

Aus der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Olav Jansen

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Kontrastmittelfreie Diagnose der akuten Myokarditis mittels 2D-Feature-  
Tracking-Magnetresonanztomographie**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
Johanna Karolin Lehmann  
aus Bad Segeberg

Kiel 2024

1. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Mona Salehi Ravesch,  
Klinik für Radiologie und Neuroradiologie

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Gregor Warnecke,  
Klinik für Herzchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 29.09.2025

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 11.07.2025

gez.: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Mona Salehi Ravesch  
(Vorsitzende der Prüfungskommission)

**Meiner Familie**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><i>Einleitung</i></b>	<b>1</b>
1.1	Definition	1
1.2	Ätiologie der Myokarditis	1
1.3	Pathophysiologie der Myokarditis	4
1.4	Symptomatik der Myokarditis	5
1.5	Diagnostik	6
1.5.1	Vorgehen bei klinischem Verdacht auf Myokarditis	6
1.5.2	Diagnosekriterien	6
1.6	Verlauf und Prognose	13
1.7	Therapie	14
1.8	Prinzipien der kardialen Magnetresonanztomografie	15
1.8.1	Physikalische Grundlagen	15
1.8.2	Diagnostische Grundlagen	17
1.8.3	MRT-Protokoll einer Myokarditisuntersuchung	20
1.8.4	Post-Processing: 2D-Feature-Tracking	21
1.8.5	Gadolinium	21
1.9	Ziel der Arbeit	22
<b>2</b>	<b><i>Material und Methoden</i></b>	<b>24</b>
2.1	Ethikvotum	24
2.2	Patientenkollektiv	24
2.3	Kontrollgruppe	25
2.4	Studienpopulation	25
2.5	Geräte zur Bildakquisition	27
2.6	MRT-Protokolle und Untersuchungsablauf	27
2.7	Diagnostik	30
2.8	Strain und Strainrate	31
2.9	Klinische Genauigkeit der globalen und segmentalen myokardialen Deformationsparameter	32

<b>2.10 Statistische Analyse .....</b>	<b>33</b>
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
<b>3.1 Charakteristiken der Studienpopulation .....</b>	<b>34</b>
<b>3.2 Myokardiale Verformung .....</b>	<b>34</b>
<b>3.3 Longitudinaler Strain und longitudinale Strainrate .....</b>	<b>35</b>
3.3.1 Segmental .....	35
3.3.2 Global .....	35
<b>3.4 Radialer Strain und radiale Strainrate .....</b>	<b>37</b>
3.4.1 Segmental .....	37
3.4.2 Global .....	38
<b>3.5 Zirkumferentieller Strain und zirkumferentielle Strainrate .....</b>	<b>40</b>
3.5.1 Segmental .....	40
3.5.2 Global .....	41
<b>3.6 Klinische Genauigkeit segmentaler und globaler myokardialer Deformationsparameter .....</b>	<b>47</b>
<b>3.7 Segmental .....</b>	<b>48</b>
<b>3.8 Global .....</b>	<b>49</b>
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>50</b>
<b>4.1 Grundlagen .....</b>	<b>50</b>
<b>4.2 Zusammenfassung der Daten .....</b>	<b>51</b>
<b>4.3 Globale Parameter von longitudinaler, radialer und zirkumferentieller Umfangsdeformation .....</b>	<b>52</b>
<b>4.4 Segmentale Parameter von longitudinaler, radialer und zirkumferentieller Umfangsdeformation .....</b>	<b>54</b>
<b>4.5 Klinische Genauigkeit von globalen und segmentalen myokardialen Deformationsparametern .....</b>	<b>54</b>
<b>4.6 Limitationen der Studie .....</b>	<b>56</b>
<b>5 Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>58</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>59</b>
<b>7 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>69</b>
<b>8 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>70</b>

<b>9</b>	<b>Datentabellenverzeichnis (Anhang)</b>	<b>70</b>
<b>10</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>71</b>
<b>11</b>	<b>Anhang</b>	<b>72</b>
<b>11.1</b>	<b>Datentabellen</b>	<b>72</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung</b>	<b>87</b>

# 1 Einleitung

In diesem Kapitel wird es um das Krankheitsbild der Myokarditis gehen, eine Definition, die Ätiologie sowie weitere entscheidende Punkte beispielsweise zur Pathogenese, Symptomatik und Therapie werden behandelt werden. Im Rahmen der Ausführungen zur Diagnostik einer Herzmuskelentzündung wird insbesondere die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (Kardio- Magnetresonanztomographie, kMRT) erläutert und über Besonderheiten dieser aufgeklärt werden.

## 1.1 Definition

Das Wort Myokarditis stammt aus dem (Alt-)Griechischen und setzt sich aus den Wortbildungselementen „mys“ für Muskel sowie „kardia“ für Herz (PONS-Redaktion, n.d.) und der Endung „-itis“ zusammen, in der Medizin für eine entzündliche Erkrankung stehend. Hierbei kann die Entzündung sowohl die Myozyten als auch das interstitielle Bindegewebe, das perivaskuläre Bindegewebe sowie die umgebenden Arteriolen und die Koronarien betreffen (Lapp and Krakau, 2022, p. 277) und akut oder chronisch auftreten (Hahn, 2023, p. 258). Eine Pankarditis liegt vor, wenn zusätzlich Endo- und Epikard betroffen sind.

## 1.2 Ätiologie der Myokarditis

Die Myokarditis - die Entzündung des Herzmuskelgewebes - kann multiple Ursachen haben (Tabelle 1). Am häufigsten ist eine infektiöse Genese, ausgelöst beispielsweise durch Viren, Bakterien, Pilze oder und Protozoen (Sagar et al., 2012). In der Mehrzahl der Fälle in Europa und Nordamerika sind Viren ursächlich für eine Myokarditis (Hahn, 2023, p. 258), hierbei können Infektionskrankheiten sowohl aufgrund einer akuten Virusinfektion als auch durch eine postvirale Immunreaktion für eine Entzündung des Herzmuskelgewebes verantwortlich sein (Friedrich et al., 2009). Eine tatsächliche Inzidenz der Myokarditis ist bei häufig unspezifischem oder asymptomatischem Verlauf der Erkrankung nicht bekannt (Riessen and König, 2006, p. 413). Während um das Jahr 1950 herum noch die Enteroviren, hierunter Coxsackie B und Coxsackie A, die häufigste Ursache einer Myokarditis ausmachte, war es um 1990 herum das Adenovirus (Schultz et al., 2009), um die Jahrtausendwende Parvovirus B19 und das humane Herpesvirus-6 (Sagar et al., 2012) sowie im Verlauf das Hepatitis-C-Virus und das Epstein-Barr-Virus (Schultz et al., 2009). Weitere Viren, die mit einer akuten oder

chronischen Myokarditis in Verbindung gebracht wurden, sind die Influenzaviren und das Zytomegalievirus (Schultz et al., 2009). Ursache für das erweiterte Spektrum der detektierten Erreger bei Patienten mit akuter Myokarditis sind neben einer Variation der Epidemiologie auch die in den 1980er Jahren neu etablierte Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) als Untersuchungsmethode (Kühl et al., 2005) und weitere, bessere molekulare Nachweismethoden (Liu and Mason, 2001). Unterschiedliche Bakterien können ebenfalls infektiöser Auslöser einer Myokarditis sein, hierunter Mycobakterien, Streptokokken, Mycoplasmen und *Treponema pallidum* (Liu and Mason, 2001). Weiterhin kann das *Corynebacterium diphtheriae* bei nicht-immunisierten Kindern eine Myokarditis auslösen (Sagar et al., 2012). Parasiten spielen insbesondere in Mittel- und Südamerika eine wesentliche Rolle: *Trypanosoma cruzi* ist hier als Auslöser einer Myokarditis häufig. In der akuten Phase kann die Myokarditis zum Tod führen, aus einer chronischer Erkrankung kann unter anderem eine chronische Chagas-Kardiomyopathie resultieren und ebenfalls zum Tod führen (Punukollu et al., 2007). Insgesamt jedoch ist zu bedenken, dass Herzbiopsien und virale Genomanalysen nicht überall auf der Welt regelmäßig durchgeführt werden, sodass die wahre Prävalenz der viralen Myokarditis in vielen Regionen unbekannt ist (Schultz et al., 2009).

## Ätiologie infektiöser und nicht-infektiöser Myokarditiden

### Infektiös

#### Viren

- Adenoviren
- Enteroviren/Poliovirus, Coxsackievirus
- Erythroviren/Parvovirus-B19
- Herpesviren/Varizella-zoster-Virus, Zytomegalievirus
- Influenzaviren A/B
- HI-Virus
- Hepatitis-C-Virus
- Arboviren
- Mischinfektionen

#### Bakterien

- Mykobakterien
- Chlamydien
- Streptokokken
- Mykoplasmen
- Legionellen
- Salmonellen
- Rickettsien
- Corynebacterien
- Borellien
- *Treponema pallidum*
- Staphylokokken

#### Protozoen

- *Trypanosoma cruzi*
- *Toxoplasma gondi*
- Trichinen
- Echinokokken

#### Parasiten

- Schistosomiasis
- Larva migrans
- Echinokokken

<u>Pilze</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspergillus</li> <li>• Candida</li> <li>• Cryptokokkus</li> <li>• Histoplasmodien</li> <li>• Coccidioides</li> </ul>	
nicht infektiös		
<u>Kardiotoxine und physikalische Noxen</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anthryzykline</li> <li>• Katecholamine</li> <li>• Zytokine</li> <li>• Kokain</li> <li>• Alkohol</li> <li>• Chemotherapeutika</li> <li>• Interleukin-2</li> <li>• Arsen</li> <li>• Lithium</li> <li>• Bestrahlung</li> <li>• Hypothermie</li> <li>• Hitzschlag</li> </ul>	<u>Allergische/hypersensitive Reaktionen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicillin</li> <li>• trizyklische Antidepressiva</li> <li>• Clozapin</li> <li>• Antirheumatika</li> <li>• Sulfonamide</li> <li>• Cephalosporine</li> <li>• Diuretika</li> <li>• Digoxin</li> <li>• Dobutamin</li> </ul>
<u>Autoimmune Reaktionen</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• systemischer Lupus erythemathodes</li> <li>• Sarkoidose</li> <li>• Sjögren-Syndrom</li> <li>• eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis</li> <li>• Granulomatose mit Polyangiitis</li> <li>• Takayasu-Arteriitis</li> <li>• (chronisch) entzündliche Darmerkrankungen</li> <li>• Riesenzellmyokarditis</li> <li>• postinfektiös</li> <li>• Grippeimpfung</li> <li>• Riesenzellmyokarditis</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Thyreotoxikose</li> </ul>	<u>Weitere</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ideopathisch (Fiedler-Myokarditis)</li> </ul>

**Tabelle 1:** Ätiologie infektiöser und nicht-infektiöser Myokarditiden, modifiziert nach Hahn (2023); Kühl und Schultheiss (2012), Magnani und Dec (2006) und Riessen und König (2006)

Auf der anderen Seite sind nicht infektiöse Auslöser einer myokardialen Entzündung möglich. Dieses sind reversible oder irreversible toxische, mechanische oder ischämische Mechanismen wie auch Immunreaktionen oder medikamentenbedingte Entzündungen (Friedrich et al., 2009; Kühl and Schultheiss, 2012). Sie treten als Auslöser einer akuten Myokarditis eher selten auf, sind jedoch aufgrund der

erheblichen Morbidität und der spezifischen Behandlung (Sagar et al., 2012) wichtig als Ursache zu identifizieren. Toxische Ursachen sind infolge medikamentöser Therapien mit Anthrazyklinen, Cephalosporinen oder Sulfonamiden möglich. Andere Substanzen, die auf toxischem Wege eine Herzmuskelentzündung auslösen können, sind beispielsweise Kokain und Alkohol (Kühl and Schultheiss, 2012). Im Rahmen einer autoimmunen Genese ist die Riesenzellmyokarditis (Cooper et al., 1997) zu nennen, weiterhin kann die Myokarditis infolge spezieller Autoimmunerkrankungen, beispielsweise eines systemischen Lupus erythemathodes, Sarkoidose, eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis sowie Granulomatose mit Polyangiitis auftreten (Magnani and Dec, 2006).

### 1.3 Pathophysiologie der Myokarditis

Die Pathophysiologie der Myokarditis ist nicht bei allen Ätiologien vollständig geklärt (Kindermann et al., 2012) und unterscheidet sich auf molekularer und zellulärer Ebene in Abhängigkeit von der Pathogenese; einige Merkmale sind jedoch gemein: Die zelluläre Infiltration, die Ödem- und Nekrosebildung sowie späteren fibrotischen Narben (Friedrich et al., 2009).

Kindermann et al. (2012) teilen die Pathogenese der viralen Myokarditis in drei Phasen: Die akute, die subakute und die chronische Phase. In der akuten Phase wird das Virus rezeptorvermittelt aufgenommen. Sodann wird eine Virusreplikation initiiert, die Folge ist eine akute Verletzung der Herzmuskelzellen bis hin zu einer Nekrose der Myozyten. Intrazelluläre Antigene werden nun den Zellen des Immunsystems präsentiert, sodass mittels Makrophagen und natürlichen Killerzellen vorerst die angeborene Immunantwort stattfindet. Schließlich werden auch T-Lymphozyten aktiviert, damit folgt der angeborenen eine erworbene Immunantwort. Nach etwa drei Tagen wird die akute durch eine subakute Phase abgelöst.

In der subakuten Phase zeigt sich eine Immunreaktion. Virusspezifische T-Lymphozyten, durch molekulare Mimikry getarnt, greifen die infizierten Organe an. Eine weitere Herzschädigung wird durch die Wirkung von Zytokinen, hierunter Interleukin-1 und -6 sowie Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , verursacht. Die akute Herzschädigung führt zu einer Einschränkung der ventrikulären Funktion. Die Ventrikelfunktion erholt sich in den meisten Fällen nach Abklingen der Immunantwort als Folge der Viruselimination. In einigen Fällen persistiert die Inflammation, weil die Immunantwort nicht beendet wird oder die Erreger nur unvollständig eliminiert werden.

Möglich ist auch der Verlust der Erregerspezifität während der Immunantwort. Hierdurch kann sich die Immunantwort gegen das eigene Herzmuskelgewebe richten und löst eine Autoimmunantwort aus (Steffel and Lüscher, 2014, p. 98). Beides kann infolge zur chronischen Phase führen, die sich über Monate bis Jahre erstrecken kann. Abhängig von der Ausdehnung der Entzündung und der Anzahl der destruierten Kardiomyozyten kann ein Funktionsverlust resultieren: Die myokardiale Funktion kann sich in einigen Fällen nicht vollends erholen, es bildet sich myokardiales Narbengewebe, sodass eine Kardiomyopathie mit Dilatation und Herzinsuffizienz resultiert (Dudczak et al., 2015; Kindermann et al., 2012). (Steffel and Lüscher, 2014, p. 98 f). Die Inzidenz einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) infolge einer Myokarditis liegt bei etwa 10% (Michaely et al., 2014, p. 107).

#### 1.4 Symptomatik der Myokarditis

Das klinische Erscheinungsbild einer Myokarditis ist unspezifisch. Nicht nur die Art der Beschwerden unterscheiden sich, auch variieren sie in Stärke und Symptomatik (Friedrich and Marcotte, 2013).

Die Herzmuskelkrankung kann asymptomatisch sein (D'Ambrosio et al., 2001), dieses sowie ein selbstlimitierender Verlauf ohne Folgeschäden ist bei den meisten Patienten der Fall. Weiterhin wird über Beschwerden wie bei einer leichten Viruserkrankung (Schultz et al., 2009), Müdigkeit, Brustschmerzen sowie Atemnot berichtet. Akute hämodynamische Beeinträchtigung sowie Herzrhythmusstörungen mit plötzlichem Herztod sind ebenfalls möglich (Friedrich and Marcotte, 2013; (Schultz et al., 2009). So ist eine Myokarditis ursächlich für etwa 12% der an plötzlichem Herztod versterbenden jungen Erwachsenen (Michaely et al., 2014, p. 107).

Sofern eine Myokarditis klinisch manifest und akut auftritt, kann zwischen zwei Formen unterschieden werden (Steffel and Lüscher, 2014, p. 99). Bei der akuten, nicht fulminanten Myokarditis ähnelt die Klinik der des akuten Koronarsyndroms. Im Vordergrund stehen pektanginöse Beschwerden sowie möglicherweise ähnliche diagnostische Phänomene wie ST-Hebungen im Elektrokardiogramm (EKG) und Erhöhung der Herzenzyme wie CK-MB (Kreatinkinase vom Muscle-brain type) und Troponin. Eine Kombination dieser Befunde, bei Arrhythmien auch mit der Möglichkeit eines plötzlichen Herztodes, kann daher einen Myokardinfarkt imitieren. (Dec et al., 1992). Häufig erfolgt in einer solchen Situation eine Herzkatheteruntersuchung, welche dann eine akute koronare Problematik als Ursache der Symptomatik

ausschließen lässt (Steffel and Lüscher, 2014, p. 99). Bei einer akuten, fulminanten Myokarditis liegt ein besonders rasch progredienter Verlauf vor, der mit Herzversagen einhergeht. Insbesondere die linksventrikuläre Funktion ist eingeschränkt und häufig ist eine intensivmedizinische Versorgung mit mechanischem Kreislaufunterstützungssystem notwendig.

### 1.5 Diagnostik

Die Myokarditis wird nach etablierten Kriterien diagnostiziert (Nordet et al., 1996).

#### 1.5.1 Vorgehen bei klinischem Verdacht auf Myokarditis

Der Diagnosestellung muss eine ausführliche Anamnese sowie eine präzise körperliche Untersuchung vorausgehen. Dieses ist kein Garant für eine sichere Diagnosestellung, da die körperliche Untersuchung von Patienten mit Myokarditis oft unauffällig ist (Friedrich et al., 2009).

Im Jahre 2013 veröffentlichten Caforio et al. (2013) in ihrer Positionserklärung der *European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases* Empfehlungen zu diagnostischen Schritten bei einem Verdacht auf eine Myokarditis. Diese besagen, dass eine klinisch zu vermutende Myokarditis bei einem klinischen Erscheinungsbild und mindestens einem darüber hinausgehenden diagnostischen Kriterium vorliegt (siehe Tabelle 2), sofern weder eine angiographisch nachgewiesene Koronarerterienerkrankung (Koronarstenose  $\geq 50\%$ ), eine bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankung, noch eine extrakardiale Ursache vorliegt, welche die Symptomatik erklären könnte. Bei asymptomatischen Patienten sollten, so Caforio et al., mindestens zwei diagnostische Kriterien zutreffen. Je mehr erfüllte Kriterien vorliegen, desto größer ist der Verdacht auf eine Myokarditis.

#### 1.5.2 Diagnosekriterien

##### 1.5.2.1 *Klinisches Erscheinungsbild*

Als klinisches Erscheinungsbild wird akuter Brustschmerz, neu auftretende bzw. sich verschlimmerte Dyspnoe in Ruhe oder bei Belastung und Fatigue genannt, gegebenenfalls mit Anzeichen einer Links-/Rechtsherzinsuffizienz. Weitere mögliche klinische Kennzeichen sind Palpitationen und Arrhythmien, die zu Synkopen und sogar einem plötzlichen Herztod führen können.

## Diagnosekriterien bei klinischem Verdacht auf Myokarditis

### Klinisches Erscheinungsbild

- Akuter Brustschmerz
- Neu auftretende/sich verschlimmernde Dyspnoe in Ruhe/bei Belastung und/oder Fatigue ggf. mit Anzeichen einer Links-/Rechtsherzinsuffizienz
- Subakut/chronisch auftretende/sich verschlimmernde Dyspnoe in Ruhe/bei Belastung und/oder Fatigue ggf. mit Anzeichen einer Links-/Rechtsherzinsuffizienz
- Palpitationen und/oder Arrhythmien unklarer Ursache und/oder Synkopen und/oder abgebrochener plötzlicher Herztod
- Kardiogener Schock unklarer Ursache

### Diagnostische Kriterien

- Neu auffälliges, suspektes 12-Kanal-EKG/Belastungs-EKG
  - AV-Block I.-III. Grades
  - Schenkelblock
  - ST/T-Wellenveränderungen, Reduzierte R-Wellenhöhe, veränderte Q-Wellen
  - Sinusarrest
  - Kammertachykardie, Kammerflimmern
  - Asystolie
  - Vorhofflimmern
  - Intraventrikuläre Überleitungsstörungen
  - Niedervoltage
  - Supraventrikuläre Tachykardie
- Myozytolysse Marker
  - Erhöhtes Troponin T oder Troponin I
- Kardiale Bildgebung (Echokardiografie, Angiographie, kMRT):
  - Funktionelle oder strukturelle Anomalien
    - Neue, unklare linksventrikuläre (LV)- oder rechtsventrikuläre (RV)- Struktur- und Funktionsanomalien
      - Regionale Wandbewegungsstörungen
      - Globale systolische/diastolische Funktionsanomalien ggf. mit ventrikulärer Dilatation, ggf. mit Wandverdickungen, ggf. mit Perikarderguss, ggf. mit endokavitären Thromben
  - Charakterisierung des Gewebes mittels Kardio-MRT
    - Ödeme und/oder Late Gadolinium Enhancement mit myokardialem Muster

### Klinischer Verdacht einer Myokarditis, wenn

- klinisches Erscheinungsbild  $\geq 1$  und diagnostisches Kriterium  $\geq 1$  oder  $\geq 2$  diagnostische Kriterien aus unterschiedlichen Kategorien bei Fehlen eines klinischen Erscheinungsbildes **und**
- Fehlen einer angiographisch nachgewiesene Koronararterienerkrankung (Koronarstenose  $\geq 50\%$ ) **und**

- Fehlen einer bekannten kardiovaskulären Vorerkrankung oder extrakardialen Ursache, die das Syndrom erklären könnte (z.B. Hyperthyreose, angeborene Herzkrankheit).

**Tabelle 2:** Diagnostische Kriterien bei klinischem Verdacht auf Myokarditis modifiziert nach Caforio et al. (2013)

### 1.5.2.2 *Diagnostische Kriterien*

Diagnostische Kriterien nach der Positionserklärung von Caforio et al. (2013) sind unter anderem ein neu auftretende Auffälligkeiten im 12-Kanal-EKG oder Belastungs-EKG, suspekte Myozytolysen-Marker, pathologische Befunde in der kardialen Bildgebung (Echokardiographie, kMRT). Neben den in der Tabelle 2 aufgeführten und empfohlenen diagnostischen Kriterien, gibt es weitere diagnostische Möglichkeiten, auf welche im Folgenden ebenfalls eingegangen wird.

#### 1.5.2.2.1 12-Kanal-Echokardiographie

Alle Patienten mit klinisch vermuteter Myokarditis sollten laut (Caforio et al., 2013) ein 12-Kanal-EKG erhalten. Dieses ist in den meisten Fällen verändert, wobei keine Veränderung spezifisch für eine Myokarditis steht. Beschrieben werden neben supraventrikulär oder ventrikulär bedingten Herzrhythmusstörungen AV-Blöcke und auch ST-Streckenveränderungen, die einem akuten Myokardinfarkt ähneln können (Friedrich and Marcotte, 2013). Ebenfalls T-Wellenveränderungen können auftreten (Friedrich et al., 2009). Trotz geringer Sensitivität ist das EKG ein schnell verfügbares Mittel, um neu aufgetretene Veränderungen der Reizleitung darzustellen und damit ein Risiko abzuschätzen (Kindermann et al., 2012).

#### 1.5.2.2.2 Biomarker: Troponin und Kreatinkinase-MB

Troponin I und Troponin T können als allgemein serologische Marker für Herzmuskelschäden bei einer Myokarditis normal sein (Friedrich and Marcotte, 2013; Luetkens et al., 2017). Troponin ist unspezifisch für Zellschäden (Caforio et al., 2013). Als diagnostischer Marker sollte Troponin dennoch bestimmt werden, da insbesondere das kardiale Troponin T, mehr als andere kardiale Marker, empfindlich auf Myozytenschädigung im Serum nachweisbar ist (Lauer et al., 1997).

CK-MB weist weniger empfindlich auf eine Myozytenschädigung hin und liegt mit der Sensitivität für Myozytenschädigung unter der von Troponin T (Lauer et al., 1997).

Sowohl bei der Kreatinkinase als auch beim Troponin können erhöhte Werte und deren Clearance auf die Schwere der Erkrankung rückschließen lassen (Friedrich et al., 2009).

