit wurde der jeweiligen Fläche nach gewichtet und wie bereits bei meanT und meanM berechnet.

madT:

MAD entspricht der mittleren absoluten Abweichung (engl.: mean absolute deviation). Um madT zu berechnen wurde der Mittelwert eines Segmentes von MeanT subtrahiert, die Differenz entsprach dann der mittleren absoluten Abweichung der Relaxationszeit der durchschnittlichen Relaxationszeit.

madSD:

Die Berechnung erfolgte nach einer Arbeit von Baessler et al. Hierzu wurde die nach dem natürlichen Logarithmus transformierte Standardabweichung der durchschnittlichen Relaxationswerte jedes Segmentes bestimmt. Dann wurde die mittlere absolute Abweichung (mad) zwischen den logarithmierten und gemittelten Standardabweichungen jedes Segmentes und auch der gesamten Segmente bestimmt. Die Berechnung von madSD erfolgte mit folgender Formel:

$$madSD = \frac{\sum_{j=1}^k |y_j - \bar{y}|}{k}$$

Zusätzlich musste folgende Grundvoraussetzung erfüllt sein:

$$y_j = \log_e(x_j), \bar{y} = \frac{\sum_{j=1}^k y_j}{k}$$

y_i = nach natürlichem Logarithmus transformierte Standardabweichung eines Segments i

x_j = Standardabweichungen der Durchschnittswerte eines Segments i

\bar{y} = Mittelwert der logarithmierten Standardabweichungen aller Segmente

k = Anzahl aller betrachteter Segmente (98)

3.4 Endomyokardiale Biopsie

3.4.1 Durchführung der EMB

Bei insgesamt 64 Patienten wurde eine linksventrikuläre endomyokardiale Biopsie durchgeführt. In einem Fall wurde eine rechtsventrikuläre Probeentnahme vorgenommen.

3.4.2 Definition myokardialer Inflammation

Die Biopsieproben wurden im zuständigen CAP-akkreditierten Institut IKDT (Institut für kardiale Diagnostik und Therapie Berlin, Deutschland; CAP: College of American Pathologists CAP No. 7182802, AU-ID: 1397839) in Berlin aufgearbeitet und analysiert.

Für die immunhistologische Auswertung wurden die Biopsate in Tissue Tek (SLEE, Mainz, Deutschland) eingebettet, in Methylbutane schockgefrostet, in flüssigem Stickstoff gekühlt und bei -80 C° bis zur Verarbeitung aufbewahrt. Die Biopsate wurden mittels Kryoschnittverfahren in 5 mm dicke Präparate geschnitten und auf Objektträger, welche mit 10% poly-l-lysine vorbehandelt waren, platziert.

Die Zelltypen wurden mittels digitaler Bildanalyse mikroskopisch quantifiziert. Zudem wurden pro Biopsat, sofern möglich, insgesamt zehn Schnitte analysiert. Im nächsten Schritt wurde dann der entsprechende Mittelwert gebildet, um den, der heterogenen Ausprägung geschuldeten Fehler, möglichst gering zu halten.

Die Definition von Inflammation erfolgte durch das IKDT auf der Grundlage des Statements der European Society of Cardiology (ESC) von 2013 sowie unter zusätzlicher Modifikation nach Escher et al. (2014):

Insgesamt $\geq 14,0$ infiltrierende Lymphozyten/ mm^2 , davon:

1. $\geq 7,0$ CD3+ T-Lymphozyten/ mm^2 *und/oder*
2. $> 35,0$ MAC-1+ Makrophagen/ mm^2
3. $> 2,9$ Perforin+ zytotoxische Zellen/ mm^2 (57, 111)

Vier Antikörper wurden im Rahmen der histopathologischen Beurteilung verwendet:

1. CD3+ Lymphozyten (Dako, Glostrup, Dänemark, Verdünnung 1:25)
2. CD11a+/LFA-1+ Lymphozyten (ImmunoTools, Friesoythe, Deutschland, Verdünnung 1:250)
3. CD11b+/MAC-1+ Makrophagen (ImmunoTools, Verdünnung 1:500)
4. Perforin+ (clone δ G9, BD Bioscience, San Jose, USA, Verdünnung 1:150)

Das Staining und die Peroxidasereaktionen wurden für sämtliche Biopsate identisch durchgeführt (112, 113).

3.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde SPSS 23 V5 (Statistical Package for the Social Science, IBM, Version 5) verwendet. Unterteilt wurden die Patienten entsprechend dem histopathologischen Ergebnis der EMB. Die stetigen Größen wie Laborwerte, BMI, linksventrikuläre Funktion, T1- und T2-Zeiten wurden bei Normalverteilung mit dem Mittelwert und der Standardabweichung beschrieben. Bei Größen mit schiefer Verteilung wurden der Median und die Interquartilsabstände angegeben. Diagnose, Nikotinabusus, Hypertonie, Diabetes mellitus wurden als kategoriale Größen mit ihren jeweiligen absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

Folgende Diagnosegruppen wurden getrennt untersucht:

- HFrEF vom DCM-Phänotyp ohne Inflammation
- HFrEF vom DCM-Phänotyp mit Inflammation
- Gesunde/ keine Herzmuskelpathologie im MRT nachweisbar

Bei insgesamt vier Patienten ergab die EMB einen Virusnachweis, welcher aufgrund der geringen Fallzahl in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt wurde.

Zur besseren optischen Vergleichbarkeit der jeweiligen T1- und T2-Relaxationszeiten wurden einige exemplarische Boxplotdiagramme erstellt.

Die Ermittlung der optimalen post-processing Parameter erfolgte zunächst durch die Erstellung einer sogenannten ROC-Kurve (ROC: englisch für receiver operating characteristics bzw. deutsch: Grenzwertoptimierungskurve). Hiermit konnte die Testmethode mit der höchsten diagnostischen Wertigkeit ermittelt werden. Es folgte die Bestimmung der jeweiligen Sensitivität und Spezifität. Für die anschließende Beurteilung der Testqualität wurde der Youden-Index angewandt. Die Formel für dessen Berechnung ergab sich aus der Sensitivität und Spezifität:

$$\text{Youden-Index} = (\text{Sensitivität} + \text{Spezifität}) - 1$$

Mittels des exakten Tests nach Fisher, des Mann-Whitney-U-Tests oder des t-Tests für ungleiche Varianzen wurde bei Annahme einer Datennormalverteilung die Analyse auf Signifikanz durchgeführt und erfolgte unter Anwendung von SPSS. Als Signifikanzniveau wurde für alle p-Werte $p < 0,05$ definiert.

3.6 Laborwerte

Zur Ermittlung der Laborwerte wurden die Patientenserien im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz analysiert. Hierbei wurden für die unterschiedlichen Analyten die folgenden Messmethoden eingesetzt:

Tabelle 8: Messmethoden und Referenzwerte (114)

| Analyt | Messmethode | Referenzwert |
|------------|-------------------------------|--|
| Troponin I | Chemiluminescence Immunoassay | <24 pg/ml |
| CK | Photometrischer Test | 30-200 U/l (Männer) 30-170 U/l (Frauen) |
| CRP | Immunturbidimetrie | <5 mg/l |
| BNP | Chemiluminescence Immunoassay | <100 pg/ml |
| Kreatinin | Photometrischer Test | 0,7-1,3 mg/dl |

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2013 bis 2017 wurde bei insgesamt 427 Patienten eine endomyokardiale Biopsie durchgeführt. Davon wurde bei 309 Patienten keine CMR durchgeführt, diese Gruppe wurde ausgeschlossen. Von den übrigen 118 Patienten wurden bei der Auswertung insgesamt 82 Patienten berücksichtigt. Zu starke Bildartefakte oder fehlende T1- und T2-Mapping-Sequenzen waren hierbei der Hauptgrund für den Ausschluss. Bei 10 Patienten war zum Zeitpunkt der Datenerhebung kein Biopsieergebnis in SAP hinterlegt, was ebenfalls zum Ausschluss führte. So blieben insgesamt 72 Patienten, die eine CMR-Untersuchung und eine Biopsie im gleichen Zeitraum erhalten hatten. Bei weiteren vier Patienten lag zwar ein Biopsieergebnis vor, aufgrund ausbleibender Antikörperbestimmung konnte jedoch keine Gruppenzuteilung erfolgen. Bei drei Patienten war die EMB-Diagnose nicht mit dem Phänotyp einer DCM vereinbar und führte zum Ausschluss. Eine Übersicht über das Ausschlussverfahren findet sich in Abbildung 5.

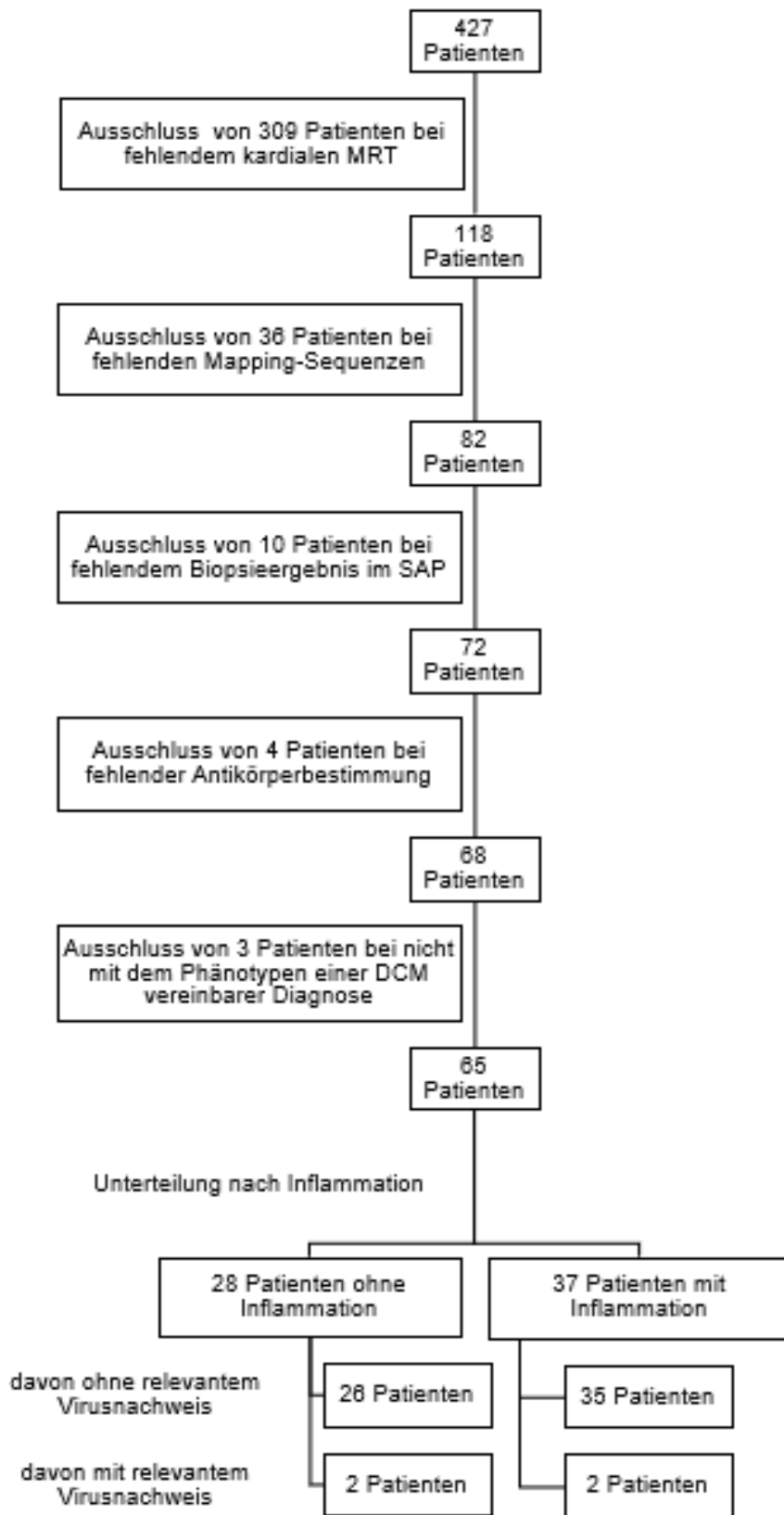


Abbildung 5: Übersicht über das Patientenausschlussverfahren

Von den nun insgesamt eingeschlossenen 65 Patienten waren 46 männlich und 19 weiblich. Das Durchschnittsalter zum Untersuchungszeitpunkt lag bei $51 \pm 15,3$ Jahre. Der älteste Patient war 78 Jahre und der Jüngste 16 Jahre alt.

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 9 ersichtlich.

Tabelle 9: Patientencharakteristika

| Charakteristika | Werte | Spannbreite |
|---|-----------------|--------------|
| Männer | 46 (70,8%) | |
| Frauen | 19 (29,2%) | |
| Alter (Jahre) | $51,0 \pm 15,3$ | 16,0 – 78,0 |
| Herzfrequenz (Herzschläge/min) | $87,6 \pm 20,3$ | 53,0 – 132,0 |
| BMI | $27,9 \pm 5,8$ | 16,5 – 40,3 |
| Kategoriale Variablen: Angabe in absoluten Zahlenwerten (Prozent); Metrische Variablen bei Normalverteilung: Angabe des Mittelwerts und Standardabweichung; bei schiefer Verteilung: Angabe des Medians und der Interquartilsabstände 25% und 75% | | |

Anamnestisch fand sich als kardiovaskulären Risikofaktor bei 28 (43,8%) Patienten ein Nikotinabusus, bei 30 (46,2%) Patienten eine arterielle Hypertonie und bei 9 (13,8%) Patienten ein Diabetes mellitus. Als weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor wurde der BMI (Body Mass Index) bestimmt. Dieser lag durchschnittlich bei $27,9 \text{ kg/m}^2$. Insgesamt litten 23 (35,4%) Patienten an einer Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$).

Die Patientencharakteristika getrennt für die jeweilige Diagnosegruppe lassen sich in Tabelle 10 ablesen.

Tabelle 10: Patientencharakteristika nach Diagnosegruppe

| | Gesund | DCM I⁻ | DCM I⁺ |
|---|------------------|--------------------------|--------------------------|
| Häufigkeit | 61 | 28 (43,1%) | 37 (56,9%) |
| Männer | 33 (54,1%) | 20 (30,8%) | 26 (40,0%) |
| Frauen | 28 (45,9%) | 8 (12,3%) | 11 (16,9%) |
| Alter | 49,3 ± 14,9 | 51,1 ± 17,4 | 51,0 ± 13,9 |
| Herzfrequenz | 63,3 ± 8,8 | 82,7 ± 18,9 | 91,4 ± 20,7 |
| BMI | 23,3 (22,1/25,4) | 28,5 ± 6,2 | 27,4 ± 5,6 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | |
| Diabetes mellitus | / | 3 (4,6%) | 6 (9,2%) |
| Arterielle Hypertonie | / | 12 (18,5%) | 18 (27,7%) |
| Nikotinabusus | / | 10 (15,4%) | 18 (27,7%) |
| DCM I ⁻ : DCM ohne Inflammation; DCM I ⁺ : DCM mit Inflammation | | | |

Bei 64 Patienten wurde eine linksventrikuläre endomyokardiale Biopsie durchgeführt. Eine rechtsventrikuläre Biopsie erfolgte lediglich bei einem Patienten. Eine myokardiale Inflammation war bei 37 (56,9%) der Patienten mit einer nicht ischämischen, nicht valvulären Herzinsuffizienz des DCM-Phänotyps nachweisbar. Bei zwei Patienten ergab sich dabei zusätzlich ein relevanter Virusnachweis in der EMB. Insgesamt zeigten die übrigen 28 (43,1%) Patienten keine Inflammation in der EMB. Auch in dieser Gruppe konnte bei zwei Patienten ein relevanter Virusnachweis erbracht werden. Insgesamt war die Anzahl der Patienten mit relevantem Virusnachweis zu gering, um diese in der weiteren Analyse gesondert berücksichtigen zu können.

Bei insgesamt 61 herzgesunden Probanden wurde eine CMR mit Erstellung von T1- und T2-Maps durchgeführt. Die Laboranalyse beinhaltete eine Abschätzung der Nierenfunktion mit einem aktuellen Kreatininwert. Eine endomyokardiale

Biopsie erfolgte hierbei aus ethischen Gründen nicht. Es wurden neben dem Kreatinin-Wert keine Laborwerte der herzgesunden Probanden erfasst. Demzufolge war ein Vergleich der Kontrollgruppe mit den Patienten mit DCM-Phänotyp nicht möglich.

Eine Übersicht über die erfassten Laborwerte findet sich in Tabelle 11.

Tabelle 11: Laborwerte der Patienten (114)

| Laborwert | Werte | Spannbreite | Normwerte |
|--|----------------------|--------------------|---|
| Troponin [pg/ml] | 24,4 (7,4/63,9) | 1,5 – 16152,0 | <24,0 pg/ml |
| CK [U/l] | 88,0 (53,0/120,0) | 11,0 – 812,0 | 30,0-200,0 U/l (Männer) 30,0-170,0 U/l (Frauen) |
| CRP [mg/l] | 5,6 (2,1/16,0) | 0,2 – 187,0 | <5,0 mg/l |
| BNP [pg/ml] | 342,0 (104,5/1003,5) | 10,0 – 4445,0 | <100,0 pg/ml |
| Kreatinin [mg/dl] | 0,9 (0,8/1,1) | 0,6 – 9,2 | 0,7-1,3 mg/dl |
| <i>Fortführung Tabelle 11: Laborwerte nach Diagnosegruppe</i> | | | |
| Laborwert | Gesund | DCM I ⁻ | DCM I ⁺ |
| Troponin [pg/ml] | | 22,0 (6,7/52,5) | 31,6 (9,8/101,9) |
| CK [U/l] | | 94,0 (57,0/125,0) | 70,5 (49,3/101,5) |
| CRP [mg/l] | | 3,1 (1,5/9,7) | 10,0 (2,5/24,5) |
| BNP [pg/ml] | | 304,0 (59,5/950,8) | 358,0 (106,0/1501,0) |
| Kreatinin [mg/dl] | 0,9 ± 0,2 | 0,9 (0,9/1,1) | 0,9 (0,8/1,2) |
| CK: Creatinkinase; CRP: C-reaktives Protein; BNP: B-natriuretisches Peptid Kategoriale Variablen: Angabe in absoluten Zahlenwerten (Prozent); Metrische Variablen bei Normalverteilung: Angabe des Mittelwerts und Standardabweichung; bei schiefer Verteilung: Angabe des Medians und der Interquartilsabstände 25 und 75% | | | |

Die MR-technisch erfassten kardialen Volumetriedaten lassen sich in Tabelle 12 ablesen.

Tabelle 12: Volumetrie der Patienten

| Volumetrie | Patientenwerte | Spannbreite der Patientenwerte | Probandenwerte | Normwerte |
|--|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------|--|
| LV-EF [%] | 23,7 ± 9,0 | 2,4 – 54,8 | 60,6 ± 6,0 | 56 – 78 % |
| LV-EDV _i [ml/m ² KÖF] | 303,8 ± 76,5 | 104,1 – 485,2 | 150,5 ± 35,0 | 47,0 – 92,0 [ml/m ² KÖF] |
| LV-ESV _i [ml/m ² KÖF] | 234,6 ± 73,9 | 64,5 – 405,1 | 54,9 (47,2/68,0) | 12,8 – 30,0 [ml/m ² KÖF] |
| LV-SV _i [ml/m ² KÖF] | 68,1 (48,7/80,7) | 9,4 – 181,3 | 90,4 ± 18,9 | 32,0 – 62,0 [ml/m ² KÖF] |
| C _i [l/min×m ²] | 2,3 ± 0,7 | 0,4 – 4,3 | 3,0 ± 0,6 | 2,5 – 4,0 [l/min×m ²] |
| LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV-EDV _i : linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex (auf die Körperoberfläche berechnet); LV-ESV _i : linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex; LV-SV _i : linksventrikulärer Schlagvolumenindex; C _i : Herzindex | | | | |

Die häufigste Diagnose nach Auswertung der endomyokardialen Biopsie war die Inflammatorische Kardiomyopathie mit dem histopathologischen bzw. immunhistochemischen Bild einer Borderline-Myokarditis mit 44,6%, gefolgt von einem Biopsieergebnis ohne Hinweis auf eine Inflammation mit 40%. Beide Diagnosen zusammen machen somit insgesamt 84,6% aller Diagnosen aus.

4.2 Herzgesunde Kontrollgruppe

Bei 61 phänotypisch und klinisch herzgesunden Probanden wurde ein unauffälliger MRT Befund erhoben, dies beinhaltete eine normale Herzfunktion in der MR-Volumetrie und unauffällige Ödemsequenzen und LGE. Diese Gruppe wurde als herzgesunde Kontrollgruppe (englisch: healthy volunteers, Abk.: HV) herangezogen. Das durchschnittliche Alter dieser Gruppe lag bei $49,3 \pm 14,9$ Jahren. Zu der Gruppe der Herzgesunden zählen insgesamt 33 Männer und 28 Frauen. Eine Übersicht über die Charakteristika und Laborwerte der gesunden Kontrollgruppe geben die oben gezeigten Tabellen 10 und 11.

4.3 T1- und T2-Werte bei DCM-Patienten und Herzgesunden

Im ersten Schritt wurden für die statistische Auswertung der T1- und T2-Relaxationszeiten die herzgesunden Probanden mit der gesamten DCM-Phänotyp-Gruppe verglichen. Ziel war hierbei die Abgrenzung des DCM-Phänotyps von der gesunden Kontrollgruppe. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der DCM-Phänotyp- und HV-Gruppe, auf welche im Folgenden genauer eingegangen wird.

4.3.1 Native T1-Relaxationszeiten

Die statistische Auswertung zeigt bei sechs von insgesamt sieben gemessenen T1-Parametern eine signifikante Verlängerung der Relaxationszeit der Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Kein signifikanter Unterschied ergab sich für die Standardabweichung der mittleren absoluten Abweichung der globalen T1-Werte (T1_MAD_SD2).

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die gemessenen Werte der T1-Parameter und zeigt für fast sämtliche Parameter eine signifikant verlängerte T1-Zeit für die DCM-Phänotyp-Patienten.

Tabelle 13: T1-Relaxationszeiten: HV- und DCM-Phänotyp-Gruppe

| Parameter | HV (n=61) | DCM-Phänotyp (n=65) | p-Wert |
|--|---------------------------|---------------------------|---------|
| T1_meanT | 1175,4 ± 43,4 | 1268,7 ± 65,2 | <0,0001 |
| T1_meanM | 1169,2 ± 45,8 | 1260,8 ± 63,4 | <0,0001 |
| T1_meanM_VP | 1176,0 ± 49,6 | 1278,9 (1239,8/1322,3) | <0,0001 |
| T1_maxMean | 1252,4 (1208,1/1307,6) | 1386,6 ± 113,3 | <0,0001 |
| T1_minMean | 1091,1 (1039,9/1133,5) | 1177,5 ± 71,1 | <0,0001 |
| T1_MAD_T2 | 34,5 (24,6/42,5) | 45,5 ± 19,6 | 0,006 |
| T1_MAD_SD2 | 0,29 (0,25/0,33) | 0,30 ± 0,09 | 0,881 |
| T1 global = T1_meanT; T1 mittventrikulär global = T1_meanM; T1 mittventrikulär septal = T1_meanM_VP; T1 mittleres Maximum = T1_maxMean; T1 mittleres Minimum = T1_minMean; Mittlere absolute Abweichung für T1 global = T1_MAD_T2; Standardabweichung der mittleren absoluten Abweichung für T1 global = T1_MAD_SD2 | | | |

Im nächsten Schritt erfolgte die Analyse der gemessenen T1-Parameter mittels ROC-Kurve (ROC, englisch: receiver operating characteristics bzw. zu Deutsch: Grenzwertoptimierungskurve). Sowohl der globale T1-Wert (T1_meanT) als auch der mittventrikulär septal gemessene T1-Wert (T1_meanM_VP) wiesen die größte Fläche unter der Kurve auf (0,886 und 0,899). Die graphische Darstellung der ROC-Analyse erfolgt in Abbildung 6.

Die anschließende Bestimmung des Youden-Index (0,642) für den globalen T1-Wert ergab bei einer T1-Zeit von 1203,09 ms eine Sensitivität von 86,4% und eine Spezifität von 77,8% zur Identifikation von DCM-Patienten. Die Verwendung

der mittventrikulären septalen T1-Zeiten erbrachte bei einer gemessenen T1-Zeit von 1224,31 ms eine Sensitivität von 84,7% mit einer Spezifität von 90,7% (Youden-Index: 0,754).

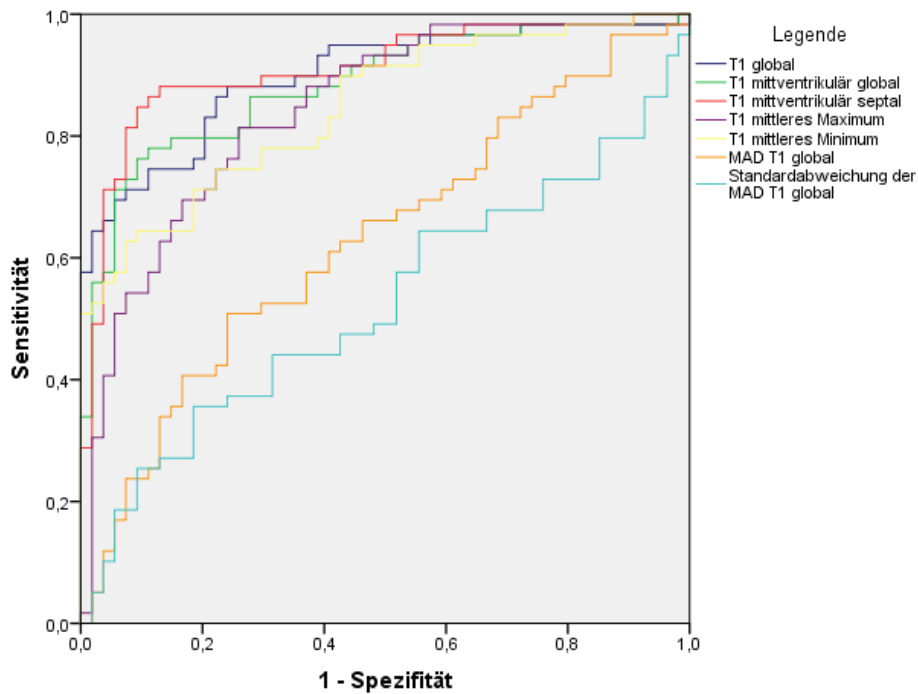


Abbildung 6: ROC-Kurve T1-Parameter: Kontrollgruppe versus DCM-Patienten

Zur besseren Visualisierung wurden Boxplots (Abbildung 7 und 8) für die beiden diagnostisch aussagekräftigsten Parameter (T1_meanT und T1_meanM_VP) nach dem Youden-Index erstellt.

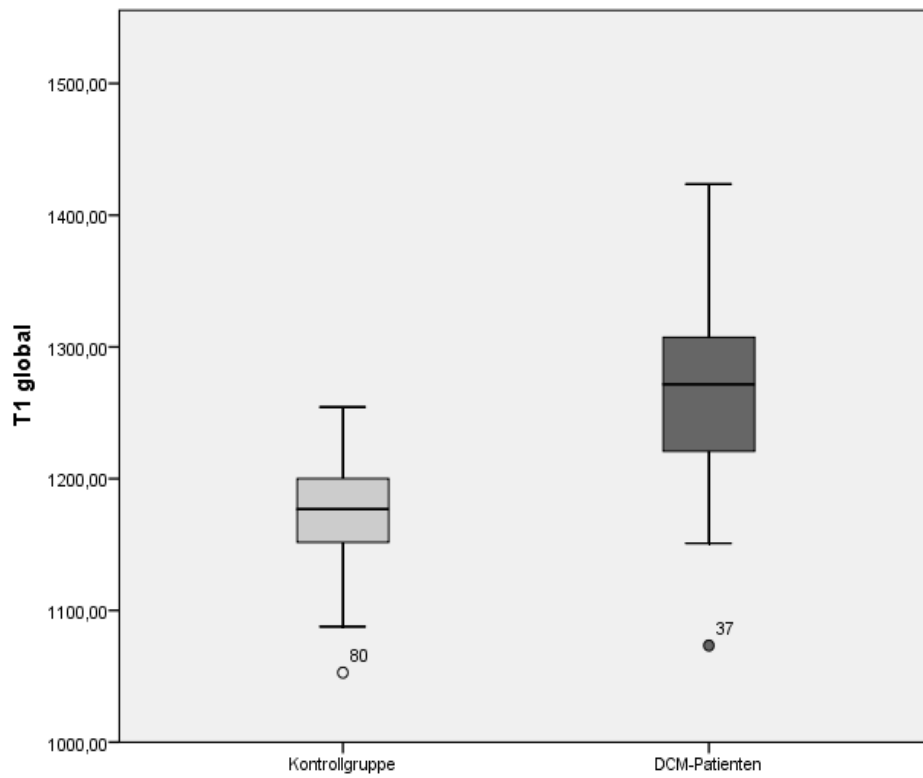


Abbildung 7: T1 global der Kontrollgruppe und DCM-Patient

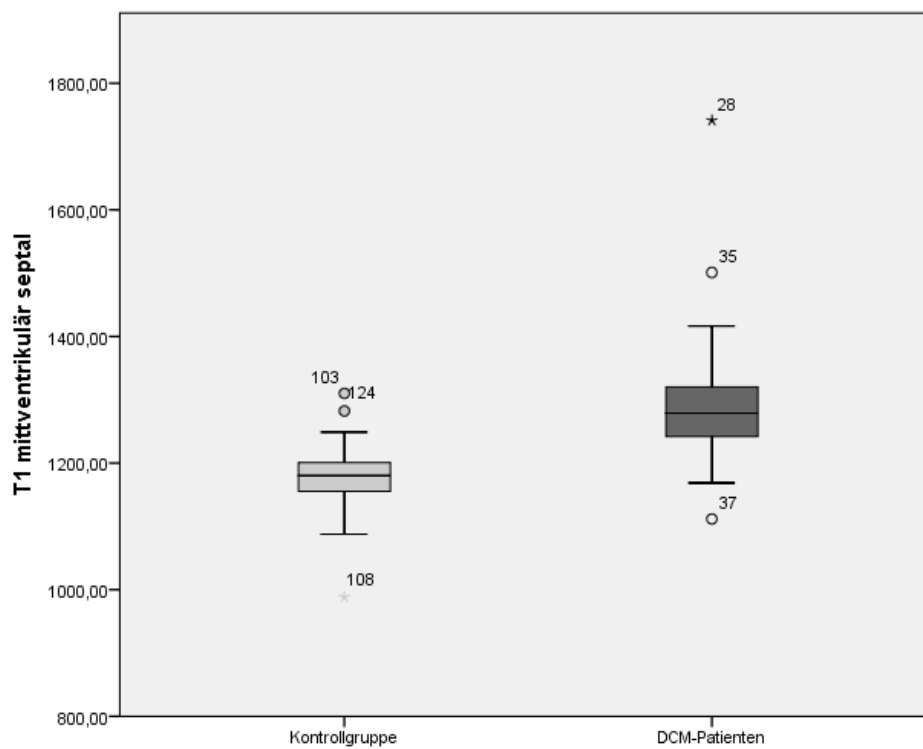


Abbildung 8: T1 mittventrikulär septal der Kontrollgruppe und DCM-Gruppe

4.3.2 T2-Relaxationszeiten

Die statistische Auswertung ergab für fünf von sieben T2-Parametern ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontroll- und Patientengruppe.