#### 1.5.2.2.3 Echokardiogramm

Weiterhin sollte ein transthorakales Standard-Echokardiogramm durchgeführt und bei hämodynamischer Verschlechterung der Herzfunktion wiederholt werden. Eine Diagnosestellung für eine Myokarditis ist so typischerweise nicht möglich, jedoch können andere Ursachen einer Herzerkrankung, wie Herzklappenerkrankungen ausgeschlossen sowie die Anatomie und Ventrikelfunktion überwacht werden. Befunde können regionale Wandbewegungsstörungen oder global kontraktile Dysfunktionen sein (Caforio et al., 2013; Friedrich and Marcotte, 2013).

Neben Wandverdickungen können in der akuten Phase Wandverdickungen und eine eingeschränkte Pumpfunktion beobachtet werden; kommt es im Verlauf zu einer dilatativen Kardiomyopathie, kann sich der linke Ventrikel vergrößert und mit einer schlechten Pumpfunktion zeigen (Steffel and Lüscher, 2014, p. 99).

#### 1.5.2.2.4 Klinische Aspekte der kardiovaskulären Magnetresonanztomografie

Caforio et al. (2013) empfehlen eine KMRT bei klinisch stabilen Patienten vor einer Endomyokardbiopsie (EMB), sofern hierdurch die Biopsie bei lebensbedrohlichen Fällen nicht verzögert wird, betonen aber auch, dass eine EMB keine Routinepraxis ist und die in Tabelle 2 beschriebenen diagnostischen Kriterien helfen sollen, Patienten auszuwählen, die von einer EMB profitieren würden. Befunde, die eine Myokarditis vermuten lassen, sollten hierbei mit den Lake-Luisse-Kriterien übereinstimmen (siehe 1.6.2. *Diagnostische Grundlagen*). Michaely et al. (2014) sowie Hahn (2023, p. 259) beschreiben die KMRT als bewährtestes Verfahren zur Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Verdacht auf eine Myokarditis, Hahn weist in diesem Zusammenhang auf die Kombination mit Anamnese, klinischer Untersuchung, Laborbefund und EKG hin. In Rahmen der diagnostischen Kriterien soll eine KMRT der nicht-inasiven Gewebecharakterisierung dienen und hierbei Ödeme sowie Areale mit einem Late Gadolinium Enhancement detektieren (Caforio et al., 2013). Darüber hinaus kann ein KMRT morphologische und funktionelle Veränderungen abbilden; zur KMRT siehe auch 1.8 *Kardiale Magnetresonanztomografie*.

### 1.5.2.2.5 Selektive Koronarangiografie / Endomyokardiale Biopsie

#### Indikation

Liegt eine klinisch vermutete Myokarditis vor, so empfehlen Caforio et al. (2013) eine selektive Koronarangiografie und endomyokardiale Biopsie für diese Patienten in Betracht zu ziehen. Diese sollte sowohl bei Patienten stattfinden, welche die diagnostischen Verdachtskriterien hinsichtlich einer Myokarditis erfüllen (Tabelle 2) als auch bei Patienten mit koronarsyndrom-ähnlichen Beschwerden, erhöhten Troponin-Werten und erhaltener systolischer Funktion unabhängig von Befunden der kMRT.

Hahn beschreibt insbesondere eine Indikation bei akuten und fulminanten Verläufen, um eine seltene, aber mögliche Riesenzellmyokarditis zügig adäquat mittels Immunsuppressiva therapieren zu können (Hahn, 2023, p. 259). Michaely et al. (2014, p. 107) sehen die EMB nicht mehr als Verfahren der Wahl bei dem Verhältnis der hohen falsch negativen Ergebnisse in der Biopsie im Vergleich zum Risiko durch den Eingriff. Die falsch negativen Ergebnisse kommen durch die Biopsie von gesundem Myokard zustande, da das Myokard bei einer Myokarditis häufig nicht in allen Arealen Veränderungen zeigt, sondern fokale Entzündungsherde aufweist (Luetkens et al., 2016, p. 60). Um die diagnostische Genauigkeit der EMB zu erhöhen, kann ein vorher durchgeführtes kMRT mögliche inflammatorische Herzareale identifizieren und somit die Sensitivität der EMB steigern (Luetkens et al., 2016, p. 60).

Zusammenfassend gilt für den klinischen Alltag, dass für den definitiven Nachweis der Myokarditis grundsätzlich eine EMB notwendig wäre, diese in der täglichen Routine jedoch oftmals nicht durchgeführt wird, da sich häufig keine Konsequenz in Bezug auf die Therapie ergibt. So erfolgt die klinische Diagnosestellung häufig anhand der klinischen Angaben, kMRT und dem Ausschluss anderer Differentialdiagnosen. Eine routinemäßige EMB sollte erfolgen, wenn ein langer Krankheitsverlauf mit einer zunehmend schlechten Herzfunktion einhergeht sowie zumindest diskutiert und abgewogen werden, wenn eine fulminante Erkrankung vorliegt (Luetkens et al., 2016, p. 59 f.; Steffel and Lüscher, 2014, p. 99 f.).

#### Sicherung des Gewebes

Die Sicherung des Gewebes soll mit mindestens drei Biopsaten aus der rechten oder linken Herzkammer erfolgen. Diese werden in 10% gepuffertes Formalin gegeben und histologisch und immunhistochemisch untersucht.

Für die Untersuchung des viralen Genoms mittels viraler PCR werden weitere Proben entnommen und entweder in flüssigem Stickstoff oder in RNA-Röhrchen gelagert (Caforio et al., 2013).

### Diagnostik anhand der Histopathologie, Immunhistochemie und viralen Genomanalyse

Die histopathologische Sicherung erfolgt durch die Dallas-Kriterien, hierbei wird eine aktive Myokarditis mit Zeichen einer entzündlichen Infiltration und konsekutiver Myozytennekrose von der Borderline-Myokarditis unterschieden. Im Gegensatz hierzu werden bei der Borderline-Myokarditis keine Myozytolysen beschrieben. Bei fehlenden Zeichen einer Entzündung wird nach Dallas-Kriterien keine Myokarditis vermutet (Friedrich et al., 2009; Mewis and Balletshofer, 2006a, p. 413).

Immunhistochemische Untersuchungen haben eine höhere Sensitivität als die histopathologische Sicherung, hierbei können Entzündungen charakterisiert werden indem spezifische Autoantikörper beispielsweise gezielt natürliche Killerzellen, Makrophagen oder Entzündungsmarker wie *major histocompatibility complex class I*-Moleküle (MHC-I-Moleküle) anzeigen.

Die virale Genomanalyse gelingt mit der Amplifizierung viraler Desoxyribonukleinsäure (DNS) oder Ribonukleinsäure (RNS).

Immunhistochemische Untersuchungen sind wie die virale Genomanalyse aufgrund hoher Kosten, geringer Standardisierung und begrenzter Verfügbarkeit ebenfalls eingeschränkt nutzbar (Friedrich et al., 2009; Mewis and Balletshofer, 2006b, p. 419).

Zu den Komplikationen einer EMB zählt die Perikardtamponade durch eine Ventrikelperforation mit etwa 0,1 – 0,4%. Das Risiko für einen tödlichen Ausgang einer Biopsie wird mit 0,03 – 0,1 % beschrieben. Selten soll es bei linksventrikulären Biopsien zu ateriellen Thrombembolien kommen (Mewis and Balletshofer, 2006a, p. 419).

Ebenso das Auftreten von Arrhythmien ist möglich (Chimenti and Frustaci, 2013).

Insgesamt befindet sich die Gesamtkomplikationsrate laut Mewis und Balletshofer (2006a, p. 419) bei rund 1%, Friedrich et al. beschreiben diese (Friedrich et al., 2009) mit 6%.

#### 1.5.2.2.6 Nuklearmedizinische Bildgebung

Sofern nicht eine kardiale Sarkoidose vermutet wird, sollte laut (Caforio et al., 2013) aufgrund der geringen Spezifität, auf eine nuklearmedizinische Bildgebung verzichtet werden. Weiterhin steht diese nicht standardmäßig zur Verfügung und bringt eine Strahlenbelastung mit sich.

#### 1.5.2.2.7 Unspezifische inflammatorische Biomarker

Verwendete Biomarker sind das C-reaktive Protein und die Blutsenkungsgeschwindigkeit. Diese sind bei einer Myokarditis häufig erhöht, jedoch auch bei anderen inflammatorischen Prozessen wie beispielsweise einer akuten Perikarditis, daher nicht beweisend für eine akute Myokarditis, sollten aber bestimmt werden (Caforio et al., 2013, 2010).

#### 1.5.2.2.8 Virusserologische Untersuchung

Eine routinemäßige virusserologische Untersuchung wird nicht empfohlen, da diese keinen Myokardschaden aufzeigt, sondern auf eine Reaktion des peripheren Immunsystems hindeutet. Weiterhin kommen zirkulierende IgG-Antikörper gegen kardiotrope Viren ebenfalls in der allgemeinen Bevölkerung vor. Hinzu kommt, dass auch nicht-kardiotrope Viren eine Antikörperreaktion hervorrufen, die von der kardiotropen Viren nicht zu unterscheiden ist (Caforio et al., 2013).

#### 1.5.2.2.9 Kardiale Autoantikörper

Aktuell ist die Durchführung von Tests zum Nachweis kardialer Autoantikörper nur in Forschungslaboren möglich, daher wird in der klinischen Diagnostik auf die Durchführung derartiger Serumproben verzichtet. Nachweisbar sind Autoantikörper gegen kardiale oder muskelspezifische Autoantigene häufig sowohl bei einer vorliegenden Myokarditis als auch bei einer DCM, wird bei einer EMB kein virales Genom nachgewiesen, ist eine immunvermittelte Myokarditis oder DCM wahrscheinlich (Caforio et al., 2013). Bei akuter Myokarditis häufig abgrenzbar sind beispielsweise antimyolemmale Antikörper (AMLA) und antisarkolemmale Antikörper (ASA), Typ IgM (Mahrholdt and Allgäuer, 2020, p. 339).

#### 1.5.2.2.10 Weitere Diagnostik im klinischen Umfeld

Neben den oben genannten diagnostischen Kriterien sind im klinischen Ablauf weitere Kriterien von Relevanz, auch zum Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen. Im Labor kann eine Leukozytose auftreten; eine fehlende Leukozytose spricht nicht zwangsläufig gegen eine Myokarditis. Weiterhin können je nach Ursache Blutkulturen positiv (bei bakterieller Ätiologie) oder Virustiter im Serum erhöht sein; Kollagenosen fallen häufig durch positive antinukleäre Antikörper auf.

Im Bereich der Bildgebung kann eine Röntgen-Thorax-Aufnahme eine pulmonalvenöse Stauung oder eine Herzdilatation aufgrund von kardialer Einschränkung zeigen (Hahn, 2023, p. 259).

### 1.6 Verlauf und Prognose

Art des auslösenden Erregers, der Entzündung sowie Ausmaß und bereits entstandenem Myokardschaden bestimmen den Erkrankungsverlauf (Weishaupt et al., 2014, p. 52 ff).

Aus einer der viralen Infektion resultierenden Entzündung des Herzmuskelgewebes kann eine chronische Virusinfektion/chronisch virale Herzmuskelentzündung oder eine Viruselimination folgen. Eine chronisch virale Herzmuskelerkrankung bedarf häufig einer symptomatischen Therapie. Diese Therapie ist ebenfalls oftmals notwendig bei einer persistierenden Entzündung, obwohl das Virus eliminiert wurde, denn je nach Ausprägung des Restschadens resultiert eine entzündliche Kardiomyopathie bei ausgeprägtem Restschaden oder eine chronische Myokarditis bei geringem oder fehlendem Restschaden. Im Falle der Viruselimination und einer abgeklungenen Entzündung kann bei ausgeprägtem Restschaden eine dilative Kardiomyopathie die Folge sein (Kühl and Schultheiss, 2012). Besteht jedoch ein geringer oder kein Restschaden, ist die Folge eine abgeheilte Myokarditis (Kühl and Schultheiss, 2012). Ein gutartiger subklinischer und selbstlimitierender Verlauf ohne Folgeschäden tritt in den meisten Fällen auf (D'Ambrosio et al., 2001; Schultz et al., 2009).

Prognostisch ist sowohl die genetische Prädisposition als auch der klinische Verlauf relevant. Sollte ein fulminanter Verlauf auftreten, ist im Verlauf oftmals die Verwendung von Herzunterstützungssystemen prognostisch günstiger als eine Herztransplantation. Wird die akute Phase überstanden, ist die Langzeitprognose gut. Im Vergleich hat die nicht fulminante Myokarditis vergleichsweise häufig Rhythmusstörungen oder eine Herzinsuffizienz zur Folge (Steffel and Lüscher, 2014, p. 100 f.).

Weiterhin besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes (Basso et al., 2001; Maron et al., 2009).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mögliche Folgen einer Myokarditis von einer vollständigen Genesung über die langfristige Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie bis hin zum frühen Tod durch ventrikuläre Arrhythmien oder Multisystemversagen (fulminante Myokarditis) (D'Ambrosio et al., 2001) führen können.

### 1.7 Therapie

Bei einer Myokarditis sollte der Körper keinen starken Belastungen ausgesetzt werden, das bedeutet körperliche Ruhe und ggf. prophylaktische Heparinisierung bei Bettruhe. Die Leistungssteigerung sollte dann erst langsam nach der akuten Phase bzw. nach Ausheilung der Entzündung beginnen (Hahn, 2023, p. 259). Gemessen werden kann anhand einer normalisierten LVEF, einem unauffälligen EKG-Befund und ggf. normwertigen Biomarkern (Fung et al., 2016).

Bei funktionseinschränkenden Herzmuskelkrankungen wird symptomatisch mit einer Herzinsuffizienztherapie behandelt. Eingesetzt werden hierbei die klassischen Therapeutika, bestehend aus Angiotensinkonversionsenzym-Hemmern (ACE-Hemmern)/ Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (AT<sub>1</sub>-Antagonisten), Betablockern, Diuretika, Antiarrhythmika und gegebenenfalls implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren oder Herzunterstützungssysteme (Kühl and Schultheiss, 2012).

Die kausale Therapie ergibt sich aus der Ätiologie. So wird z.B. bei einer bakteriellen Entzündung mit Antibiotika therapiert und bei Pilzinfektionen mit Antimykotika (Pollack et al., 2015). Für den Einsatz von Virostatika bei Virusinfektionen gibt es keine evidenzbasierten Empfehlungen, Studien setzen sich unter anderem mit Interferontherapien auseinander (Fung et al., 2016; Kühl and Schultheiss, 2012). Immunsuppressiva werden bei Kollagenosen, Vaskulitiden oder einer Riesenzellmyokarditis eingesetzt (Hahn, 2023, p. 259). Hierfür darf jedoch keine akute Infektion mehr vorliegen (Fung et al., 2016). Der Einsatz von antientzündlichen Therapeutika vor der kompletten Viruselimination kann eine Viruspersistenz hervorrufen (Frustaci, 2003). Eine durch das SARS-assoziierte Coronavirus 2 (SARS-CoV2; SARS, severe acute respiratory syndrome/ schweres akutes

Atemwegssyndrom) ausgelöste Myokarditis kann jedoch mit Glucocorticoiden therapiert werden (Gluckman et al., 2022, p. 1722).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei Kenntnis des Auslösers der akuten Myokarditis und spontaner Viruselimination zunächst eine symptomatische Therapie vorrangig ist, da sich die Herzmuskelerkrankung in etwa 60% spontan verbessert. Bei rascher Progredienz der krankheitsspezifischen Symptome und Befunde sollte eine gezielte Behandlung in Bezug auf die Ätiologie erfolgen, um irreversible Myokardschäden und folgend reduzierte Therapiemöglichkeiten in Form von mechanischer Kreislaufunterstützung oder akuter Herztransplantation zu vermeiden (Kühl and Schultheiss, 2012).

## 1.8 Prinzipien der kardialen Magnetresonanztomografie

### 1.8.1 Physikalische Grundlagen

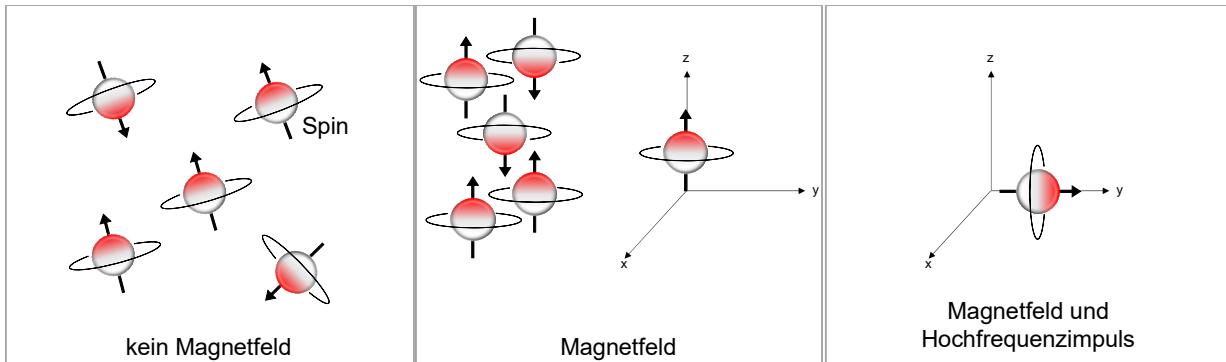
Die Magnetresonanztomographie ist ein Verfahren der Schnittbildgebung, um Strukturen des Körperinneren auf Grundlage der Protonendichte im jeweiligen Gewebe darzustellen.

#### 1.8.1.1 Kernspin, Larmorfrequenz, Längs- und Quermagnetisierung

Protonen haben als Elementarteilchen die Eigenschaft, sich unabhängig vom jeweiligen Atom, um die eigene Achse zu drehen. Sie besitzen einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Kernspin. Wird beispielsweise ein Wasserstoffproton betrachtet, so hat dieses eine positive Ladung. Da diese Ladung rotiert und sich bewegt, hat es ein *magnetisches Moment*  $\mu$ . Es entsteht ein messbares magnetisches Feld. Gelangt dieses magnetische Feld in ein äußeres *Magnetfeld*  $B_0$ , so richten sich die Protonen nach und nach per Energieübertragung an die Umgebung parallel entlang der Längsachse des Feldes aus. Dabei präzessieren sie um die Längsachse je nach Stärke des Magnetfeldes mit einer bestimmten Frequenz, der Larmorfrequenz. Der Aufbau der Längsmagnetisierung erfolgt in z-Richtung (Abbildung 1), und nimmt proportional zur Stärke des äußeren Magnetfeldes  $B_0$  zu. Die Ausrichtung der Magnetvektoren geschieht sowohl parallel als auch antiparallel, wobei sich aufgrund eines günstigeren Energieverhältnisses minimal mehr Magnetvektoren parallel ausrichten. Diese ergeben addiert die messbare Längsmagnetisierung  $M_z$ .

Durch Einbringen eines Hochfrequenzimpulses entsprechend der Larmorfrequenz, wird der magnetische Summenvektor in die xy-Ebene gekippt. Die Bewegung des

magnetischen Summenvektors, jetzt als Quermagnetisierung/Transversalmagnetisierung bezeichnet, sorgt in der Empfangsspule für ein Magnetresonanz (MR)-Signal, indem hier eine Wechselspannung entsprechend der Lamorfrequenz induziert wird (Weishaupt et al., 2014, p. 2 ff.).



**Abbildung 1:** Ausrichtung von Protonen im Magnetfeld, modifiziert nach Weishaupt et al. (2014, p. 4)

#### 1.8.1.2 $T_1$ - und $T_2$ - Relaxation

Die magnetische  $T_1$ -Relaxation beschreibt den erneuten Aufbau einer Längsmagnetisierung  $M_z$  nach einer Anregung, dieses wird als longitudinale Relaxation bezeichnet. Entsprechend der Abnahme des magnetischen Summenvektors in der XY-Ebene, wird das MR-Signal kleiner. Aufgrund der Abgabe von Energie an die Umgebung, wird der Vorgang auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet.  $T_1$  beschreibt hierbei die Zeit, in der 63% der Längsmagnetisierung wiederaufgebaut ist (Hendrix, 2003).

Die magnetische  $T_2$ -Relaxation, auch transversale Relaxation, beschreibt den Abbau des transversalen Gesamtvektors aufgrund des Verlustes der Einzelvektoren, phasengleich zu präzidieren. Mit Zunahme der Dephasierung schwindet das MR-Signal. Zum Zeitpunkt  $T_2$  ist die Transversalmagnetisierung auf 37% des Ausgangswertes bei Transversalmagnetisierung zurückgegangen (Hendrix, 2003).

#### 1.8.1.3 Bildkontrast

Die Intensität und damit der Bildkontrast kann u. a. über drei Parameter bestimmt werden: Die Protonendichte, die  $T_1$ -Relaxationszeit und die  $T_2$ - Relaxationszeit.

Eine hohe Protonendichte sorgt für eine hohe Anzahl an Spins und ein großes messbares magnetisches Feld.

Die  $T_1$ - Relaxationszeit beschreibt eine Repetitionszeit, also die Zeit, die zwischen zwei Anregungen der gleichen Gewebeschicht vergeht. Bei einer kurzen

Repetitionszeit (<600ms) wird angeregtes Gewebe nach der Relaxation möglichst schnell wieder angeregt. Dieses führt dazu, dass insbesondere Gewebe mit einer kurzen T<sub>1</sub>-Relaxationszeit stark relaxieren und bei der nächsten Anregung ein umso stärkeres Signal erzeugen und im Bild hell erscheint, da sich in der kurzen Zeit zwischen den Anregungen mehr Protonen in die Längsmagnetisierung zurückgebracht haben. Das erzeugte Bild wird als T<sub>1</sub>-gewichtet (T<sub>1</sub>-w) betrachtet (Weishaupt et al., 2014, p. 12).

Gadolinium, welches als Komponente in Kontrastmittel in der Magnetresonanzbildgebung verwendet werden kann, wird intravenös verabreicht und verbleibt extrazellulär. Es hat die Funktion, die T<sub>1</sub>-Relaxationszeit von dem jeweiligen umgebenden Gewebe, meist Blut, stark herabzusetzen und erzielt dadurch einen noch größeren Kontrast der Flüssigkeit (Michaely et al., 2014, p. 28).

Die T<sub>2</sub>-Relaxationszeit beschreibt eine Echozeit, also die Zeit, die zwischen Anregung des Gewebes und Messung des Signals vergeht. Bei langer Echozeit (>60ms) sind insbesondere Gewebe mit langer T<sub>2</sub>-Relaxationszeit noch signalgebend, beispielsweise Gewebe oder Strukturen mit viel Wasser. Dieses wird bei T<sub>2</sub>-gewichteten (T<sub>2</sub>-w) Bildern genutzt (Weishaupt et al., 2014, p. 13 f.)

### 1.8.2 Diagnostische Grundlagen

Im Jahr 2009 veröffentlichte die *International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance Diagnosis of Myokarditis* eine Empfehlung für den Einsatz der kMRT in der Diagnostik von Patienten mit Verdacht auf eine akute oder aktive Myokarditis. Inhaltlich werden hierbei Indikationen, kMRT-Protokollstandards, Terminologien für kMRT-Befunde sowie diagnostische Kriterien für Myokarditis, die Lake-Louise-Kriterien (LLC, lake-louise-criteria), thematisiert (Friedrich et al., 2009). Abbildung 2 zeigt die Kriterien: Ödem, hyperämes Kapillarleck und irreversible Zerstörung der Zellen. Hierbei stellt sich das Myokardödem als Region mit hoher T<sub>2</sub>-Wichtigkeit dar, sowohl regional als auch global. Eine Hyperämie und Kapillarleckage ist als erhöhte globale Frühanreicherung des Gadoliniums (Early-Gadolinium-Enhancement, EGE) im Myokard im Vergleich zum Skelettmuskel oder als absolutes Myokardanreicherungsverhältnis von mehr als 45% in T<sub>1</sub>w zu erkennen (Ferreira et al., 2018; Friedrich et al., 2009).

Eine irreversible Verletzung der Zellen zeigt sich durch eine späte Gadoliniumanreicherung (Late-Gadolinium-Enhancement, LGE) in T<sub>1</sub>w-Bildern, die je nach Erscheinungsbild fokal, meist subepikardial, oder regional, meist subepikardial

oder septal, für eine Myokarditis sprechen kann. Transmural kann sie ebenfalls auftreten, hierbei spricht ein LGE nicht mehr spezifisch für eine Herzmuskelentzündung.

Eine Herzmuskelentzündung wahrscheinlich machen neben der klinisch vermuteten Myokarditis mindestens zwei positive CMR-Befunde. Das Auftreten von lediglich einem fokalen LGE-Befund mit nicht-ischämischer regionaler Verteilung macht eine Myozytenverletzung oder -narbe wahrscheinlich. Bei anhaltenden Symptomen und ungenügenden Befunden wird eine Verlaufskontrolle durch ein CMR nach ein bis zwei Wochen empfohlen.