Kein signifikanter Unterschied konnte bei den T2-Werten für das mittlere Minimum (T2_minMean) und die Standardabweichung der mittleren absoluten Abweichung für den globalen T2-Wert (T2_MAD_SD2) erfasst werden.

Die folgende Tabelle 14 zeigt eine Übersicht über die Auswertung der T2-Werte. Analog zu der Auswertung der T1-Relaxationszeiten zeigen sich signifikant verlängerte T2-Zeiten für Patienten mit einer DCM.

Tabelle 14: T2-Relaxationszeiten – HV- und DCM-Phänotyp-Gruppe

| Parameter | HV (n=61) | DCM-Phänotyp (n=65) | p-Wert |
|-------------|------------------|---------------------|---------|
| T2_meanT | 37,9 ± 1,6 | 40,0 ± 3,5 | <0,0001 |
| T2_meanM | 37,0 ± 1,7 | 39,2 (37,4/41,2) | 0,001 |
| T2_meanM_VP | 37,6 ± 2,6 | 39,4 (37,5/41,7) | 0,001 |
| T2_maxMean | 42,1 (41/44,7) | 47,4 (42,2/51,6) | 0,001 |
| T2_minMean | 34,4 ± 2,0 | 35,1 ± 3,6 | 0,164 |
| T2_MAD_T2 | 1,9 ± 0,56 | 2,4 (1,6/3,6) | 0,003 |
| T2_MAD_SD2 | 0,28 (0,24/0,32) | 0,26 (0,22/0,35) | 0,442 |

T2 global = T2_meanT; T2 mittventrikulär global = T2_meanM; T2 mittventrikulär septal = T2_meanM_VP; T2 mittleres Maximum = T2_maxMean;
T2 mittleres Minimum = T2_minMean; Mittlere absolute Abweichung für T2 global = T2_MAD_T2; Standardabweichung der mittleren absoluten Abweichung für T2 global = T2_MAD_SD2

Die nachfolgende Analyse der T2-Parameter mittels einer ROC-Kurve (Abbildung 9) wies die insgesamt größten Flächen unter der Kurve für den globalen T2-Wert

(0,793), mittventrikulär septal gemessenen T2-Wert (0,743) und das mittlere Maximum von T2 (0,736) aus.

Das beste Ergebnis (Youden-Index: 0,453) zur Identifikation von Patienten mit dem DCM-Phänotyp mittels T2-Mapping erzielte T2_meanT mit einem Messwert von 38,44 ms bei einer Sensitivität von 73,6% und einer Spezifität von 71,7%. T2_meanM_VP (Youden-Index: 0,367) zeigte mit einer T2-Zeit von 37,9 ms eine Sensitivität von 71,7% bei einer Spezifität von 65%. Zuletzt wies T2_maxMean (Youden-Index: 0,397) eine Sensitivität von lediglich 54,7% und eine Spezifität von 85% auf. Die gemessene T2-Relaxationszeit lag hier bei 47,4 ms.

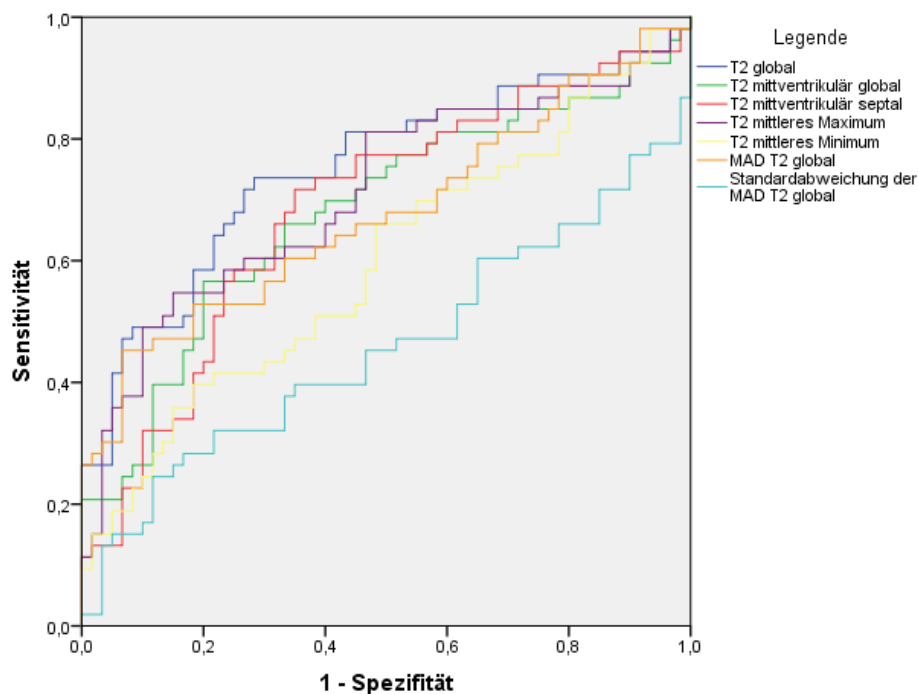


Abbildung 9: ROC-Kurve T2-Werte: Kontrollgruppe versus DCM-Patienten

Die nachfolgende graphischen Abbildungen 10-12 zeigen Boxplot-Diagramme für T2 global, T2 mittventrikulär septal und mittleres Maximum beim Vergleich zwischen der herzgesunden Kontrollgruppe und der Patientengruppe:

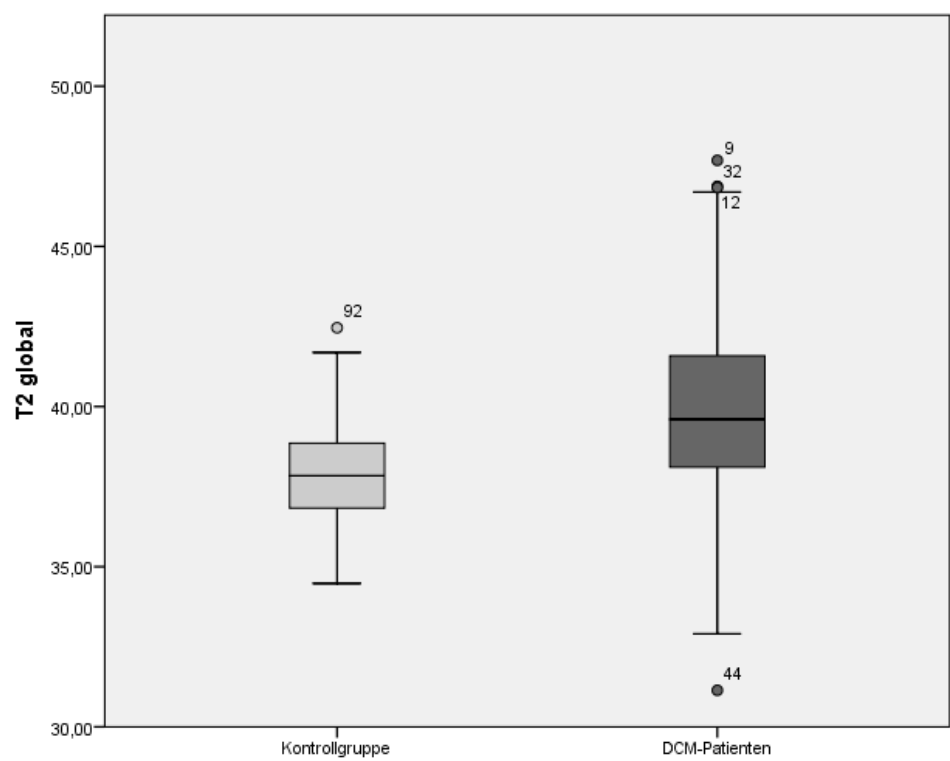


Abbildung 10: T2 global der Kontrollgruppe und DCM-Patienten

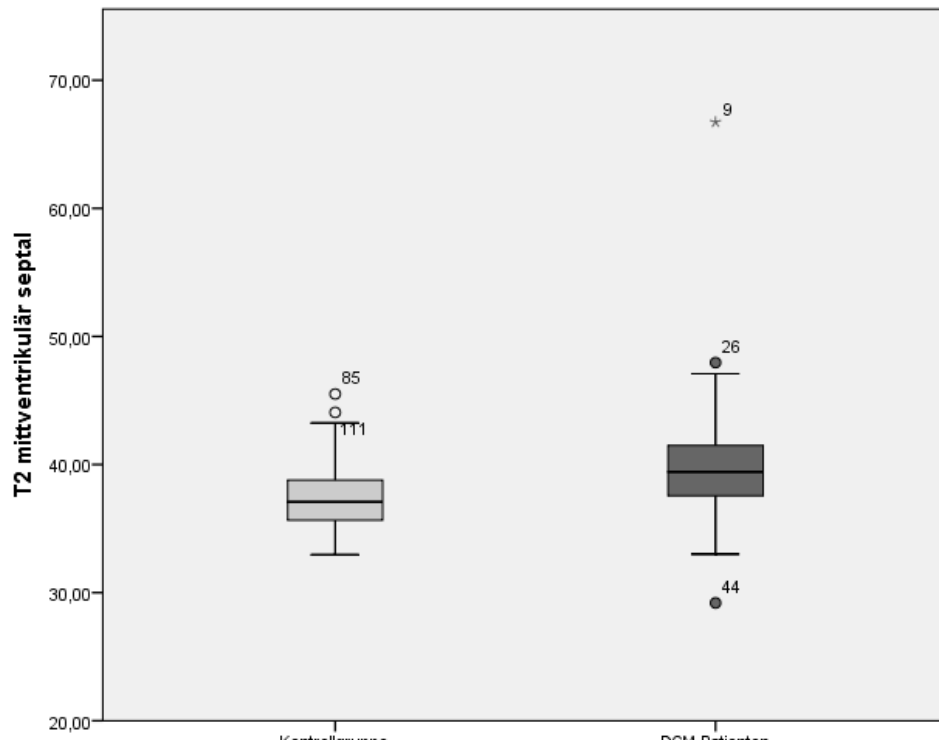


Abbildung 12: T2 mittventrikulär septal der Kontrollgruppe und DCM-Patienten

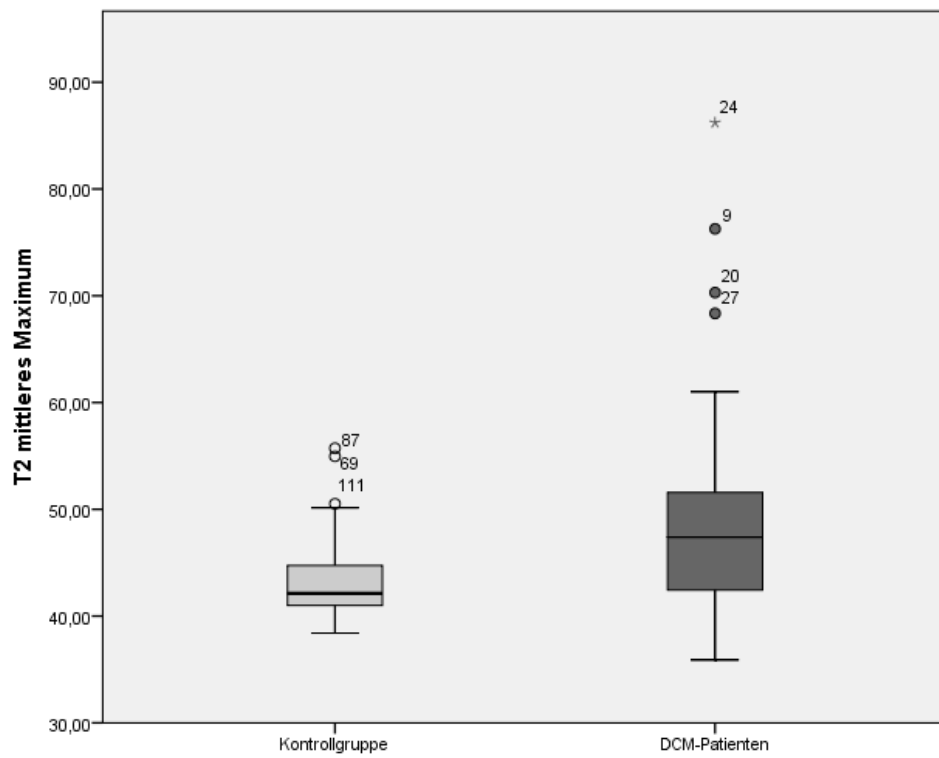


Abbildung 11: T2 mittleres Maximum der Kontrollgruppe und DCM-Patienten

4.4 T1- und T2-Parameter zur Identifikation von bioptisch gesicherter myokardialer Inflammation bei Patienten vom DCM-Phänotyp

Im nächsten Schritt erfolgte eine Untergliederung der Patienten vom DCM-Phänotyp nach dem jeweiligen histopathologischen Ergebnis in eine Gruppe mit Inflammation (I⁺) und eine Gruppe ohne Inflammation (I⁻). Definierend für eine Inflammation war hierbei, wie zuvor bereits beschrieben, der Nachweis entzündungsassoziierter Zellen mit insgesamt $\geq 14,0$ infiltrierenden Lymphozyten/mm², davon:

1. $\geq 7,0$ CD3+ T-Lymphozyten/mm² *und/oder*
2. $> 35,0$ MAC-1+ Makrophagen/mm²
3. $> 2,9$ Perforin+ zytotoxische Zellen/mm² (57, 111)

Die Gruppen I⁺ und I⁻ wurden auf Unterschiede in den Mapping-Messwerten untersucht. Ziel war die Abgrenzung einer inflammatorischen von einer nicht-inflammatorischen HFrEF des DCM-Phänotyps mittels T1- und T2 Mapping.

4.4.1 Native T1-Relaxationszeiten bei Patienten mit DCM-Phänotyp mit und ohne myokardiale Inflammation

Keiner der gemessenen T1-Parameter konnte signifikant zur Abgrenzung von Patienten mit einer phänotypischen DCM mit und ohne Inflammation beitragen.

Tabelle 15 zeigt im Folgenden die Ergebnisse der statistischen Auswertung.

Tabelle 15: T1-Relaxationszeiten für HV, DCM-Phänotyp I- und I+

| MR-Parameter | HV (n=61) | DCM I- (n=28) | DCM I+ (n=37) | p-Wert (I-/I+) |
|--|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|
| T1_meanT | 1169,2 ± 45,8 | 1269,9 ± 58,1* | 1259,2 ± 67,9# | 0,660 |
| T1_meanM | 1175,4 ± 43,4 | 1262,6 ± 61,7* | 1264,6 ± 68,1# | 0,390 |
| T1_meanM_VP | 1176,0 ± 49,6 | 1277,8 ± 56,4* | 1291,0 (1237,9/1332,2)# | 0,342 |
| T1_maxMean | 1252,4 (1208,1/1307,6) | 1364,4 (1310,8/1420,8)* | 1364,2 (1304,4/1403,2)# | 0,538 |
| T1_minMean | 1091,1 (1039,9/1133,5) | 1183,5 (1101,7/1221,6)* | 1165,4 (1123,2/1237,0)# | 0,883 |
| T1_MAD_T2 | 34,5 (24,63/42,5) | 45,9 ± 17,8* | 39,8 (29,8/56,5)# | 0,714 |
| T1_MAD_SD2 | 0,30 ± 0,07 | 0,30 ± 0,08 | 0,28 (0,24/0,35) | 0,826 |
| <p>T1 global = T1_meanT; T1 mittventrikulär global = T1_meanM; T1 mittventrikulär septal = T1_meanM_VP; T1 mittleres Maximum = T1_maxMean; T1 mittleres Minimum = T1_minMean; Mittlere absolute Abweichung für T1 global = T1_MAD_T2; Standardabweichung der mittleren absoluten Abweichung für T1 global = T1_MAD_SD2</p> <p>* = p<0,05 für den Vergleich HV/I-</p> <p># = p<0,05 für den Vergleich HV/I+</p> | | | | |

Die durchgeführte ROC-Analyse liefert, dem Ergebnis der statistischen Auswertung entsprechend, für keinen der gemessenen Werte eine akzeptable Sensitivität und Spezifität bei der Unterscheidung der inflammatorischen und nicht inflammatorischen DCM-Phänotypen. Auf die Bestimmung des Youden-Index wurde deshalb im Folgenden verzichtet. Zur Visualisierung der Ergebnisse erfolgt dennoch eine graphische Darstellung der ROC-Analyse der T1-Messwerte für DCM I⁺ und I⁻ in Abbildung 13.

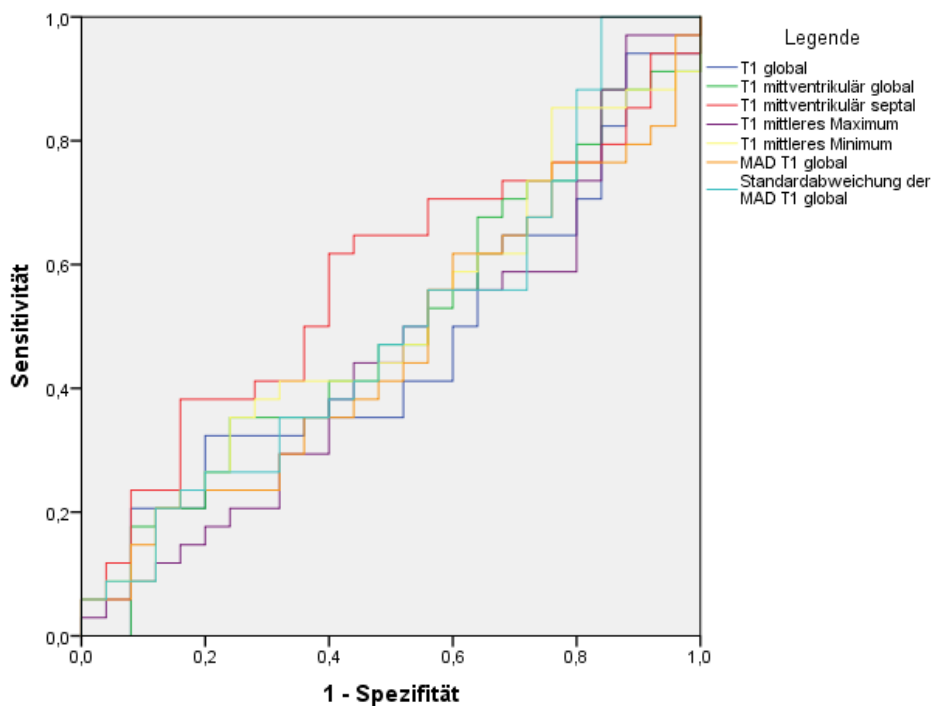


Abbildung 13: ROC-Kurve T1-Werte: DCM I⁺ versus I⁻

Exemplarisch sind die mittventrikulär septal gemessenen T1-Werte (T1_meanT_VP) in Abbildung 14 dargestellt.

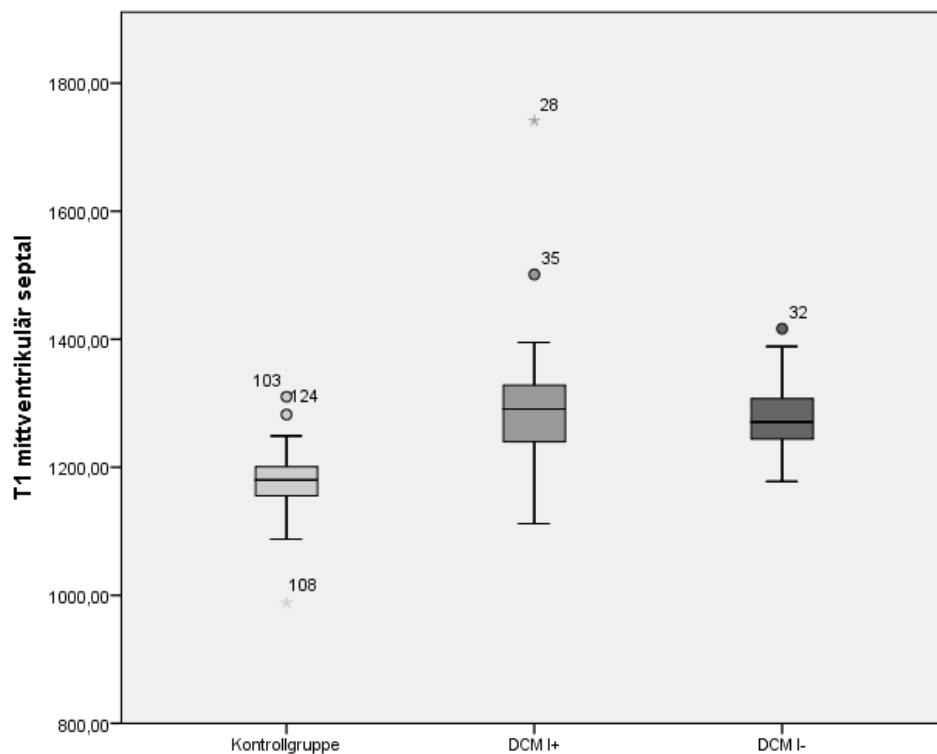


Abbildung 14: T1 mittventrikulär septal der Kontrollgruppe und DCM I⁺ und I⁻

4.4.2 T2-Relaxationszeiten bei Patienten vom DCM-Phänotyp mit und ohne myokardiale Inflammation

Die Untergliederung in die DCM-Phänotypen I⁻ und I⁺ wurde ebenfalls für die Auswertung der T2-Werte übernommen. Analog zur Auswertung der T1-Werte ließen sich auch anhand der T2-Parameter DCM-phänotypische Patienten mit Inflammation nicht signifikant von den Patienten ohne Inflammation abgrenzen. Keiner der gemessenen Werte konnte hier das Signifikanzniveau erreichen.

Eine Übersicht über die Ergebnisse liefert die folgende Tabelle 16.

Tabelle 16: T2-Relaxationszeiten für HV, DCM-I⁻ und I⁺

| MR-Parameter | HV (n=61) | DCM I ⁻ (n=28) | DCM I ⁺ (n=37) | p-Wert (I ⁻ /I ⁺) |
|---|------------------|---------------------------|---------------------------|--|
| T2_meanT | 37,0 ± 1,7 | 39,7 ± 2,8* | 39,2 (37,0/41,3)# | 0,846 |
| T2_meanM | 37,9 ± 1,6 | 40,1 ± 3,3* | 39,9 ± 3,6# | 0,829 |
| T2_meanM_VP | 37,6 ± 2,6 | 40,0 ± 3,6* | 39,2 (37,3/41,3)# | 0,518 |
| T2_maxMean | 42,2 (41,0/44,7) | 47,4 ± 5,5* | 44,5 (41,2/53,4)# | 0,594 |
| T2_minMean | 34,4 ± 2,0 | 35,2 ± 3,7 | 34,8 (33,0/36,8) | 0,910 |
| T2_MAD_T2 | 1,9 (1,6/2,3) | 2,7 ± 0,9* | 2,2 (1,5/4,3) | 0,580 |
| T2_MAD_SD2 | 0,28 (0,24/0,32) | 0,28 ± 0,08 | 0,29 ± 0,13 | 0,686 |
| <p>T2 global = T2_meanT; T2 mittventrikulär global = T2_meanM; T2 mittventrikulär septal = T2_meanM_VP; T2 mittleres Maximum = T2_maxMean; T2 mittleres Minimum = T2_minMean; Mittlere absolute Abweichung für T2 global = T2_MAD_T2; Standardabweichung der mittleren absoluten Abweichung für T2 global = T2_MAD_SD2</p> <p>* = p<0,05 für den Vergleich HV/I⁻ # = p<0,05 für den Vergleich HV/I⁺</p> | | | | |

Nach Durchführung der ROC-Analyse zeigte keiner der gemessenen T2-Werte eine annehmbare Sensitivität und Spezifität bei der Differenzierung einer phänotypischen DCM mit und ohne Inflammation. Daher wurde auch in diesem Fall auf die Bestimmung des Youden-Index verzichtet. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse der ROC-Analyse liefert Abbildung 15.

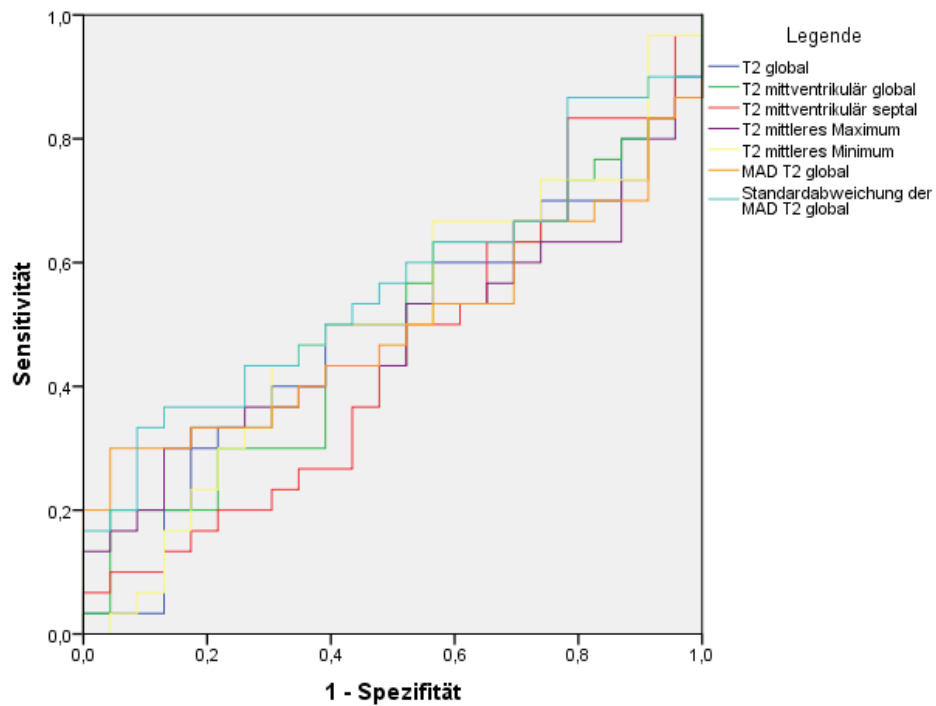


Abbildung 15: ROC-Kurve der T2-Werte für DCM I⁺ und I⁻

Die exemplarische graphische Darstellung von T2_meanT in Abbildung 16 zeigt, dass das DCM-phänotypische Kollektiv einen großen Streubereich der gemessenen T2-Werte aufweist.

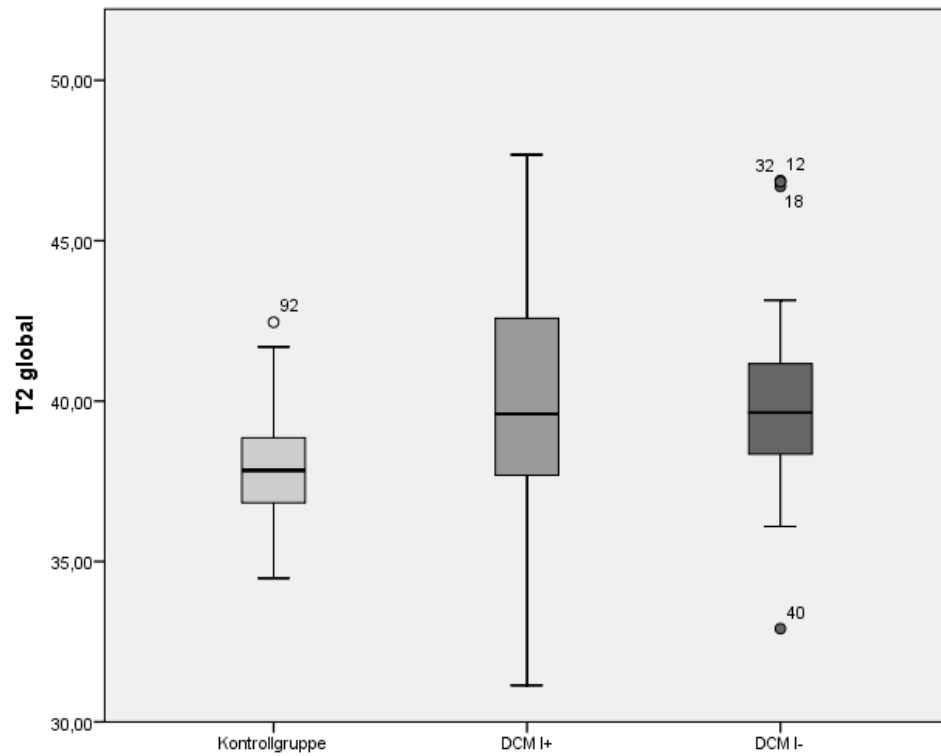


Abbildung 16: T2 global der Kontrollgruppe und DCM I+ und I-

4.4.3 Kombinierte T1- und T2-ROC-Analyse für die DCM-Phänotypen mit und ohne Inflammation

Zur besseren visuellen Darstellung der Überlegenheit von T1-Parametern zur Unterscheidung von Herzgesunden und Patienten des DCM-Phänotyps wurde eine kombinierte ROC-Analyse der diagnostischen T1- und T2-Parameter mit den besten Testergebnissen erstellt. Siehe hierzu Abbildung 17.