Weitere Befunde, die die Diagnostik einer Myokarditis stützen, jedoch nicht fester Bestandteil der Beurteilung durch die LLC sind, ist eine regional oder global auftretende systolische Dysfunktion des linken Ventrikels und ein Perikarderguss (Friedrich et al., 2009).

Lake-Louise-Kriterien	
Kriterien	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. T<sub>2w</sub>: regional/global erhöhte Signalintensität</li> <li>2. T<sub>1w</sub>: erhöhtes globales EGE-Verhältnis</li> <li>3. T<sub>1w</sub>: erhöhtes, nicht-ischämisches LGE</li> </ol>
Unterstützende Kriterien	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Linksventrikuläre Dysfunktion</li> <li>2. Perikarderguss</li> </ol> <p>→ unterstützend für die Diagnose einer Myokarditis</p>
Beurteilung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myokardiale Inflammation, wenn 2/3 Kriterien zutreffend</li> <li>• Myozytenverletzung oder -narbe wahrscheinlich bei Zutreffen von Kriterium 3</li> </ul>
EGE: Early Gadolinium Enhancement LGE: Late Gadolinium Enhancement T <sub>1w</sub> : T <sub>1</sub> -gewichtet T <sub>2w</sub> : T <sub>2</sub> -gewichtet	

Abbildung 2: Lake-Louise-Kriterien von 2009, modifiziert nach Friedrich et al. (2009)

Die Kriterien zur CMR-Bilddiagnostik bei Verdacht auf eine akute oder aktive Myokarditis wurde von Ferreira et al. (2018) aktualisiert und ebenfalls im *Journal of the American College of Cardiology* (JACC) veröffentlicht mit dem Ziel, die diagnostische

Genauigkeit der CMR zu verbessern. Dieses soll unter anderem mit der Nutzung von parametrischer Bildgebung, also T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-Kartierung, erfolgen.

Hiernach sollen zwei positive Befunde, mindestens einer innerhalb einer T<sub>2</sub>-basierten Bildgebung und mindestens einer innerhalb einer T<sub>1</sub>-basierten Bildgebung, zutreffen, siehe Abbildung 3. Die T<sub>2</sub>-basierte Bildgebung umfasst dabei eine Zunahme der myokardialen T<sub>2</sub>-Relaxationszeit (regional oder global) und eine T<sub>2</sub>-Signalerhöhung (regional oder global). In Bezug auf die T<sub>1</sub>-basierte Bildgebung sind eine Zunahme der nativen myokardialen T<sub>1</sub>-Relaxationszeit, eine Zunahme des extrazellulären Volumenanteils oder vorhandene Bereiche mit hoher Signalintensität in einem nicht-ischämischen Verteilungsmuster in LGE-Bildern zu nennen (Ferreira et al., 2018; Lücke and Gutberlet, 2022, p. 929 f.). Ebenfalls ein Vorhandensein nur eines Befundes in einer Kategorie kann eine Diagnose einer akuten Herzmuskelentzündung unterstützen, jedoch mit geringerer Spezifität (Ferreira et al., 2018).

Lake-Louise-Kriterien 2018	
Kriterien	1. Myokardiales Ödem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• T<sub>2</sub>-Zeiten ↑ (regional oder global) oder</li> <li>• T<sub>2w</sub>-Signalerhöhung (regional oder global)</li> </ul> 2. Entzündlicher Myokardschaden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• T<sub>1</sub>-Zeiten ↑ (regional oder global) oder</li> <li>• erhöhtes ECV oder</li> <li>• nicht-ischämisches, regionales LGE</li> </ul>
Unterstützende Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linksventrikuläre systolische Dysfunktion</li> <li>• Perikarderguss</li> <li>• Perikardiale Signalveränderungen</li> </ul> → unterstützend für die Diagnose einer Myokarditis
Beurteilung	• Myokardiale Inflammation, wenn entzündlicher Myokardschaden (T <sub>1</sub> ) <u>und</u> myokardiales Ödem (T <sub>2</sub> ) vorliegt
EGE: Early Gadolinium Enhancement LGE: Late Gadolinium Enhancement ECV: Extracellular volume (Dt., Extrazellularvolumen)	

**Abbildung 3:** Überarbeitete Lake-Louise-Kriterien 2018, modifiziert nach Ferreira et al. (2018) und Lücke und Gutberlet (2022, p. 929 f.)

### 1.8.3 MRT-Protokoll einer Myokarditisuntersuchung

Um eine einheitliche Beurteilung, beispielsweise mittels der LLC, möglich zu machen, müssen die Pulssequenzen des Myokarditis-Protokolls entsprechend gewählt werden. Für die Bestimmung der Deformationsparameter bzw. die Beurteilung von Funktionseinschränkungen, die sowohl lokal als auch global auftreten können, werden meist elektrokardiographisch getriggerte kinematische (CINE) Steady-State Free Precession (SSFP) Pulssequenzen in Inspirationshaltung in Zwei-, Drei- und Vierkammerblick sowie Kurzachsen-Ansichten durchgeführt (Michaely et al., 2014, p. 108). Die in der Literatur aufgeführte True fast imaging with steady-state precession (True-FISP) ist eine neuere und weiterentwickelte SSFP-Sequenz. Bei der SSPF Sequenz handelt es sich um eine Gradientenecho-Pulssequenz (GRE). Diese basieren auf einer Echoerzeugung lediglich über die Gradientenspulen und ohne die Verwendung eines Hochfrequenzimpulses. Die Kernspins werden zur Dephasierung gebracht, ein Signal bzw. das Gradienten-Echo entsteht durch eine Rephasierung (Weishaupt et al., 2014, p. 52 ff.).

Die Ödemdarstellung und auch die Visualisierung von perikardialen Ergüssen erfolgt mithilfe von Turbo-Spinecho-Pulssequenzen (TSE) der langen und kurzen Achsen (Michaely et al., 2014, p. 108 f). Erfolgt ein zusätzlicher vorgeschalteter 180° Inversionspuls in einer T<sub>2</sub>-Wichtung, so wird es als T<sub>2</sub>-Turbo-Inversion Recovery-Magnitude (T<sub>2</sub>-TIRM) bezeichnet. Hier gibt es eine Inversionszeit, das bedeutet, eine Zeit zwischen dem 180° und dem 90° Impuls der Spinecho-Sequenz, welchem zur Erzeugung eines Spinechos noch ein weiterer 180°-Impuls zur Rephasierung folgt. Eine Inversionszeit bewirkt eine Veränderung des Bildkontrastes und im Weiteren eine Signalunterdrückung von bestimmten Geweben je nach Inversionszeit. Die eigentliche Bilderhebung der TSE-Sequenz erfolgt schneller als bei Spinecho-Pulssequenzen (SE), da pro Anregung eine Serie von Echos mit unterschiedlichen Phasenkodierungen gemessen werden. Weiterhin bestehen längere Repetitionszeiten als bei einfach SE-Sequenzen, um viele 180°-HF-Impulse unterzubringen, ebenfalls die Echozeiten sind länger (Weishaupt et al., 2014, pp. 23, 56f, 48f).

Für die Darstellung einer Hyperämie wird die Kontrastmittelfrühanreicherung in diesen Gebieten als pathologischer Befund genutzt. Hierfür wird ebenfalls eine TSE-Sequenz verwendet, dieses Mal jedoch T<sub>1</sub>w (Michaely et al., 2014, p. 108). Hierbei ist die Echozahl aufgrund einer kurzen TE begrenzt, der Bildkontrast aufgrund eines Magnetisierungstransfers sehr hoch, hinzu kommt eine kontrastreichere Darstellung

durch die Verwendung von Gadolinium als Kontrastmittel (Weishaupt et al., 2014, p. 57).

Für die Darstellung von Myokardnarben oder -nekrosen werden T<sub>1w</sub> GRE mit einem Inversions-Recovery (IR) Vorpulsen kombiniert und mittels Gadolinium in der Kontrastmittelpästanreicherung etwa 10 min nach Applikation in der kurzen Achse des linken Ventrikels sowie 2-, 3- und 4-Kammerblick aufgenommen (Michaely et al., 2014, p. 108).

#### 1.8.4 Post-Processing: 2D-Feature-Tracking

Um kardiale Deformationsparameter zu erheben, eignen sich unterschiedliche Methoden, unter anderem das Feature Tracking. Hierunter wird eine zweidimensionale Deformationsanalyse bezeichnet, die sich bei CINE-Bildern des Myokards unter Verwendung von SSPF-Pulssequenzen anwenden lässt. Hiermit ist eine funktionelle Wandbewegungsanalyse des Myokards möglich. Entwickelt hat sich der Algorithmus aus einer Nachbearbeitungssoftware für echokardiographische Bildgebungsstudien und kann nun auf Standardbilder der CMR-Bildgebung angewendet werden, ohne, dass zusätzliche Bildaufnahmen notwendig wären (Andre et al., 2015).

#### 1.8.5 Gadolinium

Gadoliniumkomplexe (z. B. Gd<sup>+3</sup>) werden verwendet, um bei der Anfertigung von MR-Bildern den Bildkontrast zu verstärken. Über die Verkürzung der Relaxationszeit, klinisch insbesondere bei T<sub>1w</sub>-Bildern genutzt, führt es zum Signalanstieg im entsprechenden Gewebe. Zurückzuführen ist dieses Phänomen auf die paramagnetische Eigenschaft des Stoffes, die bei der T<sub>1</sub>-Relaxation zu einer Energieübertragung auf die benachbarten Protonen führt. Ungepaarte Elektronen des Gd<sup>+3</sup> erzeugen lokale magnetische Suszeptibilitäten, welche die Beschleunigung der Relaxation von angeregten Protonen im umliegenden Gewebe und damit die Zunahme des Signals der T<sub>1w</sub>-Bilder hervorruft.

Ebenso führt Gadolinium zu einer schnelleren Dephasierung der Kernspins der umgebenen Protonen, welches zu einer schnelleren T<sub>2</sub>-Relaxationszeit und damit zu einer Abnahme der Signalintensität des umgebenen Gewebes in T<sub>2-w</sub> Pulssequenzen führt (Weishaupt et al., 2014, p. 110 ff).

Nach Applikation verweilt das Kontrastmittel in den Arterien und mit Übertritt in die Venen verliert es in den Arterien an Signalintensität. Eine dynamische Darstellung der

Verteilung des Kontrastmittels ist hierdurch möglich (Weishaupt et al., 2014, p. 84). In der Herzbildgebung wird mit Gadolinium das EGE und LGE, die frühe und späte Signalverstärkung, erhoben.

Zur Berechnung des EGE werden zwei Messungen des Herzens gemacht: Eine vor und eine etwa fünf Minuten nach KM-Applikation. Liegt eine hohe Anreicherung vor, so spricht dieses für eine „diffuse kapilläre Hyperpermeabilität“ (Michaely et al., 2014, p. 109) und kann auf das Vorliegen einer Myokarditis hindeuten.

Beim LGE wird zehn bis 20 Minuten nach Kontrastmittelapplikation eine Bildaufnahme des Herzens gemacht. Hyperintens stellt sich hierbei infarziertes Gewebe wie auch Narbengewebe dar und zeigt damit an, dass sich in diesem Gewebe das Kontrastmittel aufgrund einer langsameren Auswaschung länger sammelt (Weishaupt et al., 2014, p. 96 f.).

### 1.9 Ziel der Arbeit

In den letzten Jahren hat sich die kMRT aufgrund ihrer hohen räumlichen Auflösung und vielfältiger bildgebender Möglichkeiten der Darstellung funktioneller und anatomischer Veränderungen des Herzens zur wichtigsten Methode für die nicht-invasive Diagnostik einer akuten Myokarditis etabliert. Zur Diagnostik standen bisher die Lake-Louise-Kriterien zur Verfügung, die das EGE und LGE mit dem Kontrastmittel Gadolinium und native T<sub>2</sub>-gewichtete Sequenzen beinhaltet (Friedrich et al., 2009, Ferreira et al., 2018). Bezuglich der Patientensicherheit bei der Verwendung von Kontrastmitteln zur besseren Darstellung von kardiovaskulären MR-Bildern bestehen Bedenken. So zeigte bereits eine Studie von Grobner (2006), dass offenbar ein Zusammenhang zwischen dem Kontrastmittel Gadolinium und der nephrogenen systemischen Fibrose bei Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium besteht. Kanda et al. wiesen (2014) eine Verbindung zwischen der Exposition von Kontrastmitteln auf Gadoliniumbasis und der Akkumulation im Nucleus dentatus und Globus pallidus nach. Eine weitere Ablagerung wurde in der Haut, der Leber und in Knochen nachgewiesen (Caforio et al., 2013), sodass ein zunehmendes Bestreben besteht, neue MR-Techniken ohne die Nutzung von Kontrastmitteln zu entwickeln. Studien zeigten, dass sich das 2D-Feature-Tracking (2D-FT) als nützliche Ergänzung herkömmlicher kMRT-Techniken nutzen lässt und die Analyse von myokardialen Deformationsparametern hilfreiche Informationen für die Diagnose einer Myokarditis liefern kann (André et al., 2016a; Weigand et al., 2015). Bisherige Studien

berücksichtigten dabei nicht die detaillierte anatomische Struktur, sondern konzentrierten sich auf globale Stammanalysen, beispielsweise die vom Feature-Tracking abgeleitete Längs- und Umfangsdehnung (Weigand et al., 2015).

Dieses Projekt hat zum Ziel, den diagnostischen Wert der segmentalen und globalen Herzverformungsanalyse mittels 2D-FT bei Patienten mit Verdacht auf eine akute Myokarditis zu untersuchen und so eine kontrastmittelfreie Diagnostik dieser Erkrankung zu ermöglichen. Der diagnostische Wert dieser Untersuchung soll hierfür mit den konventionellen Techniken der Diagnostik einer akuten Myokarditis verglichen werden: Der kontrastmittelverstärkten kMRT und der invasiven EMB.

## 2 Material und Methoden

Im Folgenden werden Patientenkollektiv und Kontrollgruppe beschrieben sowie eine Übersicht über die zur Anwendung gebrachte Bildgebung mittels kMRT gegeben. Dabei wird sowohl auf den Ablauf der Untersuchung mit den unterschiedlichen MRT Pulssequenzen und deren Bedeutung für die Diagnostik als auch auf die anschließende Datenauswertung und den Umgang mit den erhobenen Daten in Form von globalen und segmentalen myokardialen Deformationsparametern eingegangen. Abschließend wird die statistische Analyse erläutert.

### 2.1 Ethikvotum

Dieser Abhandlung liegt ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel zugrunde, hervorgegangen aus dem Ethikantrag unter der Nummer 407/18 aus dem Jahr 2018.

Die Studie unterliegt dem ethischen Standard der Deklaration von Helsinki von 1964 und ihren späteren Änderungen (von Helsinki-Ethische, 2013). Die Patienten wurden über die Untersuchungen stets umfassend aufgeklärt und stimmten dieser schriftlich zu.

### 2.2 Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie schloss 70 Patienten im Untersuchungszeitraum von Mai 2011 bis August 2018 ein, die aufgrund eines Verdachts auf eine akute Myokarditis im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, mittels kMRT im Rahmen der klinischen Routine untersucht wurden.

Der Verdacht auf eine akute Myokarditis ergab sich infolge eines klinischen Erscheinungsbildes und einzelnen zusätzlichen Kriterien, beispielsweise zusammengefasst in den Empfehlungen der Arbeitsgruppe für Myokard- und Perikarderkrankungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie von Caforio et al. (Caforio et al., 2013). Wie in der Einleitung beschrieben, sollte dabei weder eine angiographisch nachgewiesene Koronararterienerkrankung (Koronarstenose  $\geq 50\%$ ), eine bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankung oder eine extrakardiale Ursache

vorliegen, die die Klinik des Patienten erklären könnte. Für die vorliegende Studie bedeuteten diese Empfehlungen, dass Patienten mit durch Koronarangiografie bestätigter koronarer Herzerkrankung (KHK) und Myokardinfarkt von dieser Studie ausgeschlossen wurden.

Patienten mit dem Verdacht auf eine akute Myokarditis und ohne Nachweis einer KHK oder eines Myokardinfarktes wurden anschließend entsprechend ihrer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in drei Untergruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 ( $LVEF < 40\%$ ) mit 12 Patienten,
- Gruppe 2 ( $40\% \leq LVEF < 55\%$ ) mit 20 Patienten und
- Gruppe 3 ( $LVEF \geq 55\%$ ) mit 28 Patienten.

Die LVEF wurde mittels des kMRT ermittelt.

### 2.3 Kontrollgruppe

Für den Vergleich der myokardialen Deformationen wurden vierzig gesunde und in Bezug auf Alter und Geschlecht der Patientengruppe angepasste Probanden ausgewählt und in eine Kontrollgruppe eingeschlossen.

Die Probanden mussten alle der folgenden vier Kriterien erfüllen, um als gesund betrachtet zu werden:

- 1. Unauffällige Krankengeschichte
- 2. Keine Symptome, die auf eine kardiale Dysfunktion hindeuten
- 3. Normale Herzanatomie und Auswurffraktion auf Grundlage der kMRT-Daten
- 4. Keine Entzündungskrankheiten, einschließlich Erkältungsviren, in den letzten vier Wochen vor der Untersuchung

### 2.4 Studienpopulation

Die demografischen Daten der Studienpopulationen wurden gemäß der Relevanz gesammelt und gemeinsam mit den Kardio-MRT-Daten zusammengefasst, siehe Tabelle 3. Zu den zusammengefassten Daten gehören Alter, Gewicht,

Körperoberfläche (KOF), und Body Mass Index (BMI) sowie die links- und rechtsventrikuläre Funktion.

<b>Demographische und klinische Merkmale sowie funktionelle Herzdaten der Studienpopulation</b>			
	Patienten (n = 70)	Gesunde Probanden (n = 40)	p-Wert
<u>Demographische Daten</u>			
Geschlecht, männlich (Anzahl und %)	40 (57,1%)	19 (47,5%)	0,33
Alter (Jahre)	43,6 [29,6; 56,6]	46,3 [31,9; 51,8]	0,74
Gewicht (kg)	77,5 [68,0; 90,0]	80,0 [67,8; 90,5]	0,96
KOF ( $m^2$ )	1,95 [1,76; 2,13]	1,92 [1,81; 2,10]	0,69
BMI ( $kg/m^2$ )	24,8 [22,6; 28,1]	25,2 [23,2; 30,6]	0,58
Kardio-MRT: Pulsfrequenz (bpm)	70,0 [60,3; 83,5]	60,5 [55,8; 67,3]	<b>0,005</b>
<u>Linker Ventrikel (LV)</u>			
EF (%)	56,5 [46,0; 62,5]	65,2 [61,9; 67,0]	<b>&lt; 0,0001</b>
EDVi ( $ml/m^2$ )	74,9 [63,3; 85,9]	68,3 [55,6; 75,7]	<b>0,02</b>
ESVi ( $ml(m^2)$ )	31,0 [25,4; 39,4]	22,8 [19,2; 27,2]	<b>&lt; 0,0001</b>
EDMi ( $g/m^2$ )	77,8 [68,4; 93,6]	72,3 [65,0; 82,8]	<b>0,04</b>
HII ( $l/min/m^2$ )	2,6 [2,3; 3,2]	2,7 [2,4; 3,1]	0,97
<u>Rechter Ventrikel (LV)</u>			
EF (%)	55,1 [40,9; 60,2]	61,8 [58,7; 65,4]	<b>&lt; 0,0001</b>
EDVi ( $ml/m^2$ )	68,3 [57,5; 85,1]	71,4 [56,6; 80,7]	0,84
ESVi ( $ml/m^2$ )	32,2 [24,5; 42,9]	25,9 [21,8; 30,0]	<b>0,001</b>
EDMi ( $g/m^2$ )	31,7 [27,2; 38,5]	30,6 [27,4; 33,9]	0,41

EF	Ejektionsfraktion
EDV	Enddiastolisches Volumen
ESV	Endsystolisches Volumen
EDM	Enddiastolische Masse
HZV	Herzzeitvolumen
i	Index

**Hinweise:**

Die nicht-normalverteilten Variablen werden als Median sowie erstes und drittes Quartil angegeben.

Hervorhebung der signifikanten p-Werte (Testung mittels Whitney-U-Test).

**Tabelle 3:** Demographische und klinische Merkmale sowie funktionelle Herzdaten der Studienpopulation

## 2.5 Geräte zur Bildakquisition

Die Bildakquisitionen erfolgten mit 1,5-Tesla-MR-Tomographen der Firma Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland: Magnetom Aera und Magnetom Avanto.

Als Empfangsspulen wurden beim Magnetom Aera eine 18-Kanal- Spule und beim Magnetom Avanto eine 16-Kanal-Spule der Siemens Healthcare GmbH verwendet, die Herzableitung erfolgte jeweils über ein 4-Kanal-Vektorkardiogramm.

Für die Untersuchungen am Magnetom Aera wurde die Software „Cardiac Dot engine“ (Dot = Day optimizing throughput) verwendet, ein spezielles Software-Paket für die halbautomatische Planung der Herzebenen und eine automatische Anpassung der Bildgebungsparameter in Abhängigkeit von der Herzfrequenz und der Fähigkeit der Patienten und Probanden, den Atem anzuhalten. Die Untersuchungsplanung am Magnetom Avanto erfolgte manuell.

## 2.6 MRT-Protokolle und Untersuchungsablauf

Das standardisierte MRT-Protokoll, siehe Tabelle 4, enthielt neben anfänglichem Localizer eine CINE Pulssequenz in Zwei-, Drei- und Vierkammerblick sowie Kurzachsen-Ansichten, jeweils akquiriert in Inspirationshaltung. Der Vierkammerblick und die Kurzachsen wurden für die Bestimmung der funktionellen und myokardialen bzw. endokardialen Deformationsparameter genutzt.

## MRT-Protokoll zur Erhebung myokardialer Deformationsparameter, Ödeme und Myokardanomalien

MRT-Sequenz	Funktion
<u>CINE-Pulssequenz (SSFP-) in Inspiration</u> •Zweikammerblick •Dreikammerblick •Vierkammerblick •Kurzachsen	→ Bestimmung der myokardialen/endokardialen Deformationsparameter
<u>T2w-TIRM dark blood</u>	→ Detektion myokardialer Ödeme
<u>T1w-GRE mit IR</u> •EGE <sup>1</sup> : Kurz- und Langachsen •LGE <sup>2</sup> : Kurz- und Langachsen	→ EGE: Darstellung von lokaler Inflammation → LGE: Darstellung von Nekrosen und Fibrosen

<sup>1</sup> Bildauquisition 3 min nach Bolus gadoliniumhaltigen Kontrastmittels (0.15 mmol/kg, Gadovist® 1.0 mmol/ml)

<sup>2</sup> Bildauquisition 12 min nach Bolus gadoliniumhaltigen Kontrastmittels (0.15 mmol/kg, Gadovist® 1.0 mmol/ml)

**Tabelle 4:** MRT-Protokoll zur Erhebung myokardialer Deformationsparameter, Ödeme und Myokardanomalien

Die durchgeführte T<sub>2</sub>w-TIRM dark blood wurde zur Darstellung eines möglichen Myokardödems genutzt. Infolge eines Inflammationsprozesses und einer Schrankenstörung auf zellulärer Ebene kann es zu einer Ödembildung im betroffenen Areal kommen (Friedrich et al., 2009): Insbesondere mit den wassersensitiven Eigenschaften der T<sub>2</sub>w Pulssequenzen können Ödeme entsprechend dargestellt werden, wie bereits in *MR-Protokoll einer Myokarditisuntersuchung* beschrieben (1.8.3).