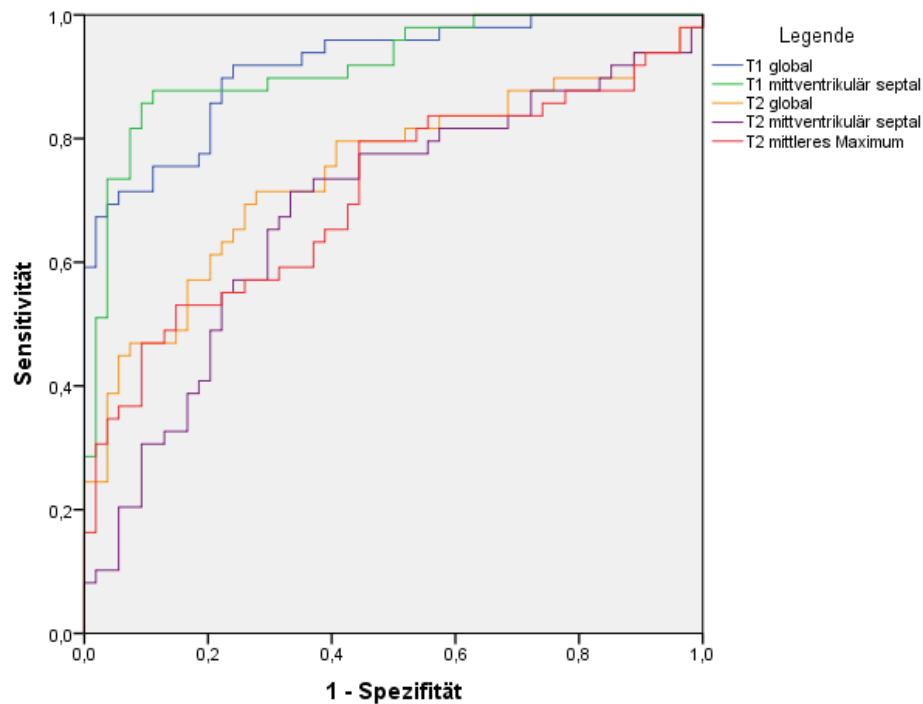


Abbildung 17: ROC-Kurve T1- und T2-Werte: Herzgesunde versus DCM-Patienten

Im Zuge dessen wurde auch eine kombinierte ROC-Analyse sowohl von T1- als auch von T2-Werten zur Differenzierung von DCM I⁺ und I⁻ erstellt. Der ROC-Kurvenverlauf für beide Parameter lässt erwartungsgemäß keine Überlegenheit eines Messparameters erkennen und erbringt keine relevante Sensitivität und Spezifität. Vergleiche dazu Abbildung 18:

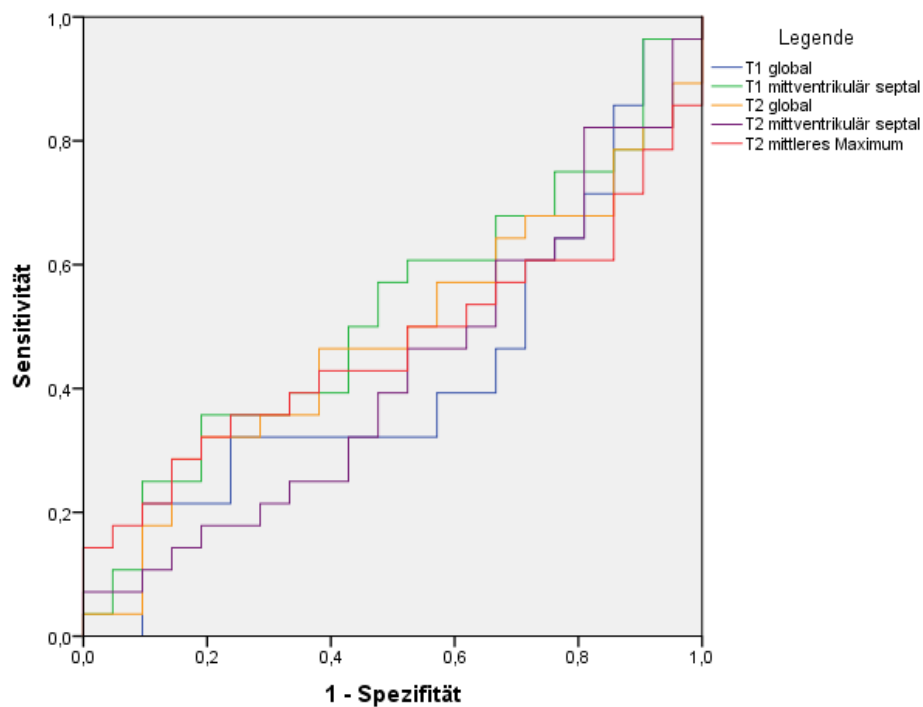


Abbildung 18: ROC-Kurve T1- und T2-Werte: DCM I⁺ und I⁻

5 Diskussion

Die Hauptaussagen dieser Dissertation lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Anhand der T1- und T2-Parametermaps konnten Patienten mit einer nicht ischämischen, nicht valvulären Herzinsuffizienz vom DCM-Phänotyp signifikant von der gesunden Kontrollgruppe unterschieden werden.
2. Die Identifikation einer histologisch gesicherten (chronischen) myokardialen Inflammation scheint unter alleiniger Verwendung des konventionell generiertem T1- und T2-Mappings nicht möglich.
3. Bei der Abgrenzung einer DCM-phänotypischen HFrEF und Herzgesunden ist das T1- dem T2-Mapping diagnostisch überlegen.

Nachfolgend werden die Ergebnisse vergleichend mit anderen Studien aufgearbeitet.

5.1 Ergebnisse vergleichbarer Studien

Unseres Wissens behandelt zum aktuellen Zeitpunkt nur die Arbeit von Spieker et al. von 2018 das parametrische T1- und T2-Mapping im CMR bei Patienten mit einer MR-phänotypischen DCM unter vergleichbaren Aspekten (115).

In begrenztem Ausmaß ist zudem auch eine Arbeit von Baessler et al. aus dem Jahre 2019 vergleichbar. Teilaspekte dieser Arbeit behandeln das T1- und T2-Mapping zur Identifikation von Patienten mit akuten und chronischen Myokarditiden (116). Bezüglich akuter Inflammation (wie z.B. einer akuten Myokarditis) ist der diagnostische Nutzen der CMR und des T1- und T2-Mappings bereits anhand mehrerer Studien belegt und findet auch schon Anwendung in der klinischen Diagnostik (117, 118). Im Rahmen einer Metaanalyse aus dem Jahre 2018 von insgesamt 17 Studien zeigt sich in Bezug auf akute Myokarditiden eine vergleichbare diagnostische Performance von ECV, T1- und T2-Mapping im Vergleich zu den etablierten LLC-Kriterien. Das native T1-Mapping zeigte hierbei sogar eine signifikant bessere Sensitivität gegenüber den LLC-Kriterien (105).

In dieser Metaanalyse findet unter anderem die Arbeit von Luetkens et al. aus dem Jahre 2016 Berücksichtigung, welche die Überlegenheit des Mappings gegenüber der konventionellen Bildgebung, wie in den Lake Louise Kriterien (LLC) enthalten, belegt. Demnach könnte speziell das native T1-Mapping besser zur Identifikation einer akuten Myokarditis geeignet sein als die alleinige Anwendung der LLC (119). Ferner untersuchte Spieker et al. in einer Vorarbeit aus dem Jahre 2017 die prognostische Relevanz von erhöhten T2-Werten bei Patienten mit einer akuten Myokarditis. Er zeigte auf, dass das T2-Mapping als diagnostisches Werkzeug zum Nachweis und Monitoring inflammatorischer Herzmuskelerkrankungen dienen kann. Hierbei belegte er die prognostische Relevanz des CMR-basierten T2-Mappings bei Patienten mit einer akuten Myokarditis (109).

Umso schwieriger gestaltet sich nach unseren Erkenntnissen nun die Identifikation von Inflammation bei chronischen Herzerkrankungen und die Differenzierung zwischen einer chronischen Myokarditis und einer nicht ischämischen, nicht valvulären Herzinsuffizienz vom DCM-Phänotyp. In diesem Rahmen muss auch die MyoRacer-Studie von Lurz et al. von 2016 vergleichend erwähnt werden, da sie, neben der akuten, auch den chronischen klinischen Verlauf einer Myokarditis untersucht (97). Analog zu unserer Studie wurde hier versucht mittels parametrischem T1- und T2-Mappings eine Differenzierung zwischen inflammatorischer und nicht-inflammatorischer Kardiomyopathie bei einer Gruppe von Patienten mit chronischen Symptomen zu erreichen. Trotz abweichender Zielsetzung, da sich die MyoRacer-Studie auf Patienten mit einer Myokarditis konzentrierte, kann die Studie ebenfalls in begrenztem Ausmaß zum Vergleich herangezogen werden.

Auch weitere Studien nutzten das T1- und T2-Mapping zur Differenzierung zwischen einer HFrEF vom DCM-Phänotyp und einer Kontrollgruppe. So konnte Mordi et al. (2016) mittels nativem T1- und T2-Mapping signifikant zwischen Athleten und DCM-Patienten unterscheiden. Das beste Ergebnis erzielte hierbei die nativen T1-Parameter. Auch Nishii et al. (2014) konnten signifikant erhöhte T2-Werte für Patienten mit milder und schwerer Form einer phänotypischen DCM im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe messen. Verwendet wurden in

dieser Studie jedoch lediglich T2-Parameter. In den beiden zuletzt genannten Studien erfolgte zudem kein Vergleich des T1- und T2-Mappings mit einer etablierten Diagnostikmethode wie zum Beispiel der endomyokardialen Biopsie, weshalb von einem Vergleich mit beiden Studien abgesehen wurde (120, 121).

5.1.1 T2 mapping cardiovascular magnetic resonance identifies the presence of myocardial inflammation in patients with dilated cardiomyopathy as compared to endomyocardial biopsy (Spieker et al.)

Die Arbeit von Spieker et al. wird hierzu, mit besonderem Augenmerk auf die Identifikation von myokardialer Inflammation bei Patienten mit chronischer HfrEF des DCM-Phänotyps, vergleichend herangezogen. Spieker et al. beschränkte sich auf die Auswertung von T2-Maps, sodass ein Vergleich von T1-Map-Parametern nicht erfolgen kann.

Konform zu unseren Ergebnissen zeigt die Analyse von Spieker et al. eine signifikant höhere globale T2-Relaxationszeit der DCM-phänotypischen Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf. Zwischen den Patienten mit einer milden und schweren Ausprägung einer phänotypischen DCM konnte jedoch nicht eindeutig differenziert werden.

Die Auswertung der T2-Messwerte ergab hierbei signifikant höhere T2-Relaxationszeiten für Patienten mit einer HfrEF mit einem Inflammationsnachweis in der EMB als bei Patienten ohne Inflammation. Hierbei wurde ein signifikanter T2-Wert definiert, welcher jedoch nicht dazu diente, einzelne Patienten mit einer myokardialen Inflammation zu identifizieren. Vielmehr wurden bei Patienten mit T2-Werten unterhalb dieses Schwellenwertes keine Entzündungszellen in der EMB nachgewiesen.

Als sogenannter Cut-off-Wert ist dieser jedoch naturgemäß in seiner Verwendbarkeit limitiert. Somit kann ein auf diese Art und Weise ermittelter erhöhter T2-Wert eine myokardiale Inflammation entsprechend nicht zuverlässig voraussagen. Dies spiegelt sich in einer moderaten Sensitivität zur Identifikation myokardialer Inflammation von 79% und einer Spezifität von 58% wider.

Trotz erweiterter Analyse konnte der MR-technische Nachweis myokardialer Inflammation mittels der T2-Messwerte in unserer Arbeit nicht reproduziert werden. Neben der Beurteilung der T1-Werte, analysierten wir zusätzlich die globalen T2-Werte und ebenfalls die lokalen T2-Relaxationszeiten. In der Auswertung wurde dann zusätzlich eine Analyse der Homo- und Heterogenität für die T1- und T2-Werte erstellt. Auch unter Zuhilfenahme dieser erweiterten Analyse konnte durch uns keine Differenzierung von DCM-phänotypischen Patienten mit und ohne Inflammation erbracht werden (115).

5.1.2 MyoRacer-Trial

Die Arbeitsgruppe um Lurz et al. befasste sich im MyoRacer-Trial zwar primär mit akuten und chronischen Myokarditiden, die Ergebnisse weisen jedoch auf die mögliche Verwendung des T2-Mappings zur Identifikation inflammatorischer Kardiomyopathien hin.

Lurz et al. fokussierte sich primär auf die Identifikation von Myokarditispatienten und unterteilte diese in eine akute oder chronische Gruppe. Es erfolgte eine weitere Unterteilung innerhalb der jeweiligen Gruppe nach dem Ergebnis der EMB, sodass die Patienten mit und ohne Myokarditis-Nachweis in der Biopsie gegenübergestellt werden konnten. Die Untergruppe ohne Nachweis einer Myokarditis entsprach also einer Gruppe anderer, nicht näher bezeichneter, nicht-ischämischer Kardiomyopathien. Ein Vergleich mit einer herzgesunden Kontrollgruppe ist hierbei nicht vorgenommen worden.

Eine signifikante Diskriminierung zwischen chronischer Myokarditis und anderen, nicht-ischämischen Kardiomyopathien scheint nun nach Lurz et al. mittels nativem T1-Mappings nicht ohne weiteres möglich. Demnach kann das native T1-Mapping die konventionelle Verwendung der LLC nicht bedeutend ergänzen.

Im Kontrast zu unseren Ergebnissen ermöglichte die Verwendung des T2-Mappings signifikant zwischen inflammatorischen und nicht inflammatorischen Kardiomyopathien zu unterscheiden. Es ergab sich hierbei für die Identifikation einer inflammatorischen Kardiomyopathie eine moderate Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 72%. Entgegen den Erwartungen ergaben sich für die nicht-inflammatorische Gruppe ebenfalls insgesamt erhöhte T2-Werte.

Eine T2-Relaxationszeit von <59 ms wurde von Lurz et al. als Schwellenwert definiert, um eine Myokarditis ausschließen zu können. Dieser Schwellenwert ist jedoch nicht als Grenzwert zu betrachten, sondern erhöht bei einem T2-Wert von <59 ms lediglich, ähnlich wie bei Spieker et al. die Zuverlässigkeit, eine Myokarditis ausschließen zu können. Die genaue Ursache für den Anstieg der T2-Zeiten bleibt jedoch weiterhin spekulativ (97).

5.1.3 Cardiac MRI and Texture Analysis of Myocardial T1 and T2 Maps in Myocarditis with Acute versus Chronic Symptoms of Heart Failure (Baessler et al.)

Baessler et al. befasst sich mit der Identifikation von Patienten mit akuten und chronischen Myokarditiden mittels sogenannter Texturanalysen, basierend auf zuvor erstellten T1- und T2-Parametermaps. Hierzu wurden Patienten entsprechend den Einschlusskriterien mit den klinischen Symptomen einer akuten und chronischen Myokarditis aus der Patientenkohorte des MyoRacer-Trials selektiert. Dabei wurden die Patientenkohorten auf eine Korrelation zwischen den konventionellen CMR-Parametern sowie den Texturanalysen und dem EMB-Ergebnis untersucht. Ein Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe erfolgte hierbei nicht.

Für die konventionellen CMR-Parameter zeigte sich lediglich für die erhöhten T2-Werte eine schwache Korrelation mit dem histopathologischen Inflammationsnachweis. Die anschließend durchgeführten Texturanalysen schienen den konventionellen CMR-Parametern und den LLC überlegen, finden in dieser Arbeit jedoch keine weitere Berücksichtigung (116).

5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse vergleichbarer Studien und Implikationen

Konkordant zu unseren Ergebnissen folgert Lurz et al., dass das T1-Mapping nicht zur Unterscheidung zwischen einer inflammatorischen und nicht-inflammatorischen Form einer HfrEF vom DCM-Phänotyp geeignet zu sein scheint (97). Auch Baessler et al. gelingt es unter alleiniger Anwendung des konventionellen T1-Mappings nicht, signifikant zwischen diesen Gruppen im Rahmen einer akuten oder chronischen Myokarditis zu unterscheiden. Für

erhöhte T2-Werte zeigt sich zwar eine schwache Korrelation mit dem histopathologischen Inflammationsnachweis, eine weiterführende Texturanalyse führt hier jedoch erst zu einer signifikanten Differenzierung (116).

Sowohl Spieker als auch Lurz et al. postulieren nun mittels T2-Mappings zwischen einer inflammatorischen und nicht-inflammatorischen, histopathologisch gesicherten Kardiomyopathie des DCM-Phänotyps differenzieren zu können (97, 115). Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass in beiden Fällen eine eher mäßige Sensitivität und Spezifität erreicht wird. Zudem könnte die fehlende Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse durch unsere Arbeitsgruppe möglicherweise durch multifaktorielle Diskrepanzen, wie Unterschiede in der Biopsiemethodik und Definition einer Inflammation, MRT-Technik, Messprotokolle oder deren Kombinationen, erklärt werden.

Die folgenden Abschnitte legen daher die entsprechenden Unterschiede in Aufbau und Durchführung der jeweiligen Studien von Spieker, Baessler und Lurz et al. dar, welche zu den differierenden Ergebnissen geführt haben könnten.

5.3 Studiendesign bei vergleichbaren Studien

Die Arbeit von Spieker et al. verfolgte ebenfalls einen retrospektiven Ansatz. Zuvor wurden hier vergleichbare allgemeine Ausschlusskriterien wie eine generelle Kontraindikation zur Durchführung einer MR-Untersuchung oder eine unzureichende Bildqualität definiert. Zudem führten ebenfalls vorbestehende kardiale Erkrankungen, welche mit der Diagnosestellung einer phänotypischen DCM nicht vereinbar waren, zum Ausschluss (wie z.B. eine koronare Herzkrankheit mit einer Koronararterienstenose von >50%). Der Ausschluss einer KHK erfolgte auch in unserer Studie, bevor eine Indikation zu einer myokardialen Biopsie gegeben war.

Eine Einteilung der Patienten wurde von Spieker et al. nach Schwere der Erkrankung in zwei Gruppen unternommen. Entscheidend für die jeweilige Zuordnung war die Ausprägung der linksventrikulären systolischen Dysfunktion, gemessen in der MR-Volumetrie. Eine schwere DCM war definiert ab einer LVEF <30%, eine leichte DCM entsprach einer LVEF >30%. Die LVEF-Werte wurden im Rahmen der MR-Volumetrie erhoben. Insgesamt konnten 23 Patienten der

milden Ausprägung des DCM-Phänotyps und 34 Patienten der schweren Form zugeteilt werden (115). Eine solche Einteilung wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, die Unterteilung der Patientengruppen erfolgte entsprechend des EMB-Ergebnisses.

Im Kontrast dazu war das MyoRacer-Trial (Lurz et al.) als prospektive Studie angelegt. Die Auswahl der Patienten beschränkte sich auf Patienten mit dem klinischen Verdacht einer Myokarditis. Folgende Kriterien mussten hierfür erfüllt sein:

- Neu aufgetretene oder länger bestehende Symptome, hinweisend auf eine Myokarditis (Dyspnoe, Müdigkeit, Brustschmerz, etc.)
- Hinweis auf eine chronische oder akute Herzmuskelschädigung (LV-Dysfunktion, EKG-Abnormitäten, erhöhtes Troponin)
- Anamnestisch bekannte systemischen Viruserkrankung
- Ausschluss von relevanter Koronararterienerkrankung
- Kontraindikationen gegen EMB, CMR, kardiale Katheterisierung

Lurz et al. unternahm ebenfalls eine Unterteilung der Patienten in zwei Gruppen. Ausschlaggebend hierfür war jedoch die Dauer der Symptome. Bei Beschwerden mit einer Dauer von <14 Tagen erfolgte die Zuweisung in die Gruppe der akuten Myokarditis. Bei einer Symptombdauer von >14 Tagen galt die Myokarditis als chronisch (97). Wie zuvor erwähnt wurde diese Arbeit vergleichend herangezogen, da sie neben der akuten auch die chronische Inflammation berücksichtigt.

Auf Grundlage dieser Vorarbeit selektierte Baessler et al. im Rahmen einer prospektiv angelegten Studie Patienten, welche die Diagnosekriterien einer Myokarditis und Symptome einer Herzinsuffizienz erfüllten. Die Einschlusskriterien waren:

1. Symptome einer akuten oder chronischen Herzinsuffizienz
2. Erhöhte Blutserumkonzentrationen von BNP (B-natriuretisches Peptide)
3. Anamnestische systemische Viruserkrankung
4. Ausschluss einer relevanten koronaren Herzerkrankung
5. Erhaltene linksventrikuläre Ejektionsfraktion von >45%

Die Patientenkohorte wurde analog zum MyoRacer-Trial anhand der Symptombdauer in eine akute, herzinsuffizienzähnliche (Symptombdauer <14 Tage) und in eine chronische, herzinsuffizienzähnliche Myokarditis (Symptombdauer >14 Tage) unterteilt (116).

Jedoch scheint der Zeitpunkt für die Definition einer chronischen Inflammation bei den beiden zuletzt genannten Studien mit einer Symptombdauer von >14 Tagen als sehr kurz gewählt, insbesondere da der Prozess der Chronifizierung häufig schleichend über einen längeren Zeitraum und keineswegs zu einem definierten Zeitpunkt erfolgt. Die Wahl eines späteren Zeitpunktes hätte demnach eventuell zu einer effektiveren Trennung der beiden Gruppen beitragen können.

5.4 Patientenkollektiv bei vergleichbaren Studien

Unterschiede zu dem Patientenkollektiv von Spieker et al. ergeben sich lediglich in wenigen Punkten und in geringem Ausmaß. Sowohl die Gesamtanzahl der untersuchten Patienten sowie das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten ist vergleichbar. So konnten im Zeitraum von 2013 bis 2016 insgesamt 57 Patienten mit einer phänotypischen DCM und 62 Herzgesunde untersucht werden. Auch die Werte des Durchschnittsalters entsprechen in etwa denen unseres Kollektivs (115).

Im Zeitraum von 2012 bis 2015 wurden im Rahmen der MyoRacer-Studie (Lurz et al.) insgesamt 129 Patienten mit einer 1,5 T CMR-Untersuchung erfasst. Zusätzlich dazu wurden bei 111 dieser Patienten eine CMR bei einer Magnetfeldstärke von 3 T durchgeführt. Hier stand eine Vergleichskohorte von insgesamt 10 herzgesunde Probanden zur Verfügung. Neben der insgesamt höheren Patientenzahl und geringeren Kontrollgruppengröße besteht hierbei ein ebenfalls gut vergleichbares Kollektiv mit annähernd gleicher Geschlechter- und Altersverteilung (97).

Insgesamt wurden 71 dieser Patienten der MyoRacer-Studie auch in der Auswertung von Baessler et al. berücksichtigt. Der Gruppe mit chronischer Myokarditis wurden 40 Patienten zugeordnet. Der Altersdurchschnitt entspricht hierbei ebenfalls sowohl für die Patientengruppe mit einer akuten als auch mit einer chronischen Myokarditis dem allgemeinen Durchschnitt (116).

Für eine Auflistung und Gegenüberstellung der Patientenkollektive siehe Tabelle 17.

Tabelle 17: Vergleichbare Studien

| Studie | Patientenzahl | Kontrollgruppengröße | männlich | weiblich | Patientenalter in Jahren, gerundet |
|------------------------|-------------------|----------------------|---------------|---------------|--|
| Spieker et al. | 57 | 60 | 38 (66,7%) | 19 (33,3%) | 46 ± 15 |
| Baessler et al. | 71 | | 49 (69%) | 22 (31%) | 46 ± 17 (akute Myokarditis) 49 ± 13 (chronische Gruppe) |
| Lurz et al. (MyoRacer) | 129 (bzw. 111) | 10 | 93 (72,1%) | 36 (27,9%) | 44 ± 12 |
| Mainz | 65 | 64 | 46 (70,8%) | 19 (29,2%) | 51 ± 15 |

5.5 Biopsietechnik bei vergleichbaren Studien

In der grundsätzlichen Durchführung ist der Ablauf der endomyokardialen Biopsie durch Spieker et al. zunächst vergleichbar und erfolgte ebenfalls univentrikulär. Allerdings wurden sämtliche Biopsien im Rahmen der Studie von Spieker et al. rechtsventrikulär vorgenommen (115).

Die endomyokardialen Probeentnahmen im Rahmen der Arbeit von Baessler und Lurz et al. erfolgten dagegen fast ausschließlich biventrikulär. Bei einigen wenigen Patienten wurde die EMB univentrikulär (rechts- oder linksventrikulär) durchgeführt. Sämtliche Proben dieser Studien wurden im Institut für Molekulare Pathologie, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland analysiert (97, 116).

Im Gegensatz hierzu erfolgten die endomyokardialen Biopsien in dieser Arbeit bei 64 Patienten linksventrikulär. Lediglich eine EMB wurde ebenfalls rechtsventrikulär durchgeführt. Die Auswertung der Biopsien dieser Arbeit wurde

am IKDT in Berlin vorgenommen. Somit sollte zusätzlich in Betracht gezogen werden, dass die jeweilig zuständigen pathologischen Institute ursächlich für abweichende Ergebnisse sein könnten, etwa durch unterschiedliche Arbeitsweisen, -abläufe oder zur Verfügung stehenden Ressourcen.

5.6 Definition von Inflammation bei vergleichbaren Studien

Da Inflammation und insbesondere myokardiale Inflammation keiner einheitlichen Definition unterliegen, erschwert dies einen direkten Vergleich mit anderen Studien. Alle aufgeführten Studien vergleichen anhand des EMB-Ergebnisses, wobei jedoch die Definitionen voneinander abweichen.

Spieker et al. zog dazu nach den Empfehlungen der European Society of Cardiology von 2013 die zwei histopathologischen Antikörper CD3 und CD68 heran. Das Vorhandensein von >14 infiltrierenden Leukozyten/mm² und >2 CD3⁺-Lymphozyten/mm² definierte hierbei das Vorliegen einer myokardialen Inflammation. Aus der vorliegenden Arbeit lässt sich jedoch kein definierter Grenzwert für CD68⁺-Immunzellen ableiten. Eine myokardiale Inflammation konnte in 25% der Fälle detektiert werden und ein Virusnachweis gelang in 39% der Fälle (115).

Die Definition von myokardialer Inflammation von Lurz et al. beinhaltet analog zu Spieker et al. den Nachweis von insgesamt >14 infiltrierenden Immunzellen/mm² (CD3⁺-T-Lymphozyten und CD68⁺-Makrophagen). Als myokardiale Inflammation definiert Baessler et al. den Nachweis von ≥ 20 infiltrierenden Immunzellen/mm² (CD3⁺-T-Lymphozyten und/oder CD68 Makrophagen). Zusätzlich wird bei Baessler und bei Lurz et al. die Expression von HLA II bei antigen-präsentierenden Immunzellen berücksichtigt (97, 116).

Eine vergleichende Übersicht über die verwendeten Antikörper und deren jeweilige Grenzwerte, ab welchen eine myokardiale Inflammation definiert wurde, liefert Tabelle 18.

Tabelle 18: Definition von Inflammation bei vergleichbaren Studien

| Antikörper | Baessler et al. | Lurz et al. | Spieker et al. | Mainz |
|--------------------------|---|--|--|--|
| | Nachweis von >20 infiltrierenden Immunzellen/mm ² | Nachweis von >14 infiltrierenden Immunzellen/mm ² , davon: | | |
| CD3⁺ | N/A | | >2 CD3 ⁺ Immunzellen/mm ² | >7 CD3 ⁺ Immunzellen/mm ² |
| CD68⁺ | N/A | | | |
| MAC-1 (CD11b) | | | | >35 MAC1 ⁺ Makrophagen/mm ² |
| Perforin | | | | >2,9 Perforin ⁺ Zytotoxische T-Zellen |

Abschließend muss somit bei dem Vergleich beachtet werden, dass die myokardiale Inflammation nicht in allen Studien gleich definiert wurde und damit eine Vergleichbarkeit erschwert.

5.7 MR-Technik bei vergleichbaren Studien

Spieker et al. nutzte zur Bildgebung einen 1,5 T Tomographen (Achieva, Philips, Best, Netherlands), was neben der Verwendung anderer Messprotokolle als einer der Hauptunterscheidungsmerkmale betrachtet werden kann. Insgesamt standen hier die CMR-Aufnahmen von 57 Patienten zur Verfügung (115).

Im Rahmen der MyoRacer-Studie von Lurz et al. wurden die Messwerte von den insgesamt 129 Patienten durch einem 1,5 T Tomographen erhoben. Für das CMR-Protokoll der Studie wurden sowohl ein 1,5 T als auch ein 3 T Tomograph genutzt. Es umfasste die Erhebung der Lake Louise Kriterien, natives T1-Mapping und ECV-Berechnung. Das T2-Mapping erfolgte aus technischen Gründen nur mittels 1,5 T Tomographen, während die T1-Werte und die ECV-Berechnung bei insgesamt 111 Patienten ebenfalls bei 3 T bestimmt wurden. Verwendet wurden ein 1,5 T Tomograph von Interna CV, Philips, Best,

Netherlands und ein 3 T Tomograph von Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany (97).