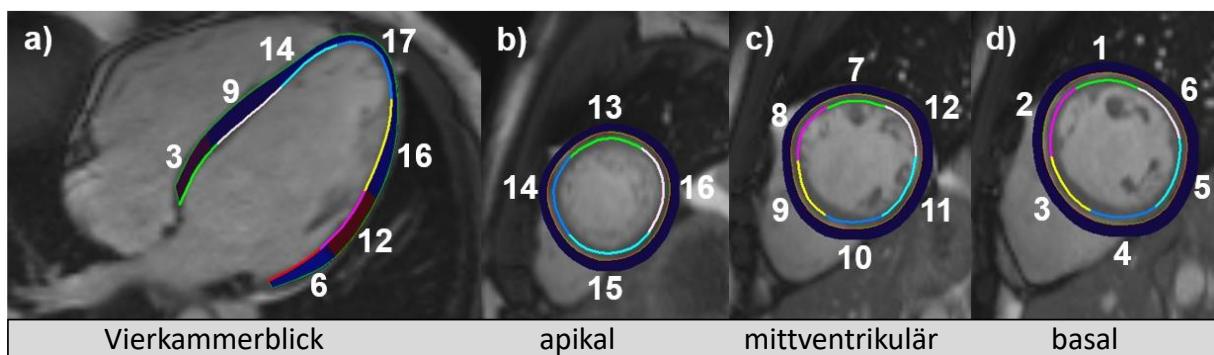
Myokardanomalien sollten mittels einer möglichen frühen Kontrastmittelanreicherung (EGE) oder einer späten Kontrastmittelanreicherung (LGE) ermittelt werden. Hierfür wurde eine schnelle, T1w GRE mit einem IR-Vorpuls kombiniert, um die optimale Inversionszeit zu bestimmen, bei welcher die Signalintensität des gesunden Herzmuskels gleich Null war: Bei 25 Phasen pro Herzzyklus ergab sich eine mittlere zeitliche Auflösung von 35,4 ms; Protokollparameter sind der Datentabelle 1 zu entnehmen. Die EGE-Bilder wurden drei Minuten nach der intravenösen Bolusgabe von 0,15 mmol/kgKG Gadolinium-haltigen Kontrastmittels (Gadovist® 1.0 mmol/ml,

Gadobutrol, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) akquiriert, die LGE Bildaufnahmen zwölf Minuten nach Applikation des Kontrastmittels, je in Kurz- und Langachsen.

Enddiastolisches (EDV), endsystolisches (ESV) und Schlagvolumen (SV) sowie die Ejektionsfraktion (EF) wurden mittels QMass (Version 8.1, Medis medical imaging systems bv, Leiden, Niederlande) bestimmt. Das EDV und das ESV wurden mit der Simpson- Scheibchensummations-Methode berechnet. Das Schlagvolumen ist die Differenz von ESV und EDV. Die EF des rechten Ventrikels (RV) und linken Ventrikels (LV) ist der Quotient von SV und EDV berechnet. Die Volumina, welche in Bezug zur Körperoberfläche (KOF) gesetzt wurden, sind mit dem Buchstaben „i“ markiert.

Für das 2D-Feature Tracking MRT wurde das Modul QStrain der Medis Suite MR (Version 2.0, Medis Medical Imaging Systems BV, Leiden, Niederlande) verwendet.

Das CINE-Bild mit dem kleinsten linksventrikulären Volumen wurde manuell als endsystolische, das Bild mit dem größten Volumen als enddiastolische Herzphase eingestellt. Wie in Abbildung 4 zu erkennen, wurden die endo- und epikardialen Grenzen in beiden Phasen nachgezeichnet und der linke Ventrikel anschließend automatisch in sieben Segmente im 4-Kammerblick unterteilt.



**Abbildung 4:** Segmenteinteilung des Myokards

Bestimmt wurde die Werte für den maximalen longitudinalen Strain (LS, prozentuale Änderung der Segmentlänge ab der Enddiastole) und die maximale longitudinale Strainrate (LSR, zeitliche Änderung der myokardialen Verformung) sowie der maximale radiale Strain (RS, prozentuale Änderung der Segmentdicke ab der Enddiastole) und die maximale radiale Strainrate (RSR, zeitliche Änderung der myokardialen Verformung) für jedes einzelne Segment. Negative Dehnungswerte stellten gemäß Definition eine Verkürzung und positive Dehnungswerte eine Verlängerung des Myokards dar.

Die kurze Achse des Herzens wurde mit neun bis elf Schnitten bemessen, je nach kardialer Anatomie. Die Analyse der Zirkumferenz erfolgte über drei Schnitte: apikal, mittventrikulär und basal. Die Einteilung in die Segmente erfolgte, ausgenommen des ersten Segments *Apex cordis*, automatisch in vier (apikal), sechs (mittventrikulär) und sechs (basal) Segmente, entsprechend des 17-Segment-Herzmodells (Cerqueira, MD et al., 2002). Der zirkumferentielle maximale Strainwert (ZS, prozentuale Veränderung des Ventrikulumfangs ab Enddiastole) und die zirkumferentielle maximale Strainrate (ZSR, zeitliche Änderung der endokardialen Deformation) wurde für jedes Segment der Schichten bestimmt. Der globale Strain und die globale Strainrate wurden als Mittelwert aller Segmente bestimmt.

## 2.7 Diagnostik

Im Jahr 2018 erschienen die überarbeiteten LLC zur Beurteilung einer Myokardentzündung mittels kMRT bei Patienten mit Verdacht auf eine Myokarditis (Ferreira et al., 2018), siehe Einleitung. Die Diagnostik in der vorliegenden Studie wurde entsprechend der Empfehlung von Ferreira et al. nach den ursprünglichen LLC von 2009 durchgeführt, da in der vorliegenden Studie nicht mit myokardialen Kartierungssequenzen gearbeitet wurde.

Die diagnostischen Kriterien in der durchgeführten kMRT-Bildgebungsdiagnostik umfassten dementsprechend das Vorliegen von Ödemen in einer T2w Bildgebung, eine Hyperämie mit kapillärem Leck, nachweisbar im EGE, und der Nachweis einer Nekrose, sichtbar im LGE. Für die Einstufung als einen Myokarditis-positiven Befund mussten mindestens zwei der drei Kriterien zutreffen.

Für die Beurteilung von Myokardödemen wurden T2-TIRM Pulssequenzen verwendet. Um eine quantitative Bewertung vorzunehmen, wurden zwei gleichgroße Region of Interest (ROI) im Myokard und im Skelettmuskel gezeichnet und deren Signalintensitätsverhältnis auf derselben Schicht berechnet. Ein Signalintensitätsverhältnis gleich zwei oder größer als zwei innerhalb derselben Schicht wurde als hyperintenses T2w Signal gewertet, was ein Hinweis auf ein regionales Myokardödem gab (Friedrich et al., 2009). Die Befundung und Beurteilung von EGE und LGE in den akquirierten Bildern erfolgte durch zwei erfahrene Radiologen (mindestens fünf Jahre Erfahrung mit kMRT): In einem verblindeten

Verfahren mussten beide zustimmen, damit das EGE und/oder LGE als positiv bewertet wurde.

Die Beurteilung der Nebenkriterien erfolgte anhand der CINE Pulssequenzen, hier konnten Aussagen über die linksventrikuläre Wandbewegung (Dyskinesie, Hypokinesie und Akinesie) gemacht und mögliche Perikardergüsse beurteilt werden (Friedrich et al., 2009; Lurz et al., 2016), der Perikarderguss ist ebenfalls in T2-TIRM-Pulssequenzen sichtbar.

Die Dokumentation der erhobenen Erkenntnisse aus EGE, LGE, Ödemnachweis sowie Wandbewegungsstörungen erfolgte ebenfalls auf Grundlage des Segment-Modells aus der kardialen Segmentierung (Cerqueira, MD et al., 2002).

## 2.8 Strain und Strainrate

Der Strain, *Dehnung*, gibt den Grad der Deformation eines Myokardsegments in Prozent an. Hierbei wird die Ausgangslänge zwischen zwei Punkten (Länge zum Zeitpunkt 0,  $L(0)$ ) in der Enddiastole gemessen, die maximale Verformung (Länge zum Zeitpunkt t,  $L(t)$ ) tritt in der Endstole auf. Dargestellt werden kann dieses durch eine Formel:

$$\text{Strain (\%)} = \frac{L(t) - L_0}{L_0}$$

Die Werte für die longitudinale und zirkumferentielle Messung sind aufgrund der Herzkontraktion und der damit einhergehenden Verkürzung des Herzmuskels negativ, daher sollte beschrieben werden, ob es sich bei dem Ergebnis um eine Zu- oder Abnahme des absoluten Wertes handelt (Lang et al., 2015; Scatteia et al., 2017).

Die Strainrate stellt die zeitliche Änderung der myokardialen Deformation dar und wird daher in der Einheit 1/s angegeben (D'hooge, 2000). Hierbei wird die Änderung der Dehnung durch die Zeitdifferenz beider Messungen dividiert (Shehata et al., 2009). Verminderungen der regionalen diastolischen Strainrate, der eine regionale diastolische Dysfunktion zugrunde liegen kann, wurde beispielsweise bei Personen mit asymptomatischer linksventrikulärer Hypertrophie nachgewiesen (Edvardsen et al., 2006).

## 2.9 Klinische Genauigkeit der globalen und segmentalen myokardialen Deformationsparameter

Für die Beurteilung der segmentalen und globalen Myokarddeformationsanalyse wurde als erste Referenz die Ergebnisse der EBM gewählt; wenn der Biopsiebefund nach histologischen Kriterien einer akuten Myokarditis entsprach, wurde der Patient als positiv eingestuft. Bei uneindeutigen Ergebnissen wurden konventionelle kMRT-Aufnahmen zur Beurteilung hinzugezogen, welche nach LLC bewertet wurden.

Der diagnostische Wert der segmentalen und globalen Myokarddeformationsanalyse wurde für alle Verformungsrichtungen (longitudinal, radial und zirkumferentiell) ermittelt, für die segmentale Analyse wurde zusätzlich eine Kombination aus drei Verformungsrichtungen untersucht.

Als Referenz wurden entsprechende Deformationsparameter von vierzig gesunden Probanden erhoben. Die myokardialen globalen/segmentalen cut-off-Werte ergaben sich aus einem Vergleich der Werte der Probanden und der Werte der Patienten und wurden definiert aus dem ersten Quartil (RS/RSR) und dem dritten Quartil (LS/LSR und ZS/ZSR), um eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnosestellung einer akuten Myokarditis zu erreichen. Myokardiale Deformationsparameter unter dem ersten und über dem dritten Quartil wurden als beeinträchtigt gewertet. Weiterhin wurde ein cut-off-Wert für beeinträchtigte Segmente gewählt, um eine Unterscheidung zwischen Patienten mit akuter Myokarditis und Patienten ohne akute Myokarditis zu treffen: Für die longitudinale Analyse betrug der cut-off-Wert  $n_{cut-off} \geq 3/7$  Segmente, für die radiale Analyse  $n_{cut-off} \geq 3/7$  Segmente und für die zirkumferentielle Analyse  $n_{cut-off} \geq 8/16$  (apikal/mittventrikulär/basal:  $n_{cut-off} \geq 2/3/3$ ) sowie für die Kombination von drei Verformungsrichtungen  $n_{cut-off} \geq 14$  Segmente je für Strain und Strainrate.

In der Patientengruppe 3 ( $EF \geq 55\%$ ,  $n=38$ ) lag eine normale Herzfunktion vor, daher auch eine erschwerete Beurteilbarkeit in Bezug auf eine Myokarddeformation. In dieser Kohorte ging es daher vornehmlich um die Analyse einer Korrelation zwischen den Cut-off-Werten ( $n_{cut-off} \geq 14$ ,  $n_{cut-off} \geq 10$ ) und der klinischen Diagnose der akuten Myokarditis.

## 2.10 Statistische Analyse

Je nach Datenverteilung wurden alle kontinuierlichen Variablen als Median und Bereich des ersten und dritten Quartils angegeben. Alle kontinuierlichen Variablen wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test bezüglich der Normalverteilung/ Gaußschen Verteilung getestet.

Um zwei Gruppen zu vergleichen, wurden die p-Werte mit dem Mann-Whitney U-Test bestimmt, als statistisch signifikant wurde ein p-Wert <0,05 gewertet.

Für die statistische Analyse und die Vorbereitung der Box-Whisker-Plots wurde das R-Statistik-Paket (Version 3.5.1, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) verwendet.

Die diagnostische Leistung der segmentalen und globalen Myokarddeformationsanalyse nach dem 17-Segment-Herzmodell mittels MedCalc (Version 2019, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgien) wurde durch eine Kombination einer Endomyokardbiopsie und die Kontrolle durch kMRT im Falle einer uneindeutigen Histologie kontrolliert. Die Werte der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle, abgeleitet aus der Binomialverteilung, werden in Datentabelle 2 dargestellt.

### 3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie in Bezug auf die Fragestellung zusammengefasst. Hierbei wird zuerst auf die Charakteristiken der Studienpopulationen eingegangen. Daraufhin wird das Vorgehen mit der Verarbeitung der Daten über die myokardiale Verformung erläutert. Es folgt eine Erläuterung der Ergebnisse in Bezug auf den longitudinalen, radialen und zirkumferentiellen Strain sowie für die entsprechenden Strainraten. Abschließend wird eine Übersicht zur klinischen Genauigkeit der segmentalen und globalen myokardialen Deformationsparameter gegeben.

#### 3.1 Charakteristiken der Studienpopulation

Die siebzig Patienten mit einem Verdacht auf eine akute Myokarditis hatten signifikant kleinere RV-EF, LV-EF und LV-ESV<sub>i</sub> sowie LV-EDV<sub>i</sub> als die Probanden der Kontrollgruppe ( $p<0,0001$ ). Weiterhin war die Herzfrequenz und das enddiastolische Ventrikelvolumen (LV-EDM<sub>i</sub>) der Patienten deutlich höher ( $p=0,005$ ,  $p=0,04$ ). Eine Übersicht ist in Tabelle 1 gegeben.

#### 3.2 Myokardiale Verformung

Alle 110 MRT-Datensätze waren ausnahmslos verwertbar, da ohne die Segmentanalyse beeinträchtigende Bildartefakte. Lediglich 17 Patienten wurden nicht in Bezug auf das EGE untersucht, diese wurden in der Studie dennoch berücksichtigt, da das Ziel dieser Arbeit die Untersuchung der segmentalen und globalen myokardialen Verformung war. Weitere notwendige Pulssequenzen, um die Diagnose einer akuten Myokarditis anhand der LLC und weiterer Kriterien mithilfe der myokardialen Deformationsparameter zu stellen, wurden vollständig durchgeführt (LCC s.o.). Die Ergebnisse der Patientengruppen wurden mit den entsprechenden Parametern der Kontrollgruppe verglichen.

### 3.3 Longitudinaler Strain und longitudinale Strainrate

#### 3.3.1 Segmental

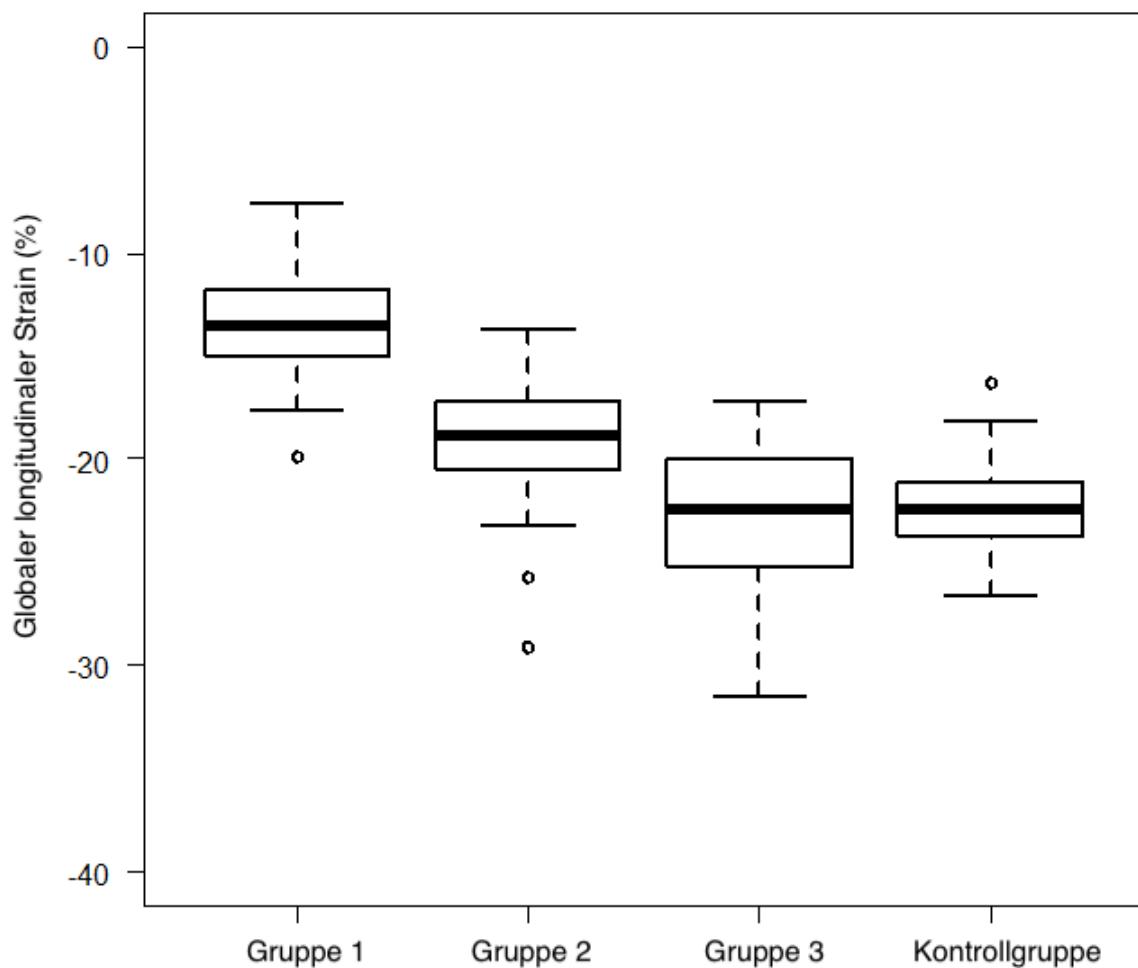
Ein direkter Vergleich der Gruppe 1 ( $EF < 40\%$ ) mit der Kontrollgruppe zeigte im Vierkammerblick (Abbildung 4) einen signifikant geringeren LS in allen Segmenten sowie eine ebenfalls signifikant geringere LSR in drei der sieben Segmente (Datentabellen 3 und 4).

Der Vergleich der Gruppe 2 ( $40\% \leq EF < 55\%$ ) mit der Kontrollgruppe ergab eine LS und LSR, die je in zwei Segmenten signifikant geringer ausfiel.

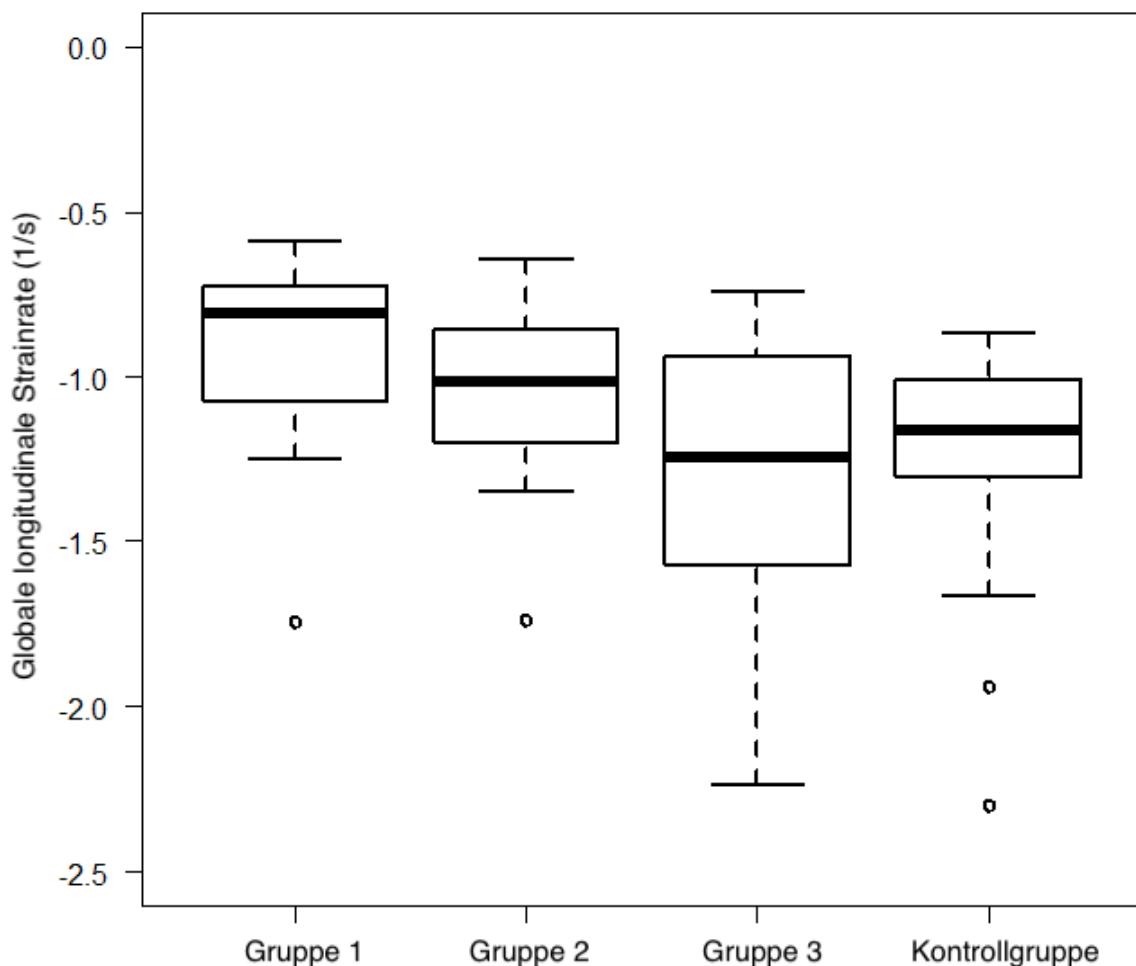
Keine signifikanten Unterschiede zeigte der Vergleich von LS und LSR der Gruppe 3 ( $EF \geq 55\%$ ) mit der Kontrollgruppe.

#### 3.3.2 Global

Den Datentabellen 3 und 4 sowie der Abbildung 5 ist zu entnehmen, dass die globale LS und LSR der Gruppen 1 und 2 signifikant geringer ist als die der Kontrollgruppe. Dahingegen unterscheiden sich die Werte der Gruppe 3 und der Kontrollgruppe.



**Abbildung 5.1:** Globale longitudinale Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strain)



**Abbildung 5.2:** Globale longitudinale Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strainrate)

### 3.4 Radialer Strain und radiale Strainrate

#### 3.4.1 Segmental

Der RS der Gruppe 1 ist in sechs Segmenten (Abbildung 4) signifikant geringer als in der Kontrollgruppe, die RSR in fünf Segmenten (Datentabellen 3 und 4).

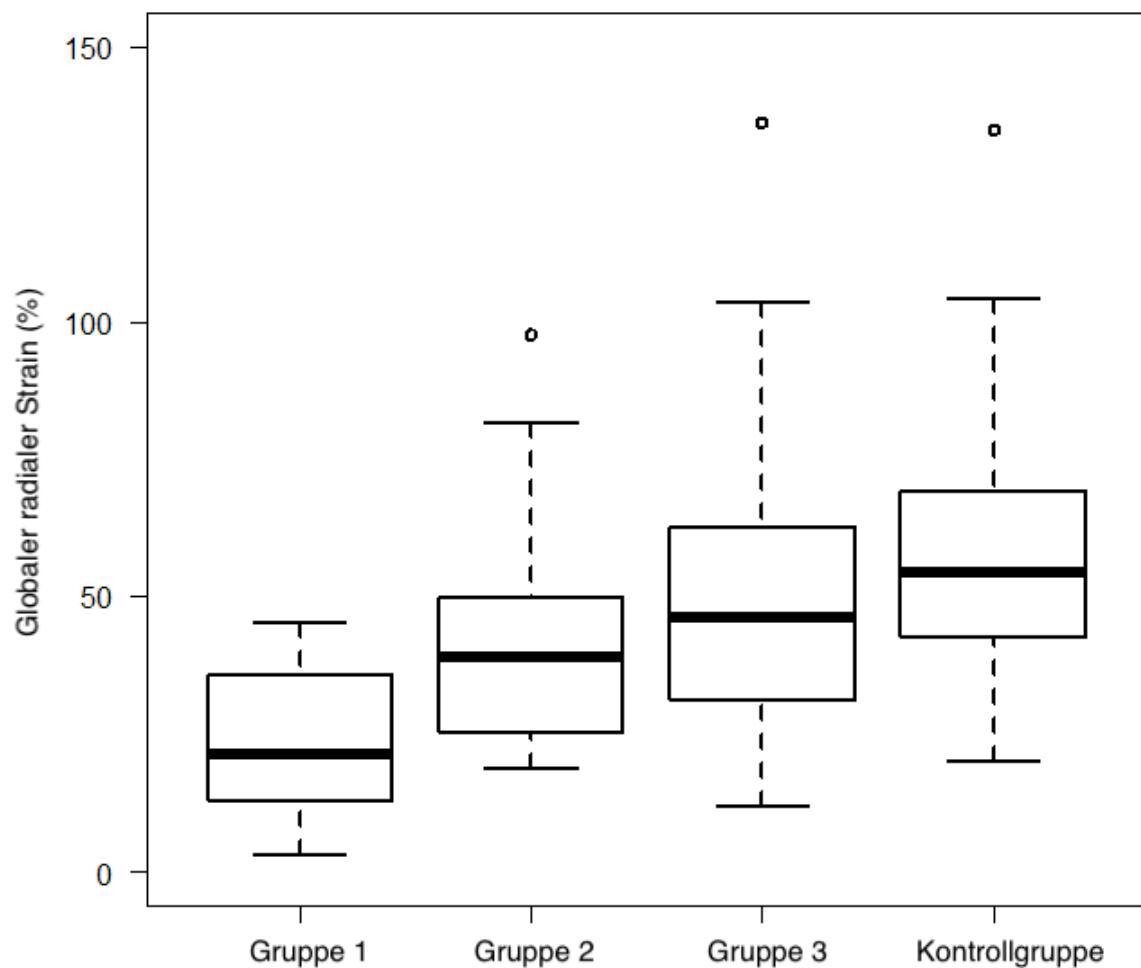
In der Gruppe 2 waren weniger Segmente signifikant betroffen: Der RS war in drei Segmenten, die RSR ebenfalls in drei Segmenten signifikant geringer.