Baessler et al. nutze für sämtliche Untersuchungen einen 1,5 T Tomographen (Intera CV; Philips Healthcare, Best, the Netherlands) (116).

Die vorliegende Arbeit verwendete ausschließlich einen 3 T Tomographen der Firma Siemens. Ein direkter Vergleich mit diesen Studien erscheint nun dahingehend problematisch, da sich die T2-Messzeiten bei Verwendung eines 1,5 T Tomographen im Vergleich zu einem 3 T Tomographen zum Teil deutlich unterscheiden (122-124). Im Rahmen der MyoRacer-Studie ergab sich kein signifikanter Unterschied in den übrigen Messwerten, auch unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Magnetfeldstärken.

5.8 MR-Messparameter bei vergleichbaren Studien

Ein weiteres wichtiges Hauptunterscheidungsmerkmal ist die Verwendung unterschiedlicher MR-Protokolle für das T1- und T2-Mapping. Da sich die Arbeit von Baessler et al. grundlegend an der MyoRacer-Studie orientiert, unterscheiden sich diese lediglich darin, dass Baessler et al. im Anschluss an das Mapping eine Texturanalyse der Maps erstellt hat, welche jedoch hier nicht weiter berücksichtigt wird.

T1

Lurz und Baessler et al. arbeiteten für das T1-Mapping mit einer sogenannten MOLLI-Sequenz (modified Look-Locker inversion-recovery) mit einem 3(3)5 Schema und folgenden Parametern: TR 2,9 ms, ETL (echo train length) 8, Flipwinkel von 50° bei einer Schichtdicke von 10 mm (97, 116).

In der vorliegenden Arbeit wurde für das T1-Mapping eine Modified Look-Locker Inversion-recovery (MOLLI)-Sequenz mit einem 5(3)3 Schema und einer TR von 280,56 ms, TE von 1,12 ms, FOV von 360 mm, Schichtdicke von 8 mm und einem Flipwinkel von 35° verwendet.

T2

Spieker et al. nutzte für das T2-Mapping eine sogenannte GRASE-Sequenz (gradient and spin echo) in drei Kurzachsen (basal, mittventrikulär und apikal). Folgende Parameter wurden hierbei verwendet: TR 1 RR-Intervall, ETL 15, ESP 10 ms, Flipwinkel 90°.

Die T2-Parametermaps wurden durch Lurz und Baessler et al. mittels einer navigator-gated multiecho spin-echo (MESE)-Sequenz unter freier Atmung mit einer TR von 1052 ms, einer ETL von 9, einem Flipwinkel von 90° und einer Schichtdicke von 8 mm erstellt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde für das T2-Mapping eine T2-Präparationssequenz mit insgesamt drei Präparationspulsen mit einer Dauer von 0,0 ms, 30,0 ms, und 55,0 ms sowie einer Erholungsperiode von drei Herzschlägen verwendet. Folgende Parameter wurden hierbei genutzt:

TR 207.39 ms, TE 1.32 ms, FOV 360 mm, slice thickness 8 mm, flip angle 12°.

Die Parametermaperstellung wurde anschließend mit einer speziellen Software (MapMaker, Version 1.1.2, Medis medical imaging systems, Leiden, The Netherlands) vorgenommen (115).

Zusätzlich bleibt zu erwähnen, dass sich Cine-Aufnahmen sowie Ödembildgebung ebenfalls unterscheiden, jedoch keinen Einfluss auf diese Arbeit haben. Deswegen erfolgt an dieser Stelle eine Erwähnung der Aufnahmetechniken, jedoch ohne Berücksichtigung in den weiteren Ausführungen.

5.9 Limitationen der Studie

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existieren unseres Wissens nur wenige Studien, welche sich mit T1- und T2-Mapping bei Feldstärken von 3 T befassen. Entsprechend fehlen in diesem Bereich klinische Erfahrung und Referenzwerte. Die meisten vergleichbaren Studien arbeiteten folglich mit 1,5 T Tomographen und nutzten zur Bilderstellung die verschiedensten MR-Protokolle. Einige Studienergebnisse implizieren zudem, dass T2-Relaxationszeiten, gemessen mit 1,5 T und 3 T, nur eingeschränkt miteinander vergleichbar seien.

Die Anzahl der Patienten, welche wegen nicht auswertbarer Bildqualität ausgeschlossen werden mussten, lag bei 36 von insgesamt 118. Die Ursache für nicht verwertbare Bilder waren in den meisten Fällen Artefakte durch fehlende Möglichkeit den Atem anzuhalten oder Bewegungen verursacht.

Ätiologische und pathogenetische Aspekte wurden bei der Definition einer DCM nicht berücksichtigt. Die Diagnose einer nicht ischämischen, nicht valvulären HFrEF vom DCM-Phänotyp wurde anhand ihrer MR-tomographischen Phänotypisierung, klinischen Präsentation und des EMB-Ergebnisses gestellt. Dazu gehörte der Nachweis einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion und schließlich der Ausschluss anderer Ursachen für die Beeinträchtigung der Pumpfunktion durch Echokardiographie, Anamnese und Laborwerte.

Bezüglich der Diagnosegruppenzuteilung erschwerte eine uneinheitliche Nomenklatur von Herzmuskelpathologien eine übersichtliche und schnelle Eingliederung. Als besonders schwierig gestaltete sich die klinische Selektion von Patienten mit einer echten linksventrikulären Dilatation und eines DCM-Phänotyps sowie die Abgrenzung von Patienten mit einer milden Ventrikeldilatation im Rahmen einer anderen Pathologie. Dies ist vor allem in der überlappenden klinischen Präsentation von Herzmuskelerkrankungen begründet. Ebenfalls als kritisch ist die uneinheitliche Definition myokardialer Inflammation zu betrachten. Ohne Standardisierung limitiert dies einen direkten Vergleich mit anderen Studien erheblich.

Das Ergebnis der Biopsie stellte die Grundlage zur Eingruppierung der Herzpathologie. Sie diene als Goldstandard zu dem vorgestellten T1- und T2-Mapping im CMR. Dieses ermöglicht, wie zuvor erwähnt, eine Lokalisierung der Herzpathologie. Allerdings ist die Stelle zur Probeentnahme im Rahmen der EMB nur bedingt beeinflussbar, sodass der Nutzen dieser Lokalisierungsmöglichkeit zunächst abzuwarten bleibt. Eine biventrikuläre Biopsie scheint zudem einer univentrikulären Biopsie überlegen zu sein (71, 125). Biopsiert wurde jedoch bei 64 von 65 Patienten der linke Ventrikel. Hinzu kommt, dass der zuvor erwähnte „sampling error“ die Aussagekraft der EMB limitiert.

Insgesamt waren verschiedene Personen an der Erstellung von Arztbriefen, EMB-Auswertungen, der MRT-Durchführung und Erstellung der Parametermaps beteiligt.

5.10 Zukünftige Entwicklung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für eine verlässlichere Aussage zur allgemeinen Anwendbarkeit des T1- und T2-Mappings im Rahmen inflammatorischer und nicht-inflammatorischer Kardiomyopathien weitere Untersuchungen notwendig sind. Es gibt bereits jetzt Hinweise darauf, dass eine Differenzierung von Kardiomyopathien mit und ohne Inflammation möglich sein kann, auch wenn dies im Rahmen dieser Arbeit nicht reproduziert werden konnte. Bis zu einer abschließenden Klärung der widersprüchlichen Ergebnisse bleibt jedoch eine Kombination aus EMB und CMR die effizienteste Herangehensweise zur Identifizierung von chronischer myokardialer Inflammation. Die CMR gilt als Möglichkeit zur Beurteilung einer ischämischen Genese von Herzpathologien und gilt als Goldstandard für ventrikuläre Volumenquantifizierung des linken und rechten Ventrikels (117). Für eine erste Einordnung der Herzpathologie kann das T1- und T2-Mapping jedoch bereits zusätzlichen Nutzen bieten und den invasiven Einsatz von EMB zwar nicht ersetzen, aber unterstützen. Dies liegt vor allem in der nicht-invasiven Durchführbarkeit, guten Reproduktionsmöglichkeit und Objektivität des Verfahrens. Patienten könnten so vor einer invasiven Diagnostik vorselektieren werden oder nicht invasiv verlaufskontrolliert werden.

Zudem könnte über eine Ausweitung der Patientenakquirierung beispielsweise in Rahmen von Multi-center-Studien mit strukturierten Protokollen nachgedacht werden, um eine insgesamt größere Zahl von Patienten akquirieren zu können. In einem weit größeren Ausmaß erschweren zum aktuellen Zeitpunkt jedoch eine uneinheitliche Definition von Inflammation und der Messmethoden (T1- und T2-Mapping) eine reproduzierbare und gut vergleichbare Auswertung.

Eine Standardisierung der diagnostischen Herangehensweise ist daher immens wichtig für zukünftige Arbeiten, die sich mit dieser Thematik befassen. Eine einheitliche Vorgehensweise bei der endomyokardialen Biopsietechnik sowie eine Einigung über die Definition von myokardialer Inflammation erscheinen hierbei unerlässlich. Ebenso ist die Berücksichtigung der MRT-Technik (Magnetfeldstärke und Hersteller) sowie der Messprotokolle ein überaus wichtiger Aspekt zur Schaffung vergleichbarer Arbeiten.

Bis zu einer endgültigen Klärung dieser Problematik lässt sich festhalten, dass das konventionelle T1- und T2-Mapping in unserer Kohorte nicht dazu geeignet war, zuverlässig myokardiale Inflammation bei Patienten mit einer HFrEF des DCM-Phänotyps zu identifizieren. Dies impliziert, dass der aktuelle Goldstandard, die endomyokardiale Myokardbiopsie, auch weiterhin einen essenziellen Stellenwert zur Detektion myokardialer Inflammation besitzt.

Jedoch sind zu den konventionellen T1- und T2-Mappingtechniken nun die verschiedensten Methoden in den Fokus aktueller Forschungsarbeiten gerückt. Möglicherweise gelingt die zukünftige klinische Anwendung des T1- und T2-Mappings in Kombination mit anderen kardialen Diagnostikverfahren oder unter Verwendung spezifischer MR-Protokolle, deren genaue Zusammensetzung erst noch in weiteren Studien evaluiert werden muss. Kombinationen des T1- und T2-Mappings mit Verfahren wie der „Feature Tracking basierter Strain-Analyse“ finden bereits Anwendung in der Diagnostik der akuten Myokarditis und scheinen bereits den etablierten Lake-Louise-Kriterien überlegen zu sein (126).

Vorangehende Studien erschienen ebenfalls vielversprechend bezüglich der Identifikation chronischer myokardialer Inflammation, eine erfolgreiche Reproduzierbarkeit der Ergebnisse stehen allerdings zum aktuellen Zeitpunkt noch aus. Es besteht jedoch Hoffnung, dass weiterführende Ansätze wie Texturanalysen oder zum Beispiel die Zuhilfenahme künstlicher Intelligenz im Rahmen des sogenannten „Radiomics“ und „machine learnings“ das Potential besitzen, die gegenwärtigen Hürden des quantitativen T1- und T2-Mappings zu überwinden.

6 Zusammenfassung

Die nicht ischämische, nicht valvuläre HFrEF vom DCM-Phänotyp gilt als die häufigste Form der nicht- ischämischen Kardiomyopathien. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist eine sichere Diagnose einer HFrEF des DCM-Phänotyps nur mittels EMB und nach histopathologischer Aufarbeitung möglich.

Zielsetzung dieser Arbeit war es, die mittels Magnetresonanztomographie erhobenen T1- und T2-Parametermaps von Patienten mit phänotypischer DCM und herzgesunden Probanden miteinander zu vergleichen. In diesem Zuge wurde ebenfalls die diagnostische Wertigkeit des CMR mit 3 T hinsichtlich der Unterscheidung von inflammatorischem zu nicht-inflammatorischem DCM-Phänotypen unter Anwendung von T1- und T2-Mapping im Vergleich zur endomyokardialen Biopsie geprüft. Im Rahmen einer monozentrischen retrospektiven Analyse konnten die Werte von 65 aus insgesamt 427 Patienten im Alter zwischen 16 und 78 Jahren in der Auswertung berücksichtigt werden. Zum Vergleich dienten insgesamt 61 herzgesunde, freiwillige Probanden. Unter Verwendung der nativen T1- und T2-Aufnahmen wurden die epi- und endokardialen Herzkonturen der linken Herzkammer im Kurzachsenschnitt für die verfügbaren basalen, mittventrikulären und apikalen Schnittbilder nachgefahren und die so generierten Umrisse wurden anschließend auf die übrigen Kurzachsenschnittbilder angewandt.

Die endomyokardiale Biopsie der HFrEF-Patienten vom DCM-Phänotyp erfolgte im Anschluss an das CMR und erfolgte überwiegend linksventrikulär. Die Unterteilung in eine inflammatorische und nicht-inflammatorische Herzerkrankung wurde anhand der histopathologischen Ergebnisse der EMB definiert und zur statistischen Auswertung in die spezifischen Diagnosegruppen untergeteilt. Dabei wurden die übergeordneten Gruppen in eine phänotypische DCM mit und ohne Inflammation geteilt.

Die Hauptergebnisse unserer Studie lassen sich in folgenden Stichpunkten zusammenfassen:

1. Sowohl T1- als auch T2-Mapping unterscheidet signifikant zwischen Patienten mit einer phänotypischen DCM und der gesunden Kontrollgruppe;
2. Die Identifikation von myokardialer Inflammation gelingt unter alleiniger Verwendung des T1- und T2-Mappings nicht;
3. Das T1-Mapping ist dem T2-Mapping bei der Abgrenzung von phänotypischen DCM-Patienten und Herzgesunden überlegen.

Insbesondere die Identifikation von myokardialer Inflammation mittels parametrischen T1- und T2-Mappings konnte in dieser Studie nicht erbracht werden und steht damit im Widerspruch zu den Ergebnissen von Spieker und Lurz et al. Dabei liegen die Hauptunterschiede in der Verwendung von Magnetresonanztomographen unterschiedlicher Hersteller und Magnetfeldstärken sowie in der Anwendung anderer Sequenzen. Zusätzlich wurden die Biopsieproben in unterschiedlichen Instituten analysiert und die Definition einer myokardialen Inflammation erfolgte demnach nach anderen Kriterien. Jeder dieser Punkte oder eine Kombination dieser kann ursächlich für die Abweichung der Ergebnisse der Studien sein. Daher ist für zukünftige Untersuchungen eine Standardisierung in der Vorgehensweise, sowohl die Biopsie-, als auch die MR-Technik betreffend, unerlässlich. Im Sinne einer qualitativen Datenerhebung käme zudem die Durchführung einer prospektiven Multicenter-Studie für zukünftige Arbeiten mit ähnlicher Fragestellung in Frage. In diesem Rahmen ebenfalls vielversprechend scheint eine Kombination der verschiedenen Diagnostikverfahren, wie zum Beispiel die Auswertung weiterführender Texturanalysen oder die Verwendung künstlicher Intelligenz im Rahmen des sogenannten „Radiomics“ und „machine learnings“ wie bereits einige Pionierarbeiten auf diesen Gebieten vermuten lassen.