Die dritte Gruppe zeigte einen ebenfalls geringeren signifikanten Anteil: Die RS zeigte sich in drei Segmenten und RSR in einem Segment signifikant geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe.

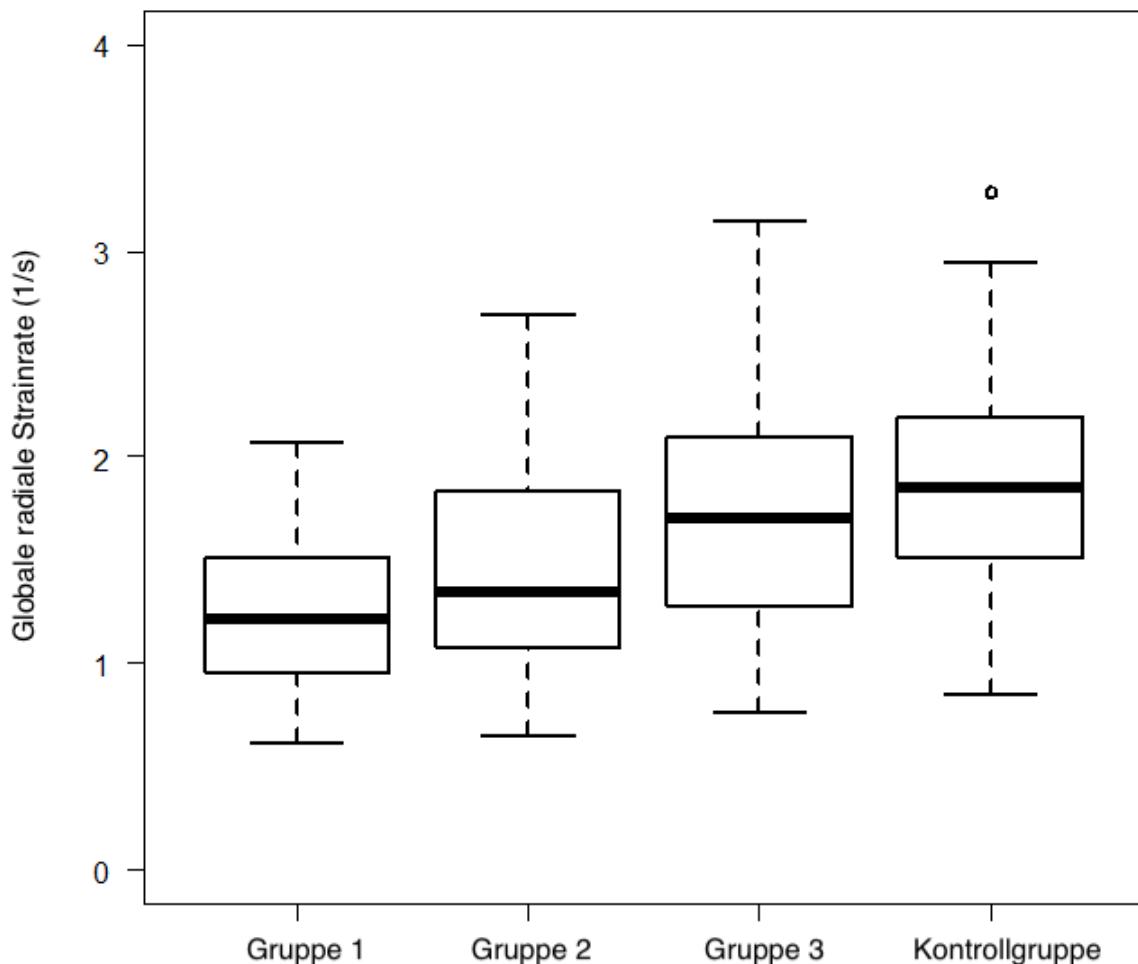
Der Trend zu signifikant besseren Werten bzw. geringerer Anzahl der betroffenen Segmente, je besser die EF, lässt sich sowohl bei der longitudinalen Analyse als auch bei der radialen Analyse feststellen. Hierbei sind die Daten aus der Analyse des RS und der RSR noch deutlicher, insbesondere zwischen der zweiten und dritten Gruppe zur Kontrollgruppe, als bei den Analysen zum LS und zur LSR.

### 3.4.2 Global

In der ersten und zweiten Gruppe war der globale RS und die RSR signifikant geringer als in der Kontrollgruppe, die Werte der Gruppe 3 und der Kontrollgruppe lagen dagegen im gleichen Bereich (Datentabellen 3 und 4, Abbildung 6).



**Abbildung 6.1:** Globale radiale Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strain)



**Abbildung 6.2:** Globale radiale Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strainrate)

### 3.5 Zirkumferentieller Strain und zirkumferentielle Strainrate

#### 3.5.1 Segmental

In der Gruppe 1 waren signifikant geringere Werte des ZS im Vergleich zur Kontrollgruppe zu verzeichnen, betroffen waren hierbei alle basalen Segmente, fünf mittventrikuläre und alle apikalen Segmente. Für die ZSR galt dieses in vier basalen, fünf mittventrikulären und drei apikalen Segmenten.

Die Gruppe zwei zeigte ebenfalls signifikant niedrigere Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe: Für den ZS basal in sechs Segmenten, mittventrikulär in vier Segmenten und apikal in drei Segmenten. Die ZSR hatte je ein Segment weniger

signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe pro Ansicht: Basal fünf Segmente, mittventrikulär drei Segmente und apikal zwei Segmente.

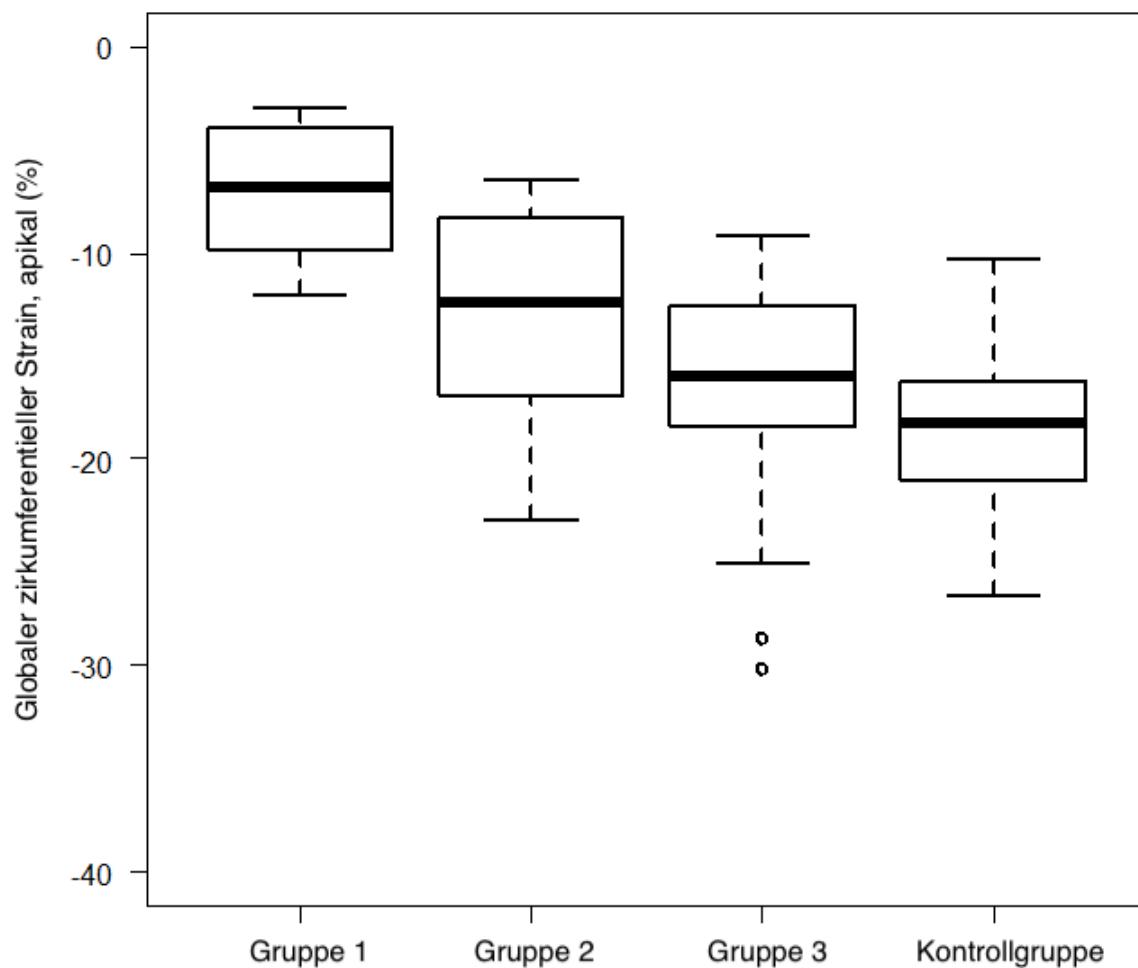
In der Gruppe drei waren im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Unterschiede in den basalen Segmenten, zwei betroffene, und mittventrikulären Segmenten, ein betroffenes, zu verzeichnen. Keine signifikanten Veränderungen zeigte der Vergleich der ZSR der Gruppe drei mit der Kontrollgruppe (Datentabellen 3 und 4).

### 3.5.2 Global

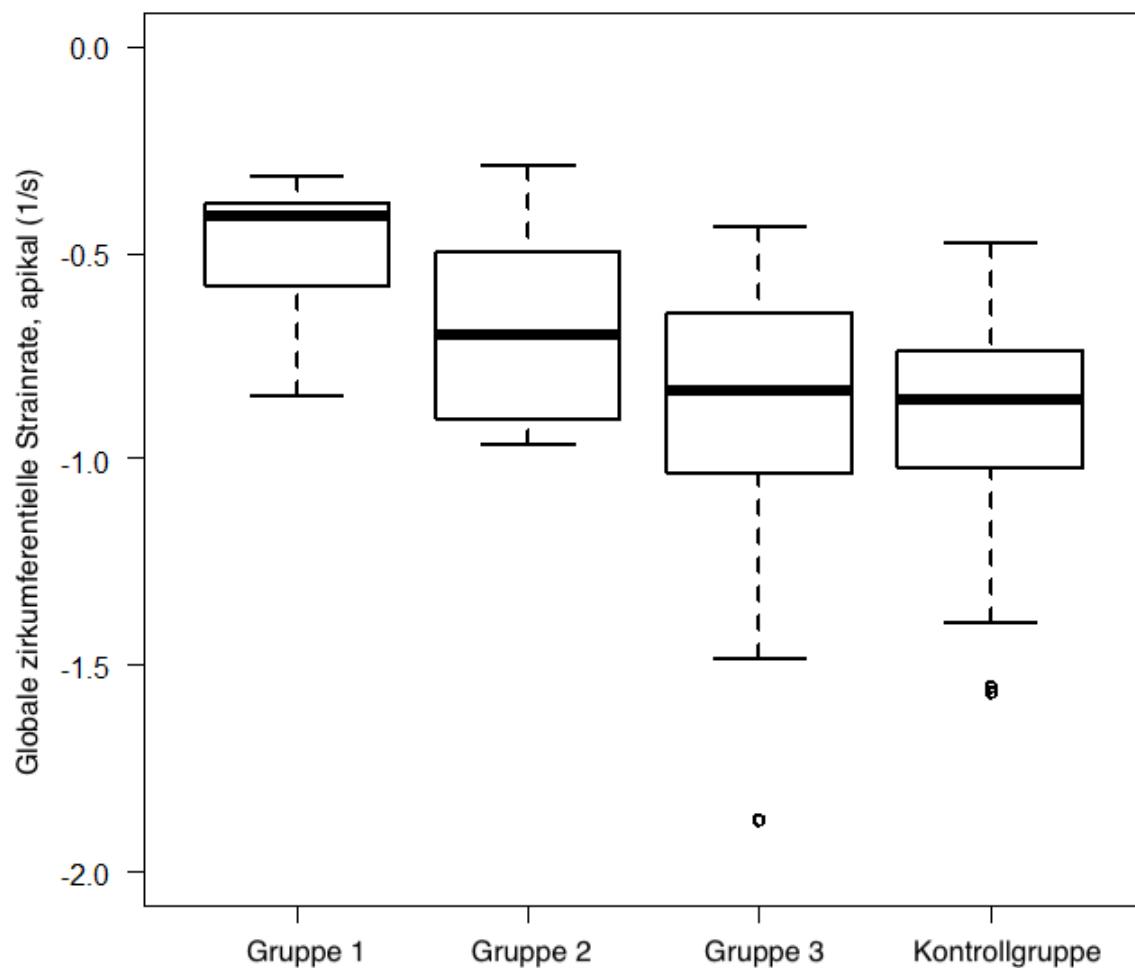
In der Gruppe 1 und 2 war die globale ZSR des linken Ventrikels im Vergleich zur Kontrollgruppe in allen Ansichten (basal, mittventrikulär und apikal) signifikant geringer. Für die Gruppe 3 traf dieses für die globalen basalen und apikalen Segmente zu.

Für die globale ZSR waren signifikant geringere Werte der Gruppe 1 und 2 im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellbar, diese bestätigten sich nicht in der Gruppe 3 im Vergleich zur Kontrollgruppe (Datentabellen 3 und 4, Abbildung 7).

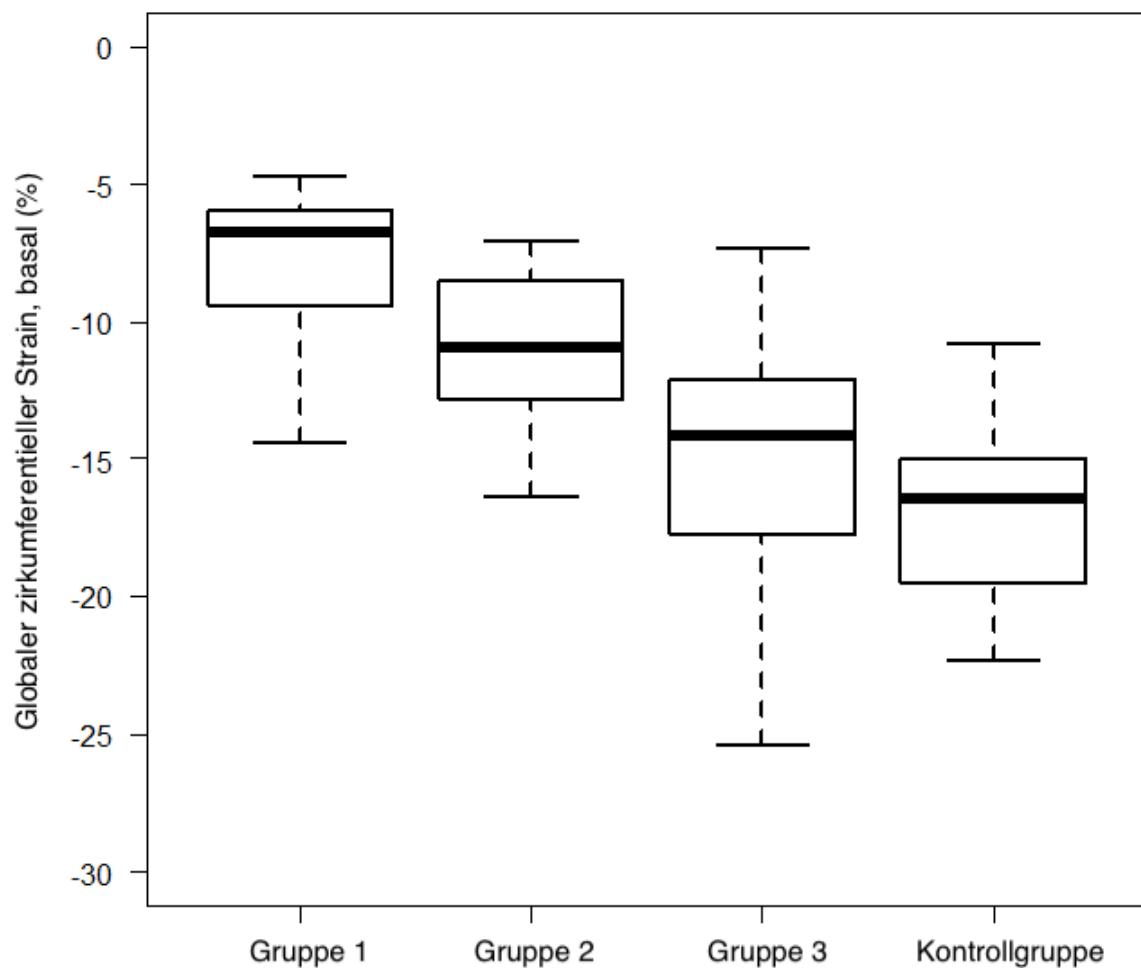
Die myokardialen Werte zum Strain und zur Strainrate des linken Ventrikels konnten eine Übersicht über die morphologische Korrelation zur Ejektionsfraktion geben. Insbesondere die Differenzierung auf Segmentebene (basal, mittventrikulär und apikal) ermöglichte hierbei eine genauere Lokalisation.



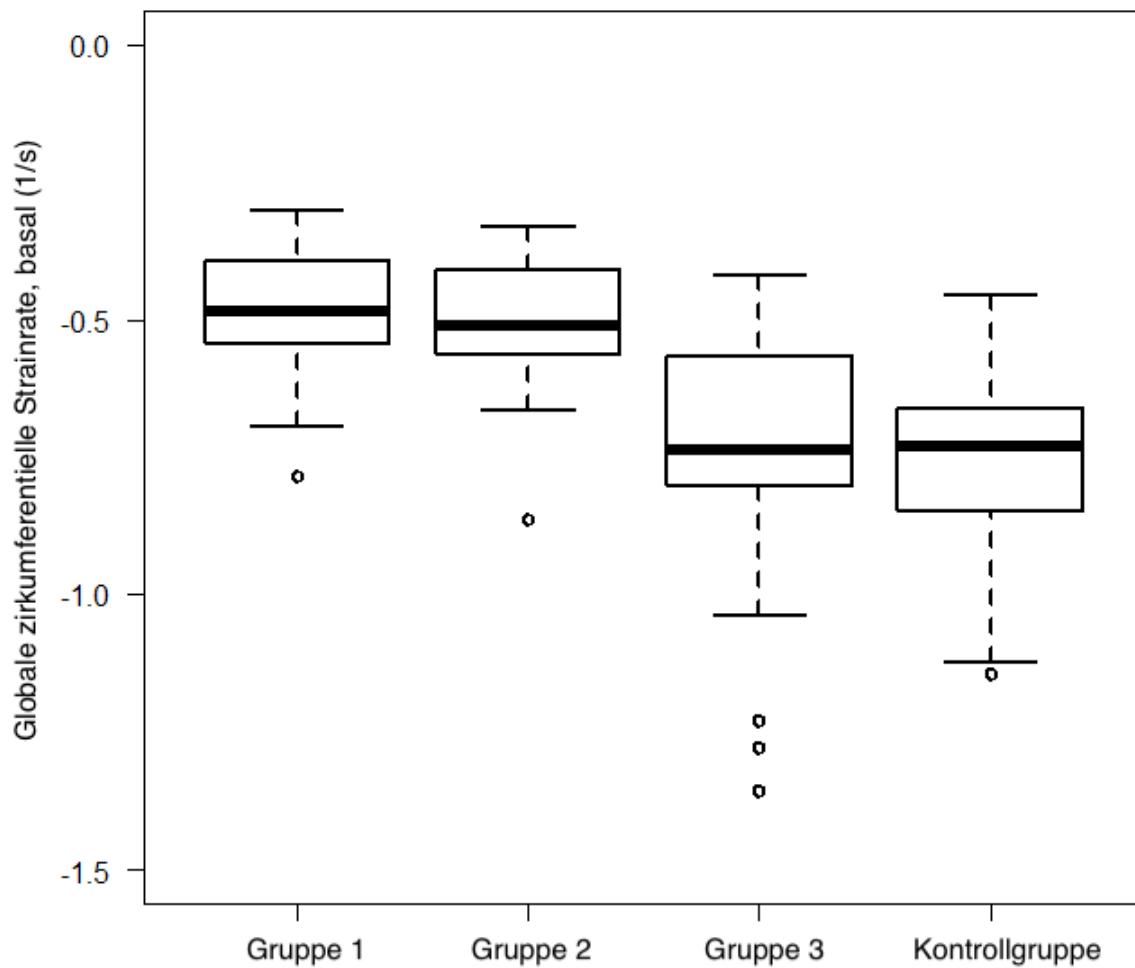
**Abbildung 7.1:** Globale zirkumferentielle Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strain, apikal)



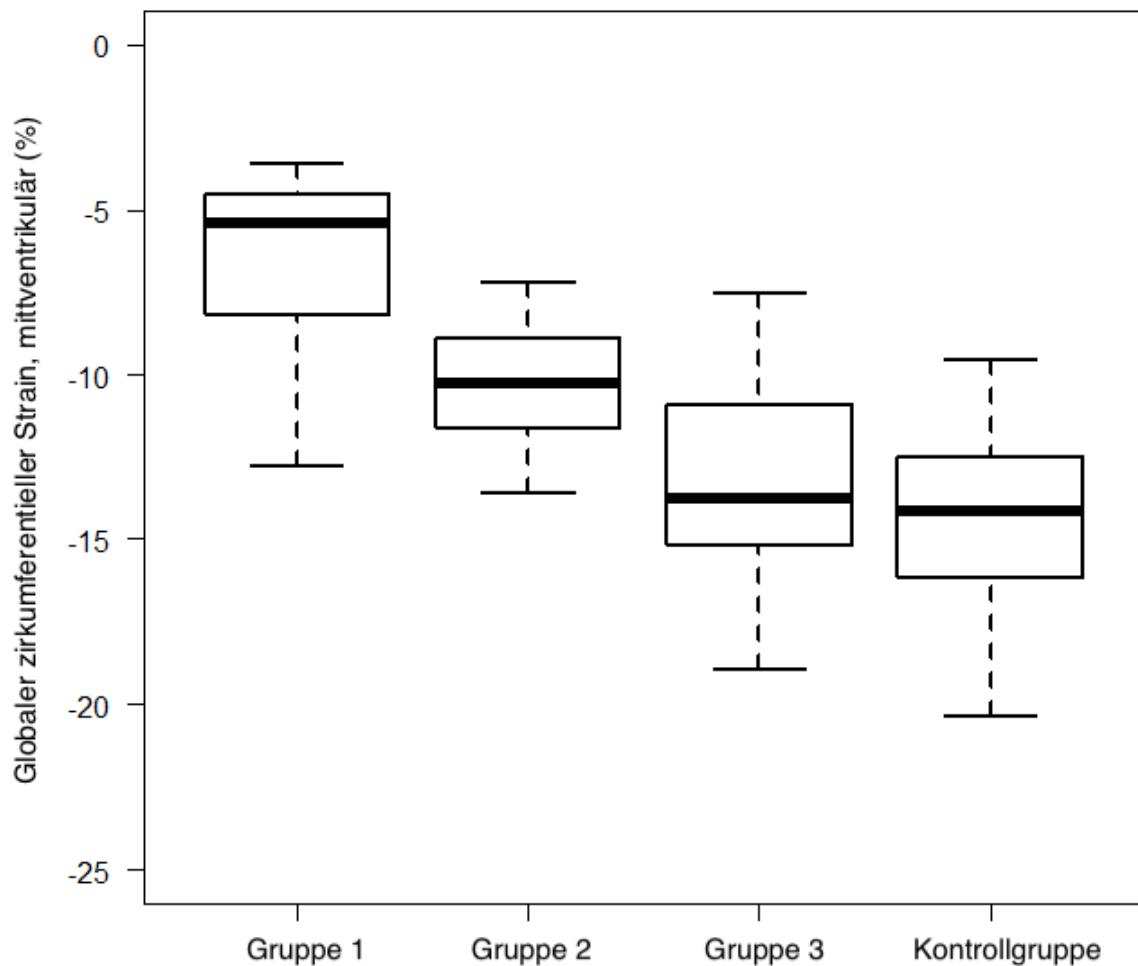
**Abbildung 7.2:** Globale zirkumferentielle Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strainrate, apikal)



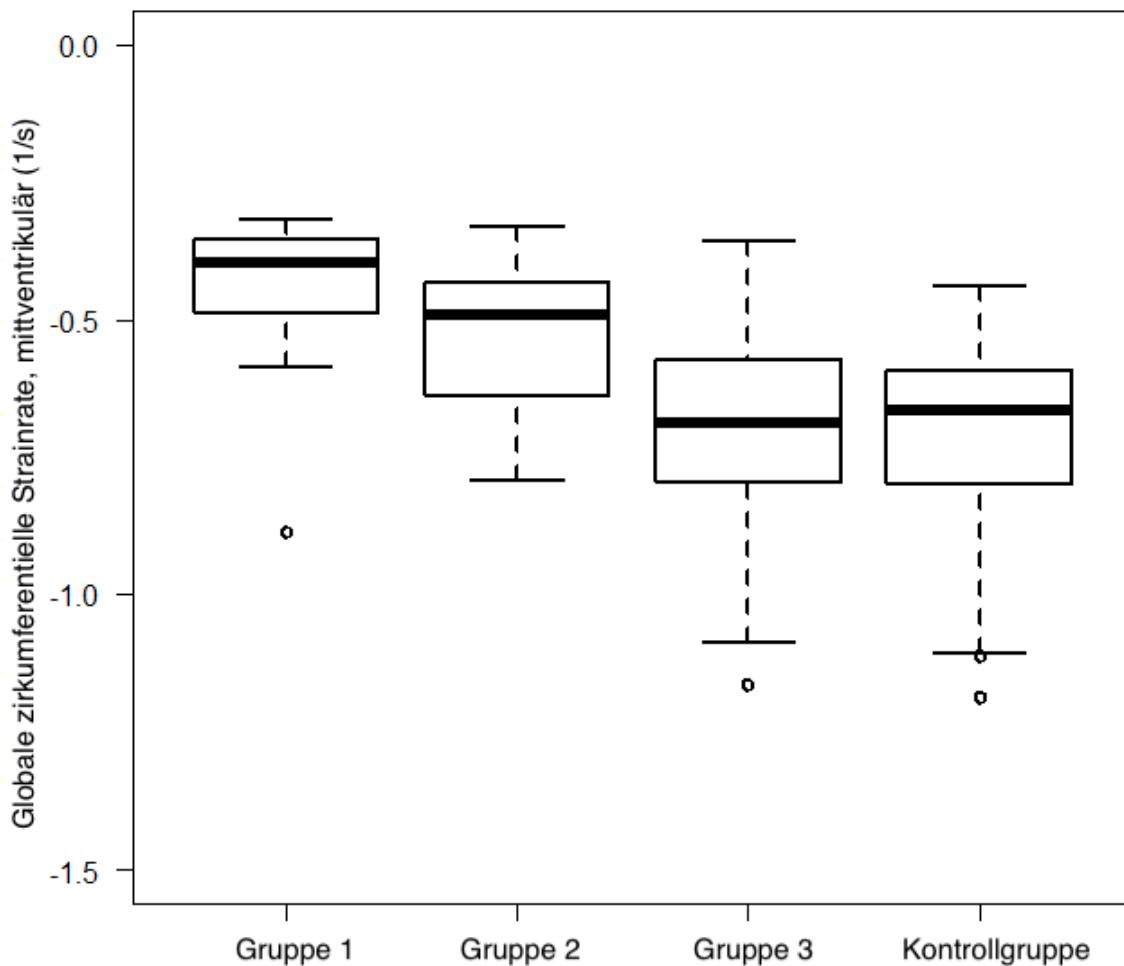
**Abbildung 7.3:** Globale zirkumferentielle Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strain, basal)



**Abbildung 7.4:** Globale zirkumferentielle Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strainrate, basal)



**Abbildung 7.5:** Globale zirkumferentielle Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strain, mittventrikulär)

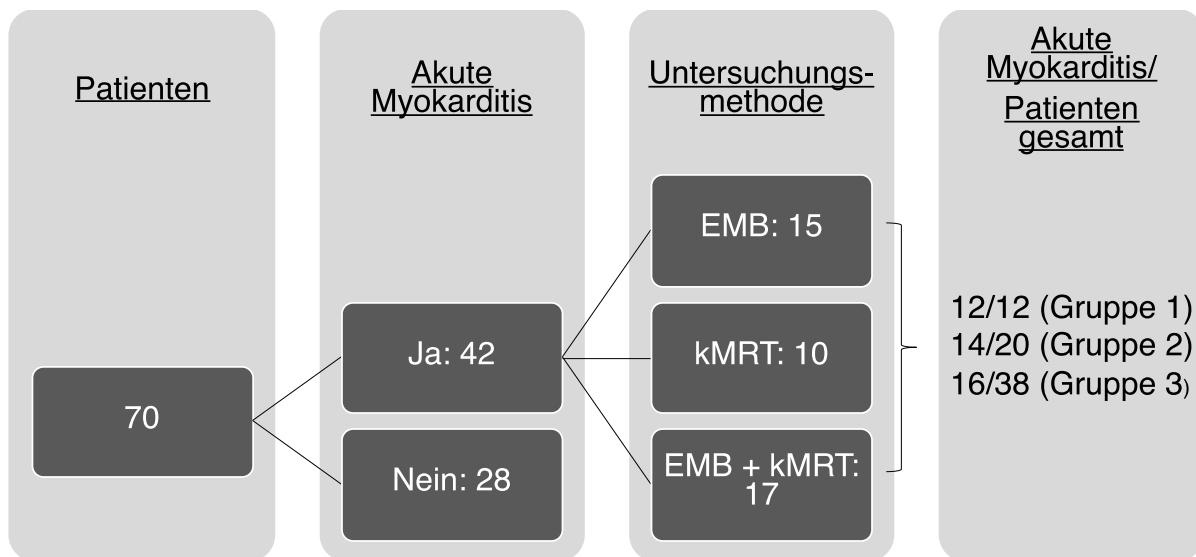


**Abbildung 7.6:** Globale zirkumferentielle Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strainrate, mittventrikulär)

### 3.6 Klinische Genauigkeit segmentaler und globaler myokardialer Deformationsparameter

Bei insgesamt 70 Patienten wurde eine akute Myokarditis vermutet. Diese bestätigte sich bei insgesamt 42 Patienten: Hierbei wurden 15 der Patienten allein aufgrund der Biopsieergebnisse als positiv diagnostiziert, zehn der Patienten ausschließlich aufgrund der kMRT-Ergebnisse (u.a. aufgrund von Unsicherheiten infolge von Färbungsmustern und Gewebequalität in der Biopsie). Die endomyokardiale Biopsie in Kombination mit konventionellen kMRT-Bildgebungsbefunden ergab bei 17 der 42 Patienten ein sicher positives Ergebnis in Bezug auf eine akute Myokarditis.

Die als positiv diagnostizierten Patienten teilten sich auf die Gruppe 1 ( $EF < 40\%$ ) Gruppe 2 ( $EF 40\text{--}55\%$ ) und Gruppe 3 ( $EF \geq 55\%$ ) mit je 12, 14 und 16 Patienten auf.



**Abbildung 8:** Einteilung der akuten Myokarditiden anhand der Untersuchungsmethode.

### 3.7 Segmental

Die diagnostische Leistung der kombinierten segmentalen Deformationsanalyse wurde mit der Kombination von EMB und konventioneller kMRT-Bildgebung verglichen. Hierbei ergab die Strain-Analyse eine Sensitivität von 81%, eine Spezifität von 89,3%, eine Genauigkeit von 84,3%, einen positiv prädiktiven Wert von 91,9% und einen negativ prädiktiven Wert von 75,8%. Für die Strainrate-Analyse ergaben sich folgende Prozentwerte: Eine Sensitivität von 59,5%, eine Spezifität von 85,7%, eine Genauigkeit von 70%, ein positiv prädiktiver Wert (PPW) von 86,2% und ein negativ prädiktiver Wert von 58,5% (Datentabelle 5).

Die segmentale Analyse zur klinischen Genauigkeit schloss Patienten ein, die mit mehr als 13 ( $n_{cut-off} \geq 14$ ) signifikanten Segmentwerten per Definition positiv für eine akute Myokarditis waren.

Die Werte der Umfangsanalyse sind hierbei eine Kombination aus basalen, mittventrikulären und apikalen Segmenten (Datentabelle 5).

Im Rahmen der segmentalen Dehnungsanalyse wurde in der Gruppe 3 bei einem  $n_{cut-off}$  von  $\geq 14$  mit einem positiv prädiktiven Wert von 75% eine akute Myokarditis angenommen. Bei einem  $n_{cut-off}$  von  $\geq 10$  dagegen konnte das Ergebnis mit einem

negativ prädiktiven Wert von 87,5% ausgeschlossen werden und stellt damit ein wesentlich sensibleres Instrument dar (Datentabelle 8).

Mit Werten aus der Strainrate- Analyse wurde in Gruppe 3 bei einem  $n_{cut-off}$  von  $\geq 14$  bei vier von 38 Patienten eine akute Myokarditis mit einem PPW von 57,1% angenommen. Bei einem  $n_{cut-off}$  von  $\geq 10$  konnte eine akute Myokarditis nur mit einem NPW von 57,1% ausgeschlossen werden (Datentabelle 8).

### 3.8 Global

Die diagnostische Genauigkeit war sowohl für die gesamte Kohorte von 70 Patienten als auch allein für die Gruppe 3 mit 16 Patienten bei der Umfangsdehnungsanalyse am größten. So betrug die Genauigkeit in der gesamten Kohorte bei der ZS 80%, bei der ZSR 68,6%, die Ergebnisse können der Datentabelle 5 entnommen werden, die Werte von zirkumferentieller Strain und Strainrate sind eine Kombination von basalen, mittventrikulären und apikalen Messungen (Datentabelle 2).

Die Gruppe 3 hatte bei der zirkumferentiellen Strain eine diagnostische Genauigkeit von 79%, bei der zirkumferentiellen Strainrate von 63,2% (Datentabelle 7).

## 4 Diskussion

Im Folgenden werden nach einer Erläuterung der zum Verständnis notwendigen Grundlagen die Ergebnisse sorgfältig diskutiert werden. Hierzu werden die Daten vorerst zusammengefasst und dann hinsichtlich der globalen und segmentalen Parameter untersucht werden. Anschließend wird auf die klinische Genauigkeit der erhobenen Daten eingegangen.

### 4.1 Grundlagen

Um die Anwendung und damit mögliche Nebenwirkungen von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln zu umgehen (Bussi et al., 2018; Guo et al., 2018), sind Methoden zur nativen quantitativen Beurteilung und Diagnostik von Erkrankungen in der Herzbildgebung von erheblichem Interesse. Der grundlegende Ansatz ist hierbei, dass zwischen physiologischen und pathologischen Arealen in der Herzmuskulatur unterschieden wird (Doerner et al., 2018; Ferreira et al., 2018; Luetkens et al., 2017). Longitudinal angerichtete Fasern bilden die epi- und endokardialen Schichten und schließen damit das aus zirkumferentiellen Fasern zusammengesetzte verbleibende Myokard ein (Greenbaum et al., 1981). Während der Kontraktion des linken Ventrikels wird die Muskelschicht zusammengezogen und durch die Faserrichtung ebenfalls eingedreht, der linke Ventrikel vollzieht eine Längs- und Umfangsverkürzung und hierdurch bedingt eine radiale Verdickung. Das Volumen des linken Ventrikels wird verkleinert und das Schlagvolumen ausgestoßen. Die Diastole geht mit einer Entspannung des Herzmuskel einher: Die Torsion löst sich, der Muskel wird länger und der Umfang größer, die Ventrikelwand verdünnt sich. Der linke Ventrikel, nun mit einem größeren Kavitätenvolumen, kann sich erneut mit Blut füllen (MacIver, 2012). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Herzmuskelkontraktion und -entspannung eine Verformung in drei Richtungen auslöst: Longitudinal, zirkumferentiell und radial. Diese physiologische Beobachtung dient der Grundlage dieses hier untersuchten, neuartigen segmentalen Analyseansatzes für die Diagnose der akuten Myokarditis.

## 4.2 Zusammenfassung der Daten

In dieser Studie wurden auf Grundlage des 17-Segment-Herzmodells globale und segmentale Myokarddeformationsparameter (Strain und Strainrate) bei Patienten mit Verdacht auf eine akute Myokarditis und bei gesunden Probanden analysiert. Um die klinische Genauigkeit dieses Ansatzes zu verifizieren, wurden die Ergebnisse mit einer klinischen Referenz bestehend aus endomyokardialer Biopsie und konventioneller kMR-Bildgebung mit Kontrastmittel verglichen. Es lassen sich folgende wesentliche Ergebnisse der Studie zusammenfassen:

1. Die globale und segmentale zirkumferentielle Analyse (apikal, mittventrikulär und basal) war empfindlicher gegenüber myokardialen Strukturveränderungen als die longitudinale und radiale Analyse.
2. Der segmentale myokardiale Strain und die Strainrate (longitudinal, zirkumferentiell und radial) ermöglicht eine genauere Unterscheidung zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlichen Ejektionsfraktionen und ebenfalls zwischen jeder Patientenuntergruppe und den Probanden als die globale Analyse.
3. In Bezug auf die Referenzdiagnose der akuten Myokarditis war die diagnostische Genauigkeit der kombinierten Segmentanalyse sowohl in der gesamten Kohorte als auch bei den Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion höher als die der globalen Analyse.
4. Die diagnostische Leistung der Analyse des segmentalen Strains war höher als die der segmentalen Strainrate.
5. Je nach Anzahl der beeinträchtigten Myokardsegmente ließ insbesondere bei Patienten mit normaler Ejektionsfraktion eine kombinierte segmentale Strain-Analyse aller myokardialen Deformationsrichtungen eine Folgerung zur Annahme oder zum Ausschluss einer akuten Myokarditis zu.

Die Besonderheit in der vorliegenden Studie ist die Nutzung von standartmäßig durchgeführten CINE-GRE Pulssequenzen ohne die Notwendigkeit zusätzlicher Messungen (Hor et al., 2010). Mittels Post-Processing-Software werden die erhobenen Bilder zur Analyse in Bezug auf 2D-FT genutzt. Soweit bekannt, sind in der Literatur vor dieser Studie keine 2D-FT-Analysen von Myokarddeformationen auf

Grundlage eines 17-Segment-Herzmodells bei Myokarditis-Patienten veröffentlicht worden.

In früheren Studien durchgeführte Techniken sind unter anderem das CMR-Tagging, die Markierung einer lokalen Magnetisierungs-Sättigung und die entsprechende Analyse dieses entstandenen Gittermusters während der Bewegung (Oxenham et al., 2003), eine Dehnungskodierung (SENC; *Strain-Encoded* Magnetresonanzbildgebung), die die Verformung des gewählten Bereiches innerhalb eines Voxels misst (Neizel et al., 2009) oder auch die Nutzung von DENSE-Bildgebung (*Displacement encoding with stimulated echoes*), eine Phasenkontrastmethode in welcher Verschiebungen mittels stimulierter Echos kodiert werden und dadurch myokardiale Bewegungsdaten erhoben werden (Aletras et al., 1999; Mangion et al., 2016).

#### 4.3 Globale Parameter von longitudinaler, radialer und zirkumferentieller Umfangsdeformation

Dass die globalen systolischen maximalen Werte von LS, RS und ZS bei Patienten mit akuter Myokarditis im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant reduziert sind, ergab eine Studie von André et al. (2016). Retrospektiv wurde hier der klinische Wert der Myokarddeformationsanalyse mittels 2D-FT-MRT untersucht und hierfür die Werte von 36 Patienten (86% männlich, Mittelwert 40,5 Jahre, EF  $54,4 \pm 8,3\%$ ) mit einer Probandengruppe mit ebenfalls 36 Freiwilligen verglichen. Neben der Reduktion der maximalen Werte stellten sie eine Korrelation zwischen globalen systolischen maximalen Werten aller Dehnungsrichtungen mit der Ejektionsfraktion fest. In einer daraufhin durchgeführten Subgruppenanalyse wurden 16 Patienten mit erhaltener linksventrikulärer EF ( $\geq 55\%$ ) und 20 Patienten mit eingeschränkter EF ( $<55\%$ ) im Vergleich zu 36 gesunden Probanden gestellt mit dem Ergebnis, dass die Myokarditispatienten selbst mit erhaltener EF eine deutliche Reduktion des globalen LS und RS aufweisen.

Im Vergleich zur Studie von André et al. wurde in der vorliegenden Studie zusätzlich die myokardiale Strainrate bestimmt. Sowohl der Strain als auch die Strainrate war in allen Richtungen bei Patienten mit eingeschränkter EF (EF  $<40\%$  und 40-55%) im Vergleich zu den korrespondierenden Werten der Probandengruppe signifikant reduziert. Während jedoch in der vorliegenden Studie genau wie in der

Vergleichsstudie von André et al. die Ergebnisse über die globale Dehnung mit deren Ergebnissen in Patientengruppen mit reduzierter EF überein stimmten, ist dieses nicht für die Ergebnisse der Patienten mit klinisch regelrechter EF der Fall: Die globalen LS- und RS-Werte von Patienten mit klinisch regelrechter EF lagen im gleichen Bereich wie die der Probandengruppe; nur die globalen apikalen und basalen ZS waren signifikant niedriger als ihre korrespondierenden Werte in der Probandengruppe.

Während sich also in der aktuellen Untersuchung lediglich ein globaler Dehnungsunterschied in zirkumferentieller Richtung darstellen ließ, konnten die von (André et al., 2016b) dargestellten signifikanten globalen Unterschiede des radialen und longitudinalen Strain zwischen Patienten mit erhaltener EF ( $EF \geq 55\%$ ,) und der Probandengruppe im eigenen Patientenkollektiv nicht bestätigt werden. Eine Unterscheidung zwischen Patienten mit erhaltener EF und der Probandengruppe in Bezug auf die globale Strain-Analyse konnte jedoch beispielsweise in einer Studie von (Baeßler et al., 2016) überhaupt nicht festgestellt werden.

André et al. (2016) untersuchten die ZS-Werte von apikalen, mittventrikulären und basalen Schichten hierbei nicht separat, sondern als einen Wert; Weigandt et al. (2015) untersuchte die ZS für die drei Regionen apikal, mittventrikulär und basal, jedoch lediglich bei Myokarditis-Patienten mit einer mittleren EF von 61%. Diese mittlere ZS-Werte sind vergleichbar mit dem Medianwert der dritten Patientengruppe in der vorliegenden Studie mit einer EF von  $\geq 55\%$ .

Unter den Publikationen, die vor der vorliegenden Studie veröffentlicht wurden, haben nur wenige sowohl Strain als auch Strainrate untersucht (Baeßler et al., 2017, 2016; Luetkens et al., 2017). In einer Studie von Luetkens et al. (2017) wurden globale LS/LSR, RS/RSR und ZS/ZSR von Myokarditispatienten betrachtet, die eine linksventrikuläre EF von  $54,5 \pm 11,3\%$  haben, Baeßler et al. (2017) betrachteten globale LS-/LSR- und ZS-/ZSR-Werte von Patienten mit einem Verdacht auf eine Myokarditis und einer EF von  $62 \pm 7\%$ . Für die Durchführung der Strain-Analyse wurden nicht drei unterschiedliche zirkumferentielle Schichten unterschieden, eine Unterscheidung zwischen Patientengruppen mit unterschiedlicher EF erfolgte ebenfalls nicht. Würden die Patientengruppen zwei und drei (EF 40-55 % und EF  $\geq 55\%$ ) in der vorliegenden Studie zusammengeschlossen werden, stünden sie im Konsens mit den Ergebnissen der vorher genannten beiden Studien.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Durchführung der segmentalen Analysen sich von vorherigen Studien unterscheidet und diese insbesondere bei Patienten mit unauffälliger EF ein wichtiger Faktor bei der Myokarditisdiagnostik sein kann.

#### 4.4 Segmentale Parameter von longitudinaler, radialer und zirkumferentieller Umfangsdeformation

Wie von Doerner et al. (2018) empfohlen, wurden sowohl bei den Patienten als auch bei allen Probanden in der vorliegenden Studie verschiedene Segmente in allen Deformationsrichtungen (longitudinal, radial, zirkumferentiell) miteinander verglichen. Ursächlich hierfür ist, dass bei einem inflammatorischen Prozess im Rahmen einer akuten Myokarditis typischerweise nicht alle Bereiche des Myokards gleichmäßig betroffen sind. Weiterhin wurden die zirkumferentiellen Analysen auf apikalen, mittventrikulären und auch basalen Schichten erhoben.

Im Vergleich zu entsprechenden Werten der Probandengruppe, waren die Werte für die LS/LSR, RS/RSR und ZS/ZSR von den Patienten mit einer beeinträchtigten EF (<40% und 40-55%) bei Betrachtung der 17 Segmente der Myokarddeformationsparameter signifikant reduziert. Insbesondere die radiale und zirkumferentielle Analyse boten bei der regionalen Deformationsänderung die höchste Sensitivität. Sogar bei Patienten mit erhaltener EF ( $\geq 55\%$ ) wurden reduzierte RS/RSR- und ZS/ZSR- Werte in basalen und mittventrikulären Segmenten gemessen.

Für eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit mittels konventioneller kMRT könnten genau diese speziellen Parameter (RS/RSR- und ZS/ZSR- Werte in basalen und mittventrikulären Segmenten) frühe Krankheitsveränderungen einer akuten Myokarditis bei Patienten mit einer normalen EF zeigen.

#### 4.5 Klinische Genauigkeit von globalen und segmentalen myokardialen Deformationsparametern

Die klinische Genauigkeit von Strain und Strainrate des linken Ventrikels als diagnostische Möglichkeit bei akuter Myokarditis wurde in einigen vorherigen Studien bereits untersucht (Baeßler et al., 2017, 2015; Doerner et al., 2018; Luetkens et al., 2017). Zum weiteren Fortschritt der Leistungsfähigkeit der kMRT-Bildgebung wurden die Ergebnisse des globalen Strain und der Strainrate des linken Ventrikels bereits mit

den Ergebnissen auf Basis der Lake Louise Kriterien, T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-Kartierung, LGE-Messungen oder auch den Ergebnissen von rechtsventrikulärer und linksatrialer Deformationsanalyse verglichen (Doerner et al., 2018; Luetkens et al., 2017).

Für die Diagnose einer akuten Myokarditis stellte Doerner et al. (2018) die diagnostische Leistung verschiedener kMRT Parameter und globaler Deformationsparameter vor, hierbei wiesen die LLC eine diagnostische Genauigkeit von 70% auf. Unterschiedliche Cut-off-Werte wurden genutzt, um die Deformationsparameter in ihrer gesamten Kohorte (EF <55% und EF ≥ 55%) und in einer Kohorte der Subgruppenanalyse von Patienten mit erhaltener EF (≥ 55%) zu untersuchen. Laut Studienergebnissen soll eine Kombination aus LGE, linksventrikulärem globalen LS und linksatrialer Strainrate einen überlegenen Beitrag zur Diagnose einer akuten Myokarditis erbringen als die ausschließliche Nutzung der LLC oder des LGE. Luetkens et al. hingegen gaben in ihrer Studie (2017) die Genauigkeit der LCC mit 88% an, damit lag die Genauigkeit derer globaler Verformungswerte in allen drei Richtungen (Strain: 61-75%, Strainrate: 51-64%) unter der Genauigkeit der LLC. Eine Verbesserung der LS-Genauigkeit kam durch eine Kombination dieser Daten mit den Ergebnissen der T1- und T2-Karten; es zeigte sich eine Verbesserung der LS-Genauigkeit von 75% auf 93%.

Trotz einer möglichen Verbesserung bei der Leistung der Deformationsanalyse und damit der Diagnosestellung einer akuten Myokarditis durch eine Kombination von unterschiedlichen Parametern, sind diese Ansätze jedoch sehr zeitaufwändig und anspruchsvoll und damit eher ungeeignet für den Einsatz in der täglichen klinischen Routine.

Da die Ergebnisse der vorliegenden Studie den Resultaten Doerners et al. (2018) und Luetkens et al. (2017) ähneln, wurde auf die zeitaufwändige Auswertung zusätzlicher Analysen, beispielsweise linksatrialer oder rechtsventrikulärer Untersuchungen, verzichtet und stattdessen eine segmentale Dehnungsanalyse durchgeführt, die die drei Verformungsrichtungen kombiniert. Zusätzlich wurden die Patienten mit erhaltener EF anhand der segmentalen Deformationsparameter des linken Ventrikels untersucht.