Zusammenfassend war es mittels der konventionellen, quantitativen T1- und T2-Mapping-Werte nicht möglich zuverlässig myokardiale Inflammation bei Patienten mit einer chronischen HF_rEF vom DCM-Phänotyp zu detektieren. Gleichzeitig muss nun geschlussfolgert werden, dass die EMB weiterhin einen Stellenwert als essenzielles Diagnostikum im Rahmen der Detektion von myokardialer Inflammation besitzt.

7 Literaturverzeichnis

1. 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. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2002;18(1):539-42.
2. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11.
3. Bundesamt S. Statistisches Bundesamt; 2015 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>].
4. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(4):384-416.
5. Hajouli S, Ludhwani D. Heart Failure And Ejection Fraction. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
6. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1326-33.
7. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation*. 2003;107(6):857-63.
8. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1995-2002.
9. Doltra A, Amundsen BH, Gebker R, Fleck E, Kelle S. Emerging concepts for myocardial late gadolinium enhancement MRI. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(3):185-90.
10. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekhar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review. *Circ Res*. 2016;119(2):277-99.
11. Roller FC, Harth S, Schneider C, Krombach GA. T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies. *Rofo*. 2015;187(9):760-70.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
13. Gardin JM, Siscovick D, Anton-Culver H, Lynch JC, Smith VE, Klopfenstein HS, et al. Sex, age, and disease affect echocardiographic left ventricular mass and systolic function in the free-living elderly. The Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 1995;91(6):1739-48.

14. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
15. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet.* 1997;350(9081):829-33.
16. Vasani RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(7):1565-74.
17. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289(2):194-202.
18. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25(18):1614-9.
19. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2002;106(24):3068-72.
20. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA.* 2006;296(18):2209-16.
21. Hessen L. Chronische Herzinsuffizienz. Therapie der chronischen Herzinsuffizienz 2006 [Available from: http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03_publicationen/herzinsuffizienz_II.pdf].
22. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol.* 2005;94(8):488-509.
23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(13):1476-88.
24. Levy D, Larson MG, Vasani RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996;275(20):1557-62.
25. Lip GY, Gibbs CR, Beevers DG. ABC of heart failure: aetiology. *BMJ.* 2000;320(7227):104-7.
26. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
27. Ross J Jr BE. Control of cardiac performance 1980. 533 p.
28. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569-82.

29. Rosenkranz S AC. Prävention atherosklerotischer Erkrankungen. Stuttgart: Thieme; 2006.
30. Heart Failure Society of A, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010;16(6):e1-194.
31. Elesber AA, Redfield MM. Approach to patients with heart failure and normal ejection fraction. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(10):1047-52.
32. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7):1948-55.
33. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med.* 2002;137(8):631-9.
34. Benotti JR, Grossman W, Cohn PF. Clinical profile of restrictive cardiomyopathy. *Circulation.* 1980;61(6):1206-12.
35. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113(14):1807-16.
36. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(8):927-35.
37. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(9):531-47.
38. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1994;331(23):1564-75.
39. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1997;336(4):267-76.
40. S. Dittrich (Erlangen), S. Klaassen (Berlin) RK, (Tübingen) TDJ, (Tübingen) LS. LL 28 Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Primäre Kardiomyopathien 2012 [Available from: http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/18%20LL%20Primaere%20Kardiomyopathien.pdf.
41. Taylor MR, Carniel E, Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:27.
42. Hirota Y, Saito T, Kita Y, Shimizu G, Kino M, Kawamura K. [The natural history of dilated cardiomyopathy and pathophysiology of congestive heart failure]. *J Cardiogr Suppl.* 1986(9):67-76.
43. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels VV, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *Am J Cardiol.* 1992;69(17):1458-66.
44. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Rocco C, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative

- Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1999;20(2):93-102.
45. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077-84.
 46. Investigators S, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
 47. Dickstein K, Kjeksus J, Group OSCotOS. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*. 2002;360(9335):752-60.
 48. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21.
 49. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
 50. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2.
 51. Corey GR, Campbell PT, Van Trigt P, Kenney RT, O'Connor CM, Sheikh KH, et al. Etiology of large pericardial effusions. *Am J Med*. 1993;95(2):209-13.
 52. 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: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(24):3076-93.
 53. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res*. 2001;50(2):290-300.
 54. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006;296(15):1867-76.
 55. Baldeviano GC, Barin JG, Talor MV, Srinivasan S, Bedja D, Zheng D, et al. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy. *Circ Res*. 2010;106(10):1646-55.
 56. 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;53(17):1475-87.
 57. Caforio AL, 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;34(33):2636-48, 48a-48d.

58. Maisch B, Richter A, Sandmoller A, Portig I, Pankuweit S, Network BM-HF. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI). *Herz*. 2005;30(6):535-44.
59. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):398-405.
60. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779-92.
61. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(5):1354-9.
62. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, McCarthy R, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(3):466-72.
63. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Muller T, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008;118(6):639-48.
64. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Jr., et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1987;1(1):3-14.
65. Escher F TC, Schultheiss HP. Entzündliche Herzmuskelerkrankung als Ursache einer Herzinsuffizienz2015.
66. Todd RF, 3rd. The continuing saga of complement receptor type 3 (CR3). *J Clin Invest*. 1996;98(1):1-2.
67. al MEE. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Wiss. Verl.-Ges.: Stuttgart; 2013.
68. M LJ. A dictionary of biomedicine2010.
69. Gradek WQ, D'Amico C, Smith AL, Vega D, Book WM. Routine surveillance endomyocardial biopsy continues to detect significant rejection late after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(5):497-502.
70. Luetkens JA, Nähle CP, Dörner J. Abklärung, Bildgebung und Differenzialdiagnose bei Myokarditis. *Radiologie up2date*. 2016;16(01).
71. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*. 2010;122(9):900-9.
72. Göbel S S-TS, Jansen T, Karbach S, Emrich T, Gori T, Knies F, Schulz E, Münzel T, Keller, K, Wenzel, P. Safety of transradial and transfemoral left ventricular compared with transfemoral right ventricular endomyocardial biopsy. *ESCHF*. 2020.
73. Nabeta T, Inomata T, Iida Y, Ikeda Y, Iwamoto M, Ishii S, et al. Baseline cardiac magnetic resonance imaging versus baseline endomyocardial biopsy for the prediction of left ventricular reverse remodeling and prognosis in response to therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2014;29(6):784-92.
74. Sotiriou E, Heiner S, Jansen T, Brandt M, Schmidt KH, Kreitner KF, et al. Therapeutic implications of a combined diagnostic workup including endomyocardial biopsy in an all-comer population of patients with heart failure: a retrospective analysis. *ESC Heart Fail*. 2018;5(4):630-41.

75. aus dem Siepen F, Buss SJ, Messroghli D, Andre F, Lossnitzer D, Seitz S, et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(2):210-6.
76. Chimenti C, Frustaci A. Contribution and risks of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathies: a retrospective study over a 28-year period. *Circulation*. 2013;128(14):1531-41.
77. Besler C, Schuler G, Lurz P. [Myocarditis in the differential diagnosis of cardiomyopathies. Endomyocardial biopsy or MRI?]. *Herz*. 2015;40(4):607-15.
78. Hendrix A KJ. *Magnete, Spins und Resonanzen: eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie 2008* [Available from: <http://www.healthcare.siemens.com/magnetic-resonance-imaging/magnetom-world/publications/mr-basics>].
79. Weishaupt D KV, Marincek B. Wie funktioniert MRI?

Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung: Springer, Berlin, Heidelberg; 2009.

80. Schick F. [The bases of magnetic resonance tomography]. *Radiologe*. 2005;45(1):69-86; quiz 7-8.
81. B L. *Bildgebende Diagnostik 2006*.
82. J. Schwab HM, J. Bilger, I. Bär, M. Pauschinger. Stellenwert der kardiovaskulären Magnetresonanztomografie im Rahmen der Myokarditisdiagnostik. 2009.
83. Nassenstein K, Thelen M., Erbel R., Kreitner K.F. *BJ. Bildgebende Kardiagnostik : mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren*. 2. Auflage ed: Thieme; 2007. 320 p.
84. Schulte B BA, Beyer D. *MRT des Herzens und der Gefäße : Indikationen, Strategien, Abläufe, Ergebnisse*: Springer; 2005.
85. Panovsky R, Pleva M, Feitova V, Kruzliak P, Meluzin J, Kincl V. The prognostic impact of myocardial late gadolinium enhancement. *Cardiol Rev*. 2014;22(3):128-39.
86. Jimenez Juan L, Crean AM, Wintersperger BJ. Late gadolinium enhancement imaging in assessment of myocardial viability: techniques and clinical applications. *Radiol Clin North Am*. 2015;53(2):397-411.
87. Klein C, Schmal TR, Nekolla SG, Schnackenburg B, Fleck E, Nagel E. Mechanism of late gadolinium enhancement in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(4):653-8.
88. Cummings KW, Bhalla S, Javidan-Nejad C, Bierhals AJ, Gutierrez FR, Woodard PK. A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging. *Radiographics*. 2009;29(1):89-103.
89. Fernandes J SR, Greiser A, Kalaf J. *Myocardial T1-Mapping: Techniques and Clinical Applications*. 2012 [Available from: http://www.healthcare.siemens.nl/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@mri/documents/download/mdaw/mte5/~edisp/myocardial_t1_mapping_techniques_clinical_applications-00118083.pdf].

90. Maestrini V, Treibel TA, White SK, Fontana M, Moon JC. T1 Mapping for Characterization of Intracellular and Extracellular Myocardial Diseases in Heart Failure. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2014;7:9287.
91. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med.* 2004;52(1):141-6.
92. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, et al. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12:69.
93. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:42.
94. 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;16:36.
95. Nagel E, Narula J. Evolution and revolution in CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(7):837-8.
96. Higgins CB, Herfkens R, Lipton MJ, Sievers R, Sheldon P, Kaufman L, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: alterations in magnetic relaxation times. *Am J Cardiol.* 1983;52(1):184-8.
97. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Fahrenbach F, Frank C, Grothoff M, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(15):1800-11.
98. Baessler B, Schaarschmidt F, Dick A, Stehning C, Schnackenburg B, Michels G, et al. Mapping tissue inhomogeneity in acute myocarditis: a novel analytical approach to quantitative myocardial edema imaging by T2-mapping. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:115.
99. Baessler B, Schaarschmidt F, Stehning C, Schnackenburg B, Maintz D, Bunck AC. A systematic evaluation of three different cardiac T2-mapping sequences at 1.5 and 3T in healthy volunteers. *Eur J Radiol.* 2015;84(11):2161-70.
100. Chimura M, Onishi T, Tsukishiro Y, Sawada T, Kiuchi K, Shimane A, et al. Longitudinal strain combined with delayed-enhancement magnetic resonance improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2017;103(9):679-86.
101. Lehrke S, Lossnitzer D, Schob M, Steen H, Merten C, Kemmling H, et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2011;97(9):727-32.
102. Liu T, Ma X, Liu W, Ling S, Zhao L, Xu L, et al. Late Gadolinium Enhancement Amount As an Independent Risk Factor for the Incidence of Adverse Cardiovascular Events in Patients with Stage C or D Heart Failure. *Front Physiol.* 2016;7:484.
103. Satoh H, Sano M, Suwa K, Saitoh T, Nobuhara M, Saotome M, et al. Distribution of late gadolinium enhancement in various types of

- cardiomyopathies: Significance in differential diagnosis, clinical features and prognosis. *World J Cardiol.* 2014;6(7):585-601.
104. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158-76.
105. Pan JA, Lee YJ, Salerno M. Diagnostic Performance of Extracellular Volume, Native T1, and T2 Mapping Versus Lake Louise Criteria by Cardiac Magnetic Resonance for Detection of Acute Myocarditis: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(7):e007598.
106. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(10):1048-58.
107. 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;5(1):102-10.
108. Giri S, Chung YC, Merchant A, Mihai G, Rajagopalan S, Raman SV, et al. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009;11:56.
109. Spieker M, Haberkorn S, Gastl M, Behm P, Katsianos S, Horn P, et al. Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1):38.
110. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:35.
111. Escher F, Kuhl U, Lassner D, Stroux A, Westermann D, Skurk C, et al. Presence of perforin in endomyocardial biopsies of patients with inflammatory cardiomyopathy predicts poor outcome. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(10):1066-72.
112. Badorff C, Noutsias M, Kuhl U, Schultheiss HP. Cell-mediated cytotoxicity in hearts with dilated cardiomyopathy: correlation with interstitial fibrosis and foci of activated T lymphocytes. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(2):429-34.
113. Noutsias M, Pauschinger M, Ostermann K, Escher F, Blohm JH, Schultheiss H, et al. Digital image analysis system for the quantification of infiltrates and cell adhesion molecules in inflammatory cardiomyopathy. *Med Sci Monit.* 2002;8(5):MT59-71.
114. H-GS AC. Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin [Available from: <http://www.unimedizin-mainz.de/zentrallabor/startseite.html>].
115. Spieker M, Katsianos E, Gastl M, Behm P, Horn P, Jacoby C, et al. T2 mapping cardiovascular magnetic resonance identifies the presence of myocardial inflammation in patients with dilated cardiomyopathy as compared to endomyocardial biopsy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(5):574-82.
116. Baessler B, Luecke C, Lurz J, Klingel K, Das A, von Roeder M, et al. Cardiac MRI and Texture Analysis of Myocardial T1 and T2 Maps in Myocarditis

- with Acute versus Chronic Symptoms of Heart Failure. *Radiology*. 2019;292(3):608-17.
117. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):75.
118. Kotanidis CP, Bazmpani MA, Haidich AB, Karvounis C, Antoniadis C, Karamitsos TD. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):1583-90.
119. Luetkens JA, Homsy R, Sprinkart AM, Doerner J, Dabir D, Kuetting DL, et al. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(2):154-61.
120. Mordi I, Carrick D, Bezerra H, Tzemos N. T1 and T2 mapping for early diagnosis of dilated non-ischaemic cardiomyopathy in middle-aged patients and differentiation from normal physiological adaptation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(7):797-803.
121. Nishii T, Kono AK, Shigeru M, Takamine S, Fujiwara S, Kyotani K, et al. Cardiovascular magnetic resonance T2 mapping can detect myocardial edema in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30 Suppl 1:65-72.
122. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:29.
123. Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley CT, et al. T1 mapping of the myocardium: intra-individual assessment of the effect of field strength, cardiac cycle and variation by myocardial region. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:27.
124. Stanisiz GJ, Odrobina EE, Pun J, Escaravage M, Graham SJ, Bronskill MJ, et al. T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T. *Magn Reson Med*. 2005;54(3):507-12.
125. Escher F, Lassner D, Kuhl U, Gross U, Westermann D, Poller W, et al. Analysis of endomyocardial biopsies in suspected myocarditis--diagnostic value of left versus right ventricular biopsy. *Int J Cardiol*. 2014;177(1):76-8.
126. Baessler B, Treutlein M, Schaarschmidt F, Stehning C, Schnackenburg B, Michels G, et al. A novel multiparametric imaging approach to acute myocarditis using T2-mapping and CMR feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):71.