Die Stärke des Kriteriums  $n_{cut-off} \geq 14$  für die nicht kontrastmittelverstärkte Darstellung von akuter Myokarditis bei neun von den 16 Patienten mit bestätigter akuter Myokarditis in dieser Patientengruppe wird durch die hohe Spezifität und den positiv

prädiktiven Wert der kombinierten Dehnungsanalyse gezeigt. Die Ergebnisse der kombinierten segmentalen Dehnung mit einem  $n_{\text{cut-off}} \geq 10$  erlaubten den Ausschluss einer akuten Myokarditis mit einem negativen prädiktiven Wert von 87%.

Sowohl die globalen als auch die segmentalen Strainraten lassen sich gut mit denen vorangegangener Studien vergleichen (Doerner et al., 2018; Luetkens et al., 2017), schneiden aber schlechter ab als die Ergebnisse der Strain-Analysen:

Es stellten sich Differenzen zwischen der Anzahl der beeinträchtigten Segmente bei Patienten bezüglich der Strain-Analyse und der Strainraten-Analyse in den kombinierten Segmentanalysen dar. Anzunehmen ist, dass diese Differenzen eliminiert oder wenigstens reduziert werden können und die diagnostische Leistungsfähigkeit verbessert werden könnte, indem die zeitliche Auflösung der Datensätze (< 35,4 ms oder < 25 Herzrhythmen) erhöht wird.

#### 4.6 Limitationen der Studie

Anhand der Ergebnisse der Probandengruppe wurden die Cut-off-Werte dieser Studie festgelegt. Um eine Referenz mit definierten Grenzwerten für die klinische Routine einzuführen, könnten größere Gruppen von Probanden und Patienten mit akuter Myokarditis und im Verlauf auch weiteren kardialen Erkrankungen (dilatative, hypertrophe oder restriktive Kardiomyopathie) untersucht werden, um eine umfangreichere und aussagekräftigere Segmentanalyse der Deformationsparameter zu schaffen, möglicherweise auch im Rahmen von Multi-Center-Studien.

Ebenfalls notwendig für den Einsatz in der klinischen Routine wäre eine automatisierte Herangehensweise. In der aktuellen Studie wurde die Einteilung des Myokards in 17 Segmente automatisch vollzogen, so konnten die 2D-FT MRT Ergebnisse erfasst werden. Die Analyse dieser Ergebnisse erfolgte dann jedoch halbautomatisch basierend auf speziell entwickelter Analyse-Algorithmen. Eine vollständige Automatisierung der analytischen Schritte der abgeleiteten Verformungsparameter könnte helfen, eine erfolgreiche Anwendung dieser vielversprechenden Methode im klinischen Alltag sicherzustellen.

Obwohl viele Arbeitsschritte automatisch oder halbautomatisch erfolgten, müssen an dieser Stelle anwenderspezifische Unterschiede in der Auswertung der Ergebnisse diskutiert werden. Die Diagnostik mittels MRT wurde von zwei Radiologen

durchgeführt, welche im regelhaften klinischen Alltag ebensolche Fragestellungen nach dem Vorliegen einer Myokarditis beantworten, obwohl in der Studie verblindet und in letztendlicher Konsensusvereinbarung gearbeitet wurde. Obwohl diese Vorgehensweise ein regelhaftes Instrument ist, ergibt sich die Möglichkeit einer Abweichung der Ergebnisse.

Eine weitere Limitation ergibt sich aus den Zeiträumen der erhobenen Daten: Die ersten Bilder wurden im Jahr 2011 akquiriert, die letzten der Studie im Jahr 2018. Dieser große Zeitraum gemeinsam mit den raschen Fortschritten der MRT-Forschung führt zu einer differenten Qualität der Bilder und damit möglicherweise zu Abweichungen der Ergebnisse. Um dennoch eine ausreichend große Patientenkollektiv zu erfassen, wurde der große Zeitraum in Kauf genommen.

Schlussendlich muss noch einmal auf die Geräteauswahl eingegangen werden: Die Untersuchungen wurden an zwei unterschiedlichen, selbstverständlich für die kMRT-Diagnostik zugelassenen Geräten durchgeführt; eine kleine aber in Gesamtzusammenschau vertretbare Unvollkommenheit.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit der klinischen Diagnose einer Myokarditis entsprechend ihrer kMRT-basierten linksventrikulären EF in Gruppen eingeteilt (< 40%, 40-54%, ≥ 55%); eine Kontrollgruppe aus gesunden Probanden wurde entsprechend Alter und Geschlecht den Patientengruppen zugeordnet.

An den jeweiligen Vierkammerblicken sowie an den Kurzachsen-Ansichten der CINE-Pulssequenzen erfolgten dann globale Deformationsanalysen der Herzverformung mittels Erfassung von Strain und Strainraten; hierbei war das 17-Segment-Herzmodell die Grundlage für die Wahl der Segmente. Im Rahmen einer segmentalen Analyse wurde zusätzlich eine Kombination aus allen drei Verformungsrichtungen, longitudinal, radial und zirkumferentiell, verwendet.

Insgesamt war die diagnostische Leistung der globalen und kombinierten segmentalen Strain höher als die der entsprechenden Strainraten.

Eine der wichtigsten Erkenntnisse ist, dass die kMRT-Diagnostik insbesondere bei Myokarditis-Patienten mit unauffälliger EF durch das untersuchte Verfahren profitiert, da hier die segmentale Strain-Analyse funktionelle Inhomogenitäten erkennt, die der konventionellen EF-Analyse verborgen bleiben. Insgesamt weist die segmentale Strain-Analyse mit kombinierten Segmenten eine hohe Genauigkeit (84,3%) auf, eine akute Myokarditis auszuschließen oder eben auch zu diagnostizieren und hat damit das Potential, als nicht kontrastmittelgestütztes Verfahren in der klinischen Routine eingesetzt zu werden. Für die Nutzung in der klinischen Routine erscheint in Zukunft die Integration dieser Technik in einen automatisierten Ablauf sinnvoll, möglicherweise auch im Rahmen von Projekten zur künstlichen Intelligenz.

Wie bereits im Abschnitt *Diskussion* beschrieben, sind noch einige weitere Anpassungen zu erwägen: So könnte die diagnostische Leistungsfähigkeit verbessert werden, indem die zeitliche Auflösung der Datensätze (< 35,4 ms oder > 25 Herzrhythmen) erhöht wird.

Ein bisher unerwähnter, für die klinische Routine jedoch interessanter Aspekt ist, welche Auswirkung die Untersuchung auf Langzeitprognosen haben könnte.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Aletras, A.H., Ding, S., Balaban, R.S., Wen, H., 1999. DENSE: Displacement Encoding with Stimulated Echoes in Cardiac Functional MRI. *J. Magn. Reson.* 137, 247–252. <https://doi.org/10.1006/jmre.1998.1676>
2. Andre, F., Steen, H., Matheis, P., Westkott, M., Breuninger, K., Sander, Y., Kammerer, R., Galuschky, C., Giannitsis, E., Korosoglou, G., Katus, H.A., Buss, S.J., 2015. Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 17, 25. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0123-3>
3. André, F., Stock, F.T., Riffel, J., Giannitsis, E., Steen, H., Scharhag, J., Katus, H.A., Buss, S.J., 2016a. Incremental value of cardiac deformation analysis in acute myocarditis: a cardiovascular magnetic resonance imaging study. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 32, 1093–1101. <https://doi.org/10.1007/s10554-016-0878-0>
4. André, F., Stock, F.T., Riffel, J., Giannitsis, E., Steen, H., Scharhag, J., Katus, H.A., Buss, S.J., 2016b. Incremental value of cardiac deformation analysis in acute myocarditis: a cardiovascular magnetic resonance imaging study. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 32, 1093–1101. <https://doi.org/10.1007/s10554-016-0878-0>
5. Baeßler, B., Schaarschmidt, F., Dick, A., Michels, G., Maintz, D., Bunck, A.C., 2016. Diagnostic implications of magnetic resonance feature tracking derived myocardial strain parameters in acute myocarditis. *Eur. J. Radiol.* 85, 218–227. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.11.023>
6. Baeßler, B., Schaarschmidt, F., Stehning, C., Schnackenburg, B., Maintz, D., Bunck, A.C., 2015. A systematic evaluation of three different cardiac T2-mapping sequences at 1.5 and 3T in healthy volunteers. *Eur. J. Radiol.* 84, 2161–2170. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.08.002>

7. Baeßler, B., Treutlein, M., Schaarschmidt, F., Stehning, C., Schnackenburg, B., Michels, G., Maintz, D., Bunck, A.C., 2017. A novel multiparametric imaging approach to acute myocarditis using T2-mapping and CMR feature tracking. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 19. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0387-x>
8. Basso, C., Calabrese, F., Corrado, D., Thiene, G., 2001. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc. Res.* 50, 290–300.  
[https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00261-9)
9. Bussi, S., Coppo, A., Botteron, C., Fraimbault, V., Fanizzi, A., De Laurentiis, E., Colombo Serra, S., Kirchin, M.A., Tedoldi, F., Maisano, F., 2018. Differences in gadolinium retention after repeated injections of macrocyclic MR contrast agents to rats: Differences in Gd Retention Between cGBCAs. *J. Magn. Reson. Imaging* 47, 746–752. <https://doi.org/10.1002/jmri.25822>
10. Caforio, A.L.P., Brucato, A., Doria, A., Brambilla, G., Angelini, A., Ghirardello, A., Bottaro, S., Tona, F., Betterle, C., Daliento, L., Thiene, G., Iliceto, S., 2010. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart* 96, 779–784.  
<https://doi.org/10.1136/hrt.2009.187138>
11. Caforio, A.L.P., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S.B., Fu, M., Helio, T., Heymans, S., Jahns, R., Klingel, K., Linhart, A., Maisch, B., McKenna, W., Mogensen, J., Pinto, Y.M., Ristic, A., Schultheiss, H.-P., Seggewiss, H., Tavazzi, L., Thiene, G., Yilmaz, A., Charron, P., Elliott, P.M., 2013. 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.* 34, 2636–2648. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht210>
12. Cerqueira, MD, M.D., Weissman, MD, N.J., Dilsizian, MD, V., Jacobs, MD, A.K., Kaul, MD, S., Laskey, MD, W.K., Pennell, MD, D.J., Rumberger, MD, J.A., Ryan, MD, T., Verani, MD†, M.S., 2002. Standardized Myocardial

- Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart.  
Circulation 105, 539–542. <https://doi.org//doi.org/10.1161/hc0402.102975>
13. Cooper, L.T., Berry, G.J., Shabetai, R., 1997. Idiopathic Giant-Cell Myocarditis — Natural History and Treatment. *N. Engl. J. Med.* 336, 1860–1866. <https://doi.org/10.1056/NEJM199706263362603>
14. D'Ambrosio, A., Patti, G., Manzoli, A., Sinagra, G., Di Lenarda, A., Silvestri, F., Di Sciascio, G., 2001. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 85, 499–504. <https://doi.org/10.1136/heart.85.5.499>
15. Dec, G.W., Waldman, H., Southern, J., Fallon, J.T., Hutter, A.M., Palacios, I., 1992. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 20, 85–89. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90141-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90141-9)
16. D'hooge, J., 2000. Regional Strain and Strain Rate Measurements by Cardiac Ultrasound: Principles, Implementation and Limitations. *Eur. J. Echocardiogr.* 1, 154–170. <https://doi.org/10.1053/euje.2000.0031>
17. Doerner, J., Bunck, A.C., Micheisl', G., Maintz, I., Baeßler, B., 2018. Incremental value of cardiovascular magnetic resonance feature tracking derived atrial and ventricular strain parameters in a comprehensive approach for the diagnosis of acute myocarditis. *Eur. J. Radiol.* 104, 120–128. <https://doi.org/doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.05.012>
18. Dudczak, J., Schwameis, M., Pistrutto, A.M., Beitzke, D., Frank, H., Laggner, A.N., Domanovits, H., 2015. Die akute Myoperikarditis als Chamäleon – Fallpräsentation eines jungen Patienten. *J. Für Kardiologie* 22, 264–272.
19. Edvardsen, T., Rosen, B.D., Pan, L., Jerosch-Herold, M., Lai, S., Hundley, W.G., Sinha, S., Kronmal, R.A., Bluemke, D.A., Lima, J.A.C., 2006. Regional diastolic dysfunction in individuals with left ventricular hypertrophy measured by tagged magnetic resonance imaging—The Multi-Ethnic Study of

- Atherosclerosis (MESA). Am. Heart J. 151, 109–114.  
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.018>
20. Ferreira, V.M., Schulz-Menger, J., Holmvang, G., Kramer, C.M., Carbone, I., Sechtem, U., Kindermann, I., Gutberlet, M., Cooper, L.T., Liu, P., Friedrich, M.G., 2018. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation. J. Am. Coll. Cardiol. 72, 3158–3176.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
21. Friedrich, M.G., Marcotte, F., 2013. Cardiac Magnetic Resonance Assessment of Myocarditis. Circ. Cardiovasc. Imaging 6, 833–839.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000416>
22. Friedrich, M.G., Sechtem, U., Schulz-Menger, J., Holmvang, G., Alakija, P., Cooper, L.T., White, J.A., Abdel-Aty, H., Gutberlet, M., Prasad, S., Aletras, A., Laissy, J.-P., Paterson, I., Filipchuk, N.G., Kumar, A., Pauschinger, M., Liu, P., 2009. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. J. Am. Coll. Cardiol. 53, 1475–1487.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>
23. Frustaci, A., 2003. Immunosuppressive Therapy for Active Lymphocytic Myocarditis: Virological and Immunologic Profile of Responders Versus Nonresponders. Circulation 107, 857–863.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000048147.15962.31>
24. Fung, G., Luo, H., Qiu, Y., Yang, D., McManus, B., 2016. Myocarditis. Circ. Res. 118, 496–514. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306573>
25. Gluckman, T.J., Bhave, N.M., Allen, L.A., Chung, E.H., Spatz, E.S., Ammirati, E., Baggish, A.L., Bozkurt, B., Cornwell, W.K., Harmon, K.G., Kim, J.H., Lala, A., Levine, B.D., Martinez, M.W., Onuma, O., Phelan, D., Puntmann, V.O., Rajpal, S., Taub, P.R., Verma, A.K., 2022. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of

- SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play. *J. Am. Coll. Cardiol.* 79, 1717–1756. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.003>
26. Greenbaum, R.A., Ho, S.Y., Gibson, D.G., Becker, A.E., Anderson, R.H., 1981. Left ventricular fibre architecture in man. *Heart* 45, 248–263. <https://doi.org/10.1136/hrt.45.3.248>
27. Grobner, T., 2006. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol. Dial. Transplant.* 21, 1104–1108. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfk062>
28. Guo, B.J., Yang, Z.L., Zhang, L.J., 2018. Gadolinium Deposition in Brain: Current Scientific Evidence and Future Perspectives. *Front. Mol. Neurosci.* 11, 335. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00335>
29. Hahn, J.-M., 2023. Checkliste Innere Medizin, 9., vollständig überarbeitete Auflage. ed, Checklisten der aktuellen Medizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.
30. Hendrix, A., 2003. Magnete, Spins und Resonanzen Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie. Siemens AG Medical Solutions, Erlangen.
31. Hor, K.N., Gottliebson, W.M., Carson, C., Wash, E., Cnota, J., Fleck, R., Wansapura, J., Klimeczek, P., Al-Khalidi, H.R., Chung, E.S., Benson, D.W., Mazur, W., 2010. Comparison of Magnetic Resonance Feature Tracking for Strain Calculation With Harmonic Phase Imaging Analysis. *JACC Cardiovasc. Imaging* 3, 144–151. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.11.006>
32. Kanda, T., Ishii, K., Kawaguchi, H., Kitajima, K., Takenaka, D., 2014. High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Relationship with Increasing Cumulative Dose of a Gadolinium-based Contrast Material. *Radiology* 270, 834–841. <https://doi.org/10.1148/radiol.13131669>

33. Kindermann, I., Barth, C., Mahfoud, F., Ukena, C., Lenski, M., Yilmaz, A., Klingel, K., Kandolf, R., Sechtem, U., Cooper, L.T., Böhm, M., 2012. Update on Myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 59, 779–792.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.074>
34. Kühl, U., Pauschinger, M., Noutsias, M., Seeberg, B., Bock, T., Lassner, D., Poller, W., Kandolf, R., Schultheiss, H.-P., 2005. High Prevalence of Viral Genomes and Multiple Viral Infections in the Myocardium of Adults With “Idiopathic” Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 111, 887–893.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000155616.07901.35>
35. Kühl, U., Schultheiss, H.-P., 2012. Myocarditis. *Dtsch. Aerzteblatt Online* 109, 361–368. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0361>
36. Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F.A., Foster, E., Goldstein, S.A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M.H., Rietzschel, E.R., Rudski, L., Spencer, K.T., Tsang, W., Voigt, J.-U., 2015. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imaging* 16, 233–271.  
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
37. Lapp, H., Krakau, I., 2022. Das Herzkatheterbuch: diagnostische und interventionelle Kathetertechniken, 6., unveränderte Auflage. ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.
38. Lauer, B., Niederau, C., Kühl, U., Schannwell, M., Pauschinger, M., Strauer, B.-E., Schultheiss, H.-P., 1997. Cardiac Troponin T in Patients With Clinically Suspected Myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 30, 1354–1359.  
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00317-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00317-3)
39. Liu, P.P., Mason, J.W., 2001. Advances in the Understanding of Myocarditis. *Circulation* 104, 1076–1082. <https://doi.org/10.1161/hc3401.095198>

40. Lücke, C., Gutberlet, M., 2022. Kardiale MRT bei nichtischämischen Kardiomyopathien. Radiol. 62, 920–932. <https://doi.org/10.1007/s00117-022-01068-6>
41. Luetkens, J., Nähle, C., Dörner, J., 2016. Abklärung, Bildgebung und Differenzialdiagnose bei Myokarditis. Radiol. Up2date 16, 55–73. <https://doi.org/10.1055/s-0042-102041>
42. Luetkens, J.A., Schlesinger-Irsch, U., Kuetting, D.L., Dabir, D., Homsi, R., Doerner, J., Schmeel, F.C., Fimmers, R., Sprinkart, A.M., Naehle, C.P., Schild, H.H., Thomas, D., 2017. Feature-tracking myocardial strain analysis in acute myocarditis: diagnostic value and association with myocardial oedema. Eur. Radiol. 27, 4661–4671. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4854-4>
43. Lurz, P., Luecke, C., Eitel, I., Föhrenbach, F., Frank, C., Grothoff, M., de Waha, S., Rommel, K.-P., Lurz, J.A., Klingel, K., Kandolf, R., Schuler, G., Thiele, H., Gutberlet, M., 2016. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis. J. Am. Coll. Cardiol. 67, 1800–1811. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.013>
44. MacIver, D.H., 2012. The relative impact of circumferential and longitudinal shortening on left ventricular ejection fraction and stroke volume. Exp. Clin. Cardiol. 17, 5–11.
45. Magnani, J.W., Dec, G.W., 2006. Myocarditis: Current Trends in Diagnosis and Treatment. Circulation 113, 876–890. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584532>
46. Mahrholdt, H., Allgäuer, S., 2020. Referenz Intensivmedizin, Referenz. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. <https://doi.org/10.1055/b-006-160290>
47. Mangion, K., Clerfond, G., McComb, C., Carrick, D., Rauhalammi, S.M., McClure, J., Corcoran, D.S., Woodward, R., Orchard, V., Radjenovic, A.,

- Zhong, X., Berry, C., 2016. Myocardial strain in healthy adults across a broad age range as revealed by cardiac magnetic resonance imaging at 1.5 and 3.0T: Associations of myocardial strain with myocardial region, age, and sex: Myocardial Strain in Healthy Adults. *J. Magn. Reson. Imaging* 44, 1197–1205. <https://doi.org/10.1002/jmri.25280>
48. Maron, B.J., Doerer, J.J., Haas, T.S., Tierney, D.M., Mueller, F.O., 2009. Sudden Deaths in Young Competitive Athletes Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980 –2006. *Circulation* 119, 1085–1092. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617>
49. Mewis, C., Balletshofer, B.M. (Eds.), 2006a. Kardiologie compact: alles für Station und Facharztprüfung ; 189 Tabellen, 2., unveränd. Aufl. ed. Thieme, Stuttgart.
50. Mewis, C., Balletshofer, B.M. (Eds.), 2006b. Kardiologie compact: alles für Station und Facharztprüfung ; 189 Tabellen, 2., unveränd. Aufl. ed. Thieme, Stuttgart.
51. Michaely, H.J., Reimer, P., Schönberg, S.O. (Eds.), 2014. Atlas der MR-Angiographie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-10528-9>
52. Neizel, M., Lossnitzer, D., Korosoglou, G., Schäufele, T., Lewien, A., Steen, H., Katus, H.A., Osman, N.F., Giannitsis, E., 2009. Strain-encoded (SENC) magnetic resonance imaging to evaluate regional heterogeneity of myocardial strain in healthy volunteers: Comparison with conventional tagging. *J. Magn. Reson. Imaging* 29, 99–105. <https://doi.org/10.1002/jmri.21612>
53. Nardet, P., Martin, I., Gyarfas, I., Goodwin, J., Thiene, G., Olsen, E., O'Connell, J., Mautner, B., Maisch, B., Bristow, M., McKenna, W., Richardson, P., 1996. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 93, 841–842.

- <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.841>
54. Oxenham, H.C., Young, A.A., Cowan, B.R., Gentles, T.L., Occleshaw, C.J., Fonseca, C.G., Doughty, R.N., Sharpe, N., 2003. Age-Related Changes in Myocardial Relaxation Using Three-Dimensional Tagged Magnetic Resonance Imaging. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 5, 421–430.  
<https://doi.org/10.1081/JCMR-120022258>
55. Pollack, A., Kontorovich, A.R., Fuster, V., Dec, G.W., 2015. Viral myocarditis—diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat. Rev. Cardiol.* 12, 670–680. <https://doi.org/10.1038/nrccardio.2015.108>
56. PONS-Redaktion, n.d. PONS Online-Wörterbuch Griechisch - Deutsch.
57. Punukollu, G., Gowda, R.M., Khan, I.A., Navarro, V.S., Vasavada, B.C., 2007. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. *Int. J. Cardiol.* 115, 279–283.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.03.004>
58. Riessen, R., König, K., 2006. Kardiologie compact: alles für Station und Facharztprüfung ; 189 Tabellen, 2., unveränd. Aufl. ed. Thieme, Stuttgart.
59. Sagar, S., Liu, P.P., Cooper, L.T., 2012. Myocarditis. *The Lancet* 379, 738–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60648-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60648-X)
60. Scatteia, A., Baritussio, A., Bucciarelli-Ducci, C., 2017. Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart Fail. Rev.* 22, 465–476.  
<https://doi.org/10.1007/s10741-017-9621-8>
61. Schultz, J.C., Hilliard, A.A., Jr, L.T.C., Rihal, C.S., 2009. Diagnosis and Treatment of Viral Myocarditis. *Mayo Clin. Proc. Elsevier* 84, 1001–1009.  
<https://doi.org/10.4065/84.11.1001>
62. Shehata, M.L., Cheng, S., Osman, N.F., Bluemke, D.A., Lima, J.A., 2009. Myocardial tissue tagging with cardiovascular magnetic resonance. *J.*

- Cardiovasc. Magn. Reson. 11, 55. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-11-55>
63. Steffel, J., Lüscher, T., 2014. Herz-Kreislauf, Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-55112-3>
64. von Helsinki-Ethische, W.D., 2013. Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Verabschiedet Von Der, 18.
65. Weigand, J.D., Nielsen, J., Sengupta, P., Sanz, J., Srivastava, S., Uppu, S., 2015. Feature tracking derived longitudinal and circumferential myocardial strain abnormalities in clinical myocarditis. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 17, 1–2. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-17-S1-P321>
66. Weishaupt, D., Köchli, V.D., Marincek, B., 2014. Wie funktioniert MRI?, 7. ed. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-41616-3>

## 7 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Ausrichtung von Protonen im Magnetfeld, modifiziert nach Weishaupt et al. (2014, p. 4) .....	16
<b>Abbildung 2:</b> Lake-Louise-Kriterien von 2009, modifiziert nach Friedrich et al. (2009) .....	18
<b>Abbildung 3:</b> Überarbeitete Lake-Louise-Kriterien 2018, modifiziert nach Ferreira et al. (2018) und Lücke und Gutberlet (2022, p. 929 f.) .....	19
<b>Abbildung 4:</b> Segmenteinteilung des Myokards .....	29
<b>Abbildung 5.1:</b> Globale longitudinale Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strain) .....	36
<b>Abbildung 5.2:</b> Globale longitudinale Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strainrate) .....	37
<b>Abbildung 6.1:</b> Globale radiale Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strain) .....	39
<b>Abbildung 6.2:</b> Globale radiale Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strainrate) .....	40
<b>Abbildung 7.1:</b> Globale zirkumferentielle Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strain, apikal) .....	42
<b>Abbildung 7.2:</b> Globale zirkumferentielle Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strainrate, apikal) .....	43
<b>Abbildung 7.3:</b> Globale zirkumferentielle Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strain, basal) .....	44
<b>Abbildung 7.4:</b> Globale zirkumferentielle Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strainrate, basal) .....	45
<b>Abbildung 7.5:</b> Globale zirkumferentielle Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strain, mittventrikulär) .....	46
<b>Abbildung 7.6:</b> Globale zirkumferentielle Myokarddeformationsparameter von Patienten mit unterschiedlicher EF und Probanden (Strainrate, mittventrikulär) .....	47
<b>Abbildung 8:</b> Einteilung der akuten Myokarditiden anhand der Untersuchungsmethode .....	48

## 8 Tabellenverzeichnis

• <b>Tabelle 1:</b> Ätiologie infektiöser und nicht-infektiöser Myokarditiden, modifiziert nach Hahn (2023); Kühl und Schultheiss (2012), Magnani und Dec (2006) und Riessen und König (2006) .....	3
• <b>Tabelle 2:</b> Diagnostische Kriterien bei klinischem Verdacht auf Myokarditis modifiziert nach Caforio et al. (2013) .....	8
• <b>Tabelle 3:</b> Demographische und klinische Merkmale sowie funktionelle Herzdaten der Studienpopulation .....	27
• <b>Tabelle 4:</b> MRT-Protokoll zur Erhebung myokardialer Deformationsparameter, Ödeme und Myokardanomalien .....	28

## 9 Datentabellenverzeichnis (Anhang)

• <b>Datentabelle 1:</b> MRT-Protokoll.....	73
• <b>Datentabelle 2:</b> Diagnostische Leistung der globalen Umfangsdeformationsanalyse .....	75
• <b>Datentabelle 3:</b> Regionale Belastungswerte von Patientengruppen und Probanden .....	78
• <b>Datentabelle 4:</b> Auflistung der regionalen Dehnungswerte der drei Patientengruppen sowie der Probanden.....	81
• <b>Datentabelle 5:</b> Diagnostische Leistung der kombinierten segmentalen Deformationsanalyse im Vergleich zur EMB und kMRT-Bildgebung .....	82
• <b>Datentabelle 6:</b> Diagnostische Leistung der globalen Deformationsanalyse im Vergleich zu EMB und kMRT .....	83
• <b>Datentabelle 7:</b> Diagnostische Leistung der globalen Deformationsanalyse bei Patienten mit erhaltener EF (Gruppe 3) .....	85
• <b>Datentabelle 8:</b> Diagnostische Leistung der segmentalen Deformationsanalyse bei Patienten mit erhaltener EF (Gruppe 3).....	86

## 10 Abkürzungsverzeichnis

ACE	- Angiotensinkonversionsenzym
AT <sub>1</sub>	- Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
DCM	- dilative Kardiomyopathie
DNS	- Desoxyribonukleinsäure
ECV	- extrazelluläre Volumenfraktion
EDV	- enddiastolisches Volumen
EF	- Ejektionsfraktion
EGE	- Early Gadolinium Enhancement
EKG	- Elektrokardiogramm
ESV	- endsystolisches Volumen
FISP	- Fast Imaging with Steady-State Precession
FT	- Feature Tracking
GRE	- Gradientenecho
KHK	- koronare Herzerkrankung
kMRT	- kardiale Magnetresonanztomographie
KOF	- Körperoberfläche
LGE	- Late Gadolinium Enhancement
LLC	- Lake-Louise Criteria (Lake-Louise Kriterien)
LS	- longitudinaler Strain
LSR	- longitudinale Strainrate
LV	- linker Ventrikel
LVEF	- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
MHC-I	- Major Histocompatibility Complex Class I
MR	- Magnetresonanz
MRT	- Magnetresonanztomographie
RNS	- Ribonukleinsäure
ROI	- Region of Interest
RS	- radialer Strain
RSR	- radiale Strainrate
RV	- rechter Ventrikel
SARS-CoV2	- SARS-assoziiertes Coronavirus 2 (SARS, severe acute respiratory syndrome/ schweres akutes Atemwegssyndrom)
SE	- Spinecho
SSFP	- Steady-State Free Precession
SV	- Schlagvolumen
T <sub>1</sub> w	- T <sub>1</sub> -weighted/T <sub>1</sub> -gewichtet
T <sub>2</sub> w	- T <sub>2</sub> -weighted/T <sub>2</sub> -gewichtet
TIRM	- Turbo-Inversion Recovery-Magnitude
TSE	- Turbo-Spinecho
ZS	- zirkumferentieller Strain
ZSR	- zirkumferentielle Strainrate

## 11 Anhang

### 11.1 Datentabellen

MRT-Protokoll zur Erhebung myokardialer Deformationsparameter, Ödeme und Myokardanomalien					
Funktion	Bestimmung der myokardialen/endokardialen Deformationsparameter		Detektion myokardialer Ödeme	EGE: Darstellung von lokaler Inflammation LGE: Darstellung von Nekrosen und Fibrosen	
MRT-Pulssequenz	<u>CINE-Sequenz (SSFP-Sequenz) in Inspiration</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Zweikammerblick</li> <li>•Dreikammerblick</li> <li>•Vierkammerblick</li> <li>•Kurzachsen</li> </ul>		<u>T2-TIRM dark blood</u>	<u>T1w-GRE mit IR</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Early Gadolinium Enhancement<sup>1</sup> (EGE): Kurz- und Langachsen</li> <li>•Late Gadolinium Enhancement<sup>2</sup> (LGE): Kurz- und Langachsen</li> </ul>	
Schnittebene	Vierkammerblick	Kurzachsen		Drei- und Vierkammer-blick	Kurzachsen
TR/TE [ms]	35.9 / 1.2	43.2 / 1.1	578.0 / 52.0	824.8 / 3.24	816.0 / 3.25
Flip-Winkel [°]	60	60	180	25	
Matrixgröße [Pixel]	192 × 192	192 × 192	256 × 256	256 × 256	256 × 256

Voxelgröße [mm <sup>3</sup> ]	1.7 × 1.7 × 6	1.7 × 1.7 × 8	1.3 × 1.3 × 6	1.3 × 1.3 × 8	1.3 × 1.3 × 6
Schichtabstand [mm]	--	2	3	--	3
Schichtzahl	1	9 – 11	5 - 6	1	5-6
Wiederholungen	1	1	1	1	1
Inversionszeit [ms]	--	--	160	--	--
iPAT-Modus (Integrated parallel imaging techniques) [Beschleunigungs-faktor/Bezugslinie]	2 / 26	2 / 24	--	2/58	
Band width (Hz/Px)	930	930	849	140	

<sup>1</sup> Bildaquisition 3 min nach Bolus gadoliniumhaltigen Kontrastmittels (0.15 mmol/kg, Gadovist® 1.0 mmol/ml)

<sup>2</sup> Bildaquisition 12 min nach Bolus gadoliniumhaltigen Kontrastmittels (0.15 mmol/kg, Gadovist® 1.0 mmol/ml)

**Datentabelle 1:** MRT-Protokoll

Diagnostische Leistung der globalen Umfangsdeformationsanalyse im Vergleich zur Kombination von EMB und kMRT					
Variable (%)	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	Positiv prädiktiver Wert	Negativ prädiktiver Wert
<b>Strain</b>					
<b>Apikal</b>	81,0 (65,9 – 91,4)	57,1 (37,2 – 75,5)	71,4 (59,4 – 81,6)	73,9 (64,3 – 81,7)	66,7 (49,8 – 80,1)
<b>Mittventrikulär</b>	78,6 (63,2 – 89,7)	71,4 (51,3 – 86,8)	75,7 (64,0 – 85,2)	80,5 (69,2 – 88,3)	69,0 (54,3 – 80,6)
<b>Basal</b>	95,2 (83,8 – 99,4)	57,1 (37,2 – 75,5)	80,0 (68,7 – 88,6)	76,9 (68,4 – 83,7)	88,9 (66,6 – 97,0)
<b>Alle zirkumferentiellen Regionen</b>	<b>92,9 (80,5 – 98,5)</b>	<b>60,7 (40,6 – 78,5)</b>	<b>80,0 (68,7 – 88,6)</b>	<b>78,0 (69,0 – 85,0)</b>	<b>85,0 (64,7 – 94,6)</b>
<b>Strainrate</b>					
<b>Apikal</b>	64,3 (48,0 – 78,5)	67,9 (47,7 – 84,1)	65,7 (53,4 – 76,7)	75,0 (62,6 – 84,3)	55,9 (44,0 – 67,2)
<b>Mittventrikulär</b>	59,5 (43,3 – 74,4)	67,9 (47,7 – 84,1)	62,9 (50,5 – 74,1)	73,5 (60,6 – 83,4)	52,8 (41,7 – 63,6)
<b>Basal</b>	78,6 (63,2 – 89,7)	71,4 (51,3 – 86,8)	75,7 (64,0 – 85,2)	80,5 (69,2 – 88,3)	69,0 (54,3 – 80,6)
<b>Alle zirkumferentiellen Regionen</b>	<b>66,8 (50,5 – 80,4)</b>	<b>71,4 (51,3 – 86,8)</b>	<b>68,6 (56,4 – 79,2)</b>	<b>77,8 (65,2 – 86,7)</b>	<b>58,8 (46,7 – 69,9)</b>

Hinweis: Die Werte in Klammern sind 95%-Konfidenzintervalle.

**Datentabelle 2:** Diagnostische Leistung der globalen Umfangsdeformationsanalyse

Regionale Belastungswerte											
Myokardiale Segmente	Patienten			Probanden EF ≥ 55%	P-Wert						
	Gruppe 1 n=12 EF < 40%	Gruppe 2 n=20 40 ≤ EF < 55%	Gruppe 3 n=38 EF ≥ 55%		Probanden vs.			Group 1 vs.		Gruppe 2 vs. Gruppe 3	
	Gruppe 1 n=12 EF < 40%	Gruppe 2 n=20 40 ≤ EF < 55%	Gruppe 3 n=38 EF ≥ 55%		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 2	Gruppe 3		
<b>Longitudinaler Strain (%)</b>											
03	-12,2 [-14,6, -6,7]	-12,8 [-17,9, -8,2]	-15,8 [-20,1, -11,2]	-18,2 [-19,9, <b>-13,9</b> ]	<b>0,006</b>	<b>0,03</b>	0,11	0,55	0,13	0,33	
09	-14,0 [-23,2, -7,0]	-21,4 [-25,4, -15,4]	-22,3 [-30,5, -17,6]	-26,3 [-29,8, <b>-23,6</b> ]	<b>0,0002</b>	<b>0,008</b>	0,12	0,11	<b>0,01</b>	0,24	
14	-11,9 [-15,1, -10,2]	-15,3 [-22,8, -10,7]	-20,3 [-25,7, -16,2]	-18,9 [-25,2, <b>-15,2</b> ]	<b>0,01</b>	0,22	0,46	0,33	<b>0,007</b>	0,10	
17	-12,9 [-17,3, -2,8]	-15,3 [-21,8, -10,0]	-22,5 [-27,7, -18,2]	-19,7 [-24,1, <b>-14,0</b> ]	<b>0,002</b>	0,17	0,10	0,16	<b>0,0001</b>	<b>0,02</b>	
16	-13,1 [-18,4, -9,2]	-22,6 [-27,2, -18,4]	-22,8 [-33,7, -19,2]	-22,8 [-35,0, <b>-11,8</b> ]	<b>0,03</b>	0,76	0,27	<b>0,01</b>	<b>0,0004</b>	0,13	
12	-15,0 [-22,4, -11,9]	-25,5 [-33,9, -15,1]	-27,7 [-34,6, -16,7]	-22,6 [-32,8, <b>-16,8</b> ]	<b>0,02</b>	0,77	0,45	0,10	<b>0,005</b>	0,37	
06	-14,0 [-17,5, -7,9]	-23,8 [-32,1, -14,9]	-23,9 [-30,6, -16,6]	-29,0 [-35,1, <b>-21,4</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	0,33	0,05	<b>0,005</b>	<b>0,001</b>	0,76	
Alle Segmente	-13,5 [-14,7, -12,2]	-18,9 [-20,5, -17,2]	-22,4 [-25,2, -20,1]	-22,4 [-23,7, <b>-21,1</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,96	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,001</b>	
<b>Radialer Strain (%)</b>											
03	9,1 [3,5, 20,7]	23,4 [17,0, 37,0]	26,5 [15,1, 38,2]	30,8 [ <b>22,9</b> , 39,5]	<b>&lt;0,0001</b>	0,09	0,09	<b>0,02</b>	<b>0,002</b>	0,86	
09	12,5 [6,7, 16,4]	35,5 [25,8, 47,7]	39,8 [28,6, 56,1]	49,2 [ <b>35,9</b> , 71,5]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,03</b>	<b>0,03</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,68	

<b>14</b>	13,9 [7,6, 23,0]	35,6 [23,7, 50,6]	42,6 [21,7, 58,3]	51,9 [ <b>42,8</b> , 83,6]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,005</b>	<b>0,02</b>	<b>0,005</b>	<b>0,001</b>	0,58
<b>17</b>	34,4 [12,2, 57,2]	27,4 [10,3, 51,0]	39,7 [23,9, 66,6]	57,8 [ <b>35,1</b> , 80,5]	0,05	<b>0,01</b>	0,16	0,89	0,35	0,13
<b>16</b>	27,1 [3,7, 54,7]	35,6 [15,0, 84,9]	35,8 [19,7, 70,1]	62,8 [ <b>41,1</b> , 88,1]	<b>0,008</b>	0,07	<b>0,02</b>	0,36	0,20	0,78
<b>12</b>	31,4 [19,2, 38,5]	36,4 [23,5, 68,8]	48,8 [26,0, 83,9]	52,6 [ <b>32,3</b> , 67,4]	<b>0,006</b>	0,25	0,77	0,24	0,07	0,51
<b>06</b>	20,0 [7,6, 27,8]	43,9 [34,8, 59,4]	62,7 [20,8, 83,0]	50,1 [ <b>37,4</b> , 74,1]	<b>&lt;0,0001</b>	0,19	0,69	<b>0,0004</b>	<b>0,003</b>	0,15
<b>Alle Segmente</b>	21,5 [13,7, 35,9]	39,2 [26,4, 49,9]	46,3 [31,8, 61,8]	54,7 [42,9, 69,2]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,006</b>	0,14	<b>0,008</b>	<b>0,0003</b>	0,23
<b>Zirkumferentieller Strain (%)</b>										
<b>Apikal</b>										
<b>13</b>	-5,6 [-8,8, -3,8]	-8,2 [-17,8, -6,3]	-11,9 [-19,4, -6,6]	-15,2 [-20,4, <b>-9,5</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	0,11	0,32	0,06	<b>0,002</b>	0,33
<b>16</b>	-9,1 [-11,4, -8,2]	-12,8 [-16,0, -9,5]	-16,3 [-23,1, -11,8]	-20,5 [-24,6, <b>-12,9</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,009</b>	0,15	<b>0,007</b>	<b>0,0003</b>	0,14
<b>15</b>	-8,4 [-13,5, -3,1]	-19,6 [-25,6, -13,0]	-22,4 [-30,0, -17,6]	-27,4 [-33,1, <b>-21,7</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,002</b>	0,08	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,08
<b>14</b>	-3,1 [-6,8, -2,0]	-5,5 [-8,2, -2,6]	-9,6 [-12,4, -6,8]	-9,8 [-14,4, <b>-7,3</b> ]	<b>0,0006</b>	<b>0,005</b>	0,51	0,36	<b>0,0004</b>	<b>0,008</b>
<b>Alle Segmente</b>	-6,9 [-9,3, -4,0]	-12,4 [-16,9, -8,4]	-15,9 [-18,3, -12,7]	-18,3 [-21,0, <b>-16,2</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0002</b>	<b>0,02</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,03</b>
<b>Mittventrikulär</b>										
<b>07</b>	-7,5 [-12,9, -6,8]	-10,3 [-13,7, -6,4]	-9,7 [-12,0, -5,5]	-8,4 [-13,8, <b>-5,6</b> ]	0,94	0,40	0,92	0,60	0,99	0,53
<b>12</b>	-6,1 [-9,9, -4,6]	-10,4 [-15,1, -7,0]	-16,2 [-21,2, -10,1]	-18,4 [-21,3, <b>-12,7</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0005</b>	0,35	0,05	<b>0,0003</b>	<b>0,02</b>
<b>11</b>	-9,4 [-11,4, -4,6]	-10,0 [-13,4, -7,3]	-16,7 [-19,3, -14,4]	-16,7 [-20,8, <b>-11,3</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,95	0,17	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>10</b>	-2,7 [-5,9, -1,04]	-9,4 [-14,2, -7,3]	-12,9 [-16,5, -8,5]	-14,3 [-19,0, <b>-10,5</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,02</b>	0,42	<b>0,0008</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,09

<b>09</b>	-5,7 [-11,1, -2,3]	-11,8 [-13,7, -8,6]	-13,1 [-16,5, -11,2]	-16,9 [-21,6, <b>-14,1</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,009</b>	<b>0,0002</b>	0,09
<b>08</b>	-2,9 [-4,4, -1,5]	-6,1 [-8,2, -5,4]	-8,8 [-12,1, -6,8]	-10,0 [-12,5, <b>-5,3</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	0,11	0,79	<b>0,0004</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,02</b>
<b>Alle Segmente</b>	-5,4 [-7,7, -4,7]	-10,3 [-11,3, -9,1]	-13,7 [-15,1, -11,0]	-14,1 [-16,1, <b>-12,5</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,18	<b>0,0002</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Basal</b>										
<b>01</b>	-10,5 [-15,9, -8,6]	-8,5 [-13,5, -7,3]	-12,1 [-17,8, -8,5]	-16,5 [-21,4, <b>-11,3</b> ]	<b>0,04</b>	<b>0,0004</b>	0,08	0,24	0,45	<b>0,04</b>
<b>06</b>	-9,4 [-12,1, -6,4]	-14,3 [-20,5, -10,4]	-17,5 [-23,7, -11,7]	-22,7 [-26,1, <b>-17,2</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0005</b>	<b>0,03</b>	<b>0,04</b>	<b>0,002</b>	0,20
<b>05</b>	-8,2 [-11,1, -5,2]	-11,7 [-13,4, -8,8]	-16,1 [-19,0, -10,7]	-20,4 [-25,0, <b>-15,5</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,01</b>	0,11	<b>0,0005</b>	<b>0,006</b>
<b>04</b>	-4,4 [-6,1, -3,2]	-9,9 [-11,9, -7,0]	-12,2 [-15,9, -9,0]	-13,7 [-17,1, <b>-11,3</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,002</b>	0,15	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,07</b>
<b>03</b>	-5,6 [-8,2, -4,4]	-11,2 [-15,3, -9,0]	-16,3 [-21,6, -10,9]	-19,1 [-21,8, <b>-16,0</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,08	<b>0,008</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,01</b>
<b>02</b>	-4,9 [-6,7, -2,4]	-5,9 [-8,4, -3,8]	-10,3 [-14,9, -5,6]	-9,3 [-13,5, <b>-6,3</b> ]	<b>0,009</b>	<b>0,01</b>	0,77	0,37	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>
<b>Alle Segmente</b>	-6,8 [-9,2, -6,1]	-10,9 [-12,8, -8,9]	-14,1 [-17,7, -12,2]	-16,4 [-19,3, <b>-15,1</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,004</b>	<b>0,01</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0003</b>
Hinweise: Die Daten werden als Median sowie erstes und drittes Quartil angegeben. Erhebung der p-Werte mittels Whitney-U-Test. Fett gedruckt sind Werte des ersten und dritten Quartils, die für die Bestimmung von $n_{critical}$ im Abschnitt Material und Methoden verwendet werden, sowie signifikante p-Werte.										

Datentabelle 3: Regionale Belastungswerte von Patientengruppen und Probanden

Regionale Dehnungswerte											
Myokardiale Segmente	Patienten			Probanden EF ≥ 55%	P-Wert						
	Gruppe 1 n=12 EF < 40%	Gruppe 2 n=20 40 ≤ EF < 55%	Gruppe 3 n=38 EF ≥ 55%		Probanden vs.		Group 1 vs.		Gruppe 2 vs. Gruppe 3		
	Gruppe 1 n=12 EF < 40%	Gruppe 2 n=20 40 ≤ EF < 55%	Gruppe 3 n=38 EF ≥ 55%		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 2	Gruppe 3		
Longitudinale Strainrate (1/s)											
03	-0,98 [-1,19, -0,61]	-0,75 [-0,93, -0,48]	-0,89 [-1,21, -0,62]	-0,80 [-1,01, <b>-0,59</b> ]	0,34	0,31	0,21	0,17	0,96	0,07	
09	-1,00 [-1,34, -0,59]	-0,91 [-1,14, -0,77]	-1,21 [-1,62, -0,91]	-1,22 [-1,41, <b>-1,05</b> ]	0,08	<b>0,001</b>	0,75	0,83	0,13	<b>0,01</b>	
14	-0,81 [-1,29, -0,59]	-0,68 [-1,34, -0,50]	-1,10 [-1,59, -0,85]	-1,07 [-1,18, <b>-0,93</b> ]	0,24	0,15	0,30	0,83	0,06	0,05	
17	-0,71 [-0,94, -0,45]	-0,74 [-0,99, -0,53]	-1,02 [-1,47, -0,77]	-0,99 [-1,23, <b>-0,75</b> ]	0,06	<b>0,04</b>	0,28	0,66	<b>0,04</b>	<b>0,01</b>	
16	-0,82 [-1,10, -0,60]	-1,19 [-1,55, -1,02]	-1,32 [-2,23, -0,98]	-1,42 [-1,91, <b>-0,90</b> ]	<b>0,01</b>	0,45	0,58	<b>0,01</b>	<b>0,006</b>	0,33	
12	-0,89 [-1,21, -0,75]	-1,22 [-1,81, -0,76]	-1,39 [-1,79, -0,98]	-1,18 [-1,70, <b>-0,96</b> ]	<b>0,03</b>	0,77	0,44	0,21	<b>0,02</b>	0,40	
06	-0,66 [-0,99, -0,57]	-1,00 [-1,63, -0,77]	-1,17 [-1,42, -0,92]	-1,40 [-1,70, <b>-0,98</b> ]	<b>0,006</b>	0,17	0,11	0,21	<b>0,01</b>	0,49	
Alle Segmente	-0,81 [-1,07, -0,73]	-1,02 [-1,20, -0,87]	-1,24 [-1,56, -0,95]	-1,16 [-1,30, <b>-1,02</b> ]	<b>0,002</b>	<b>0,02</b>	0,53	0,14	<b>0,003</b>	0,05	
Radiale Strainrate (1/s)											
03	0,86 [0,60, 1,25]	1,01 [0,89, 1,47]	1,36 [0,99, 1,63]	1,21 [ <b>0,92</b> , 1,77]	<b>0,01</b>	0,13	0,79	0,15	<b>0,003</b>	0,09	
09	0,78 [0,54, 1,20]	1,36 [0,88, 1,73]	1,40 [1,09, 1,87]	1,62 [ <b>1,26</b> , 2,07]	<0,0001	<b>0,04</b>	0,09	<b>0,009</b>	<b>0,0003</b>	0,39	

<b>14</b>	1,02 [0,77, 1,44]	1,30 [0,72, 1,81]	1,58 [1,16, 2,05]	1,80 [ <b>1,48</b> , 2,40]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,006</b>	0,05	0,21	0,009	0,21
<b>17</b>	1,62 [1,37, 2,08]	1,17 [0,79, 1,98]	1,63 [1,25, 2,26]	2,14 [ <b>1,63</b> , 2,79]	0,13	<b>0,007</b>	0,05	0,41	0,95	0,12
<b>16</b>	1,50 [0,88, 2,81]	1,66 [0,88, 2,70]	1,39 [0,93, 2,17]	2,04 [ <b>1,43</b> , 2,67]	0,34	0,11	<b>0,01</b>	0,97	0,65	0,83
<b>12</b>	1,33 [0,87, 1,60]	1,67 [1,07, 1,93]	1,80 [1,14, 2,39]	1,82 [ <b>1,33</b> , 2,11]	<b>0,02</b>	0,19	0,89	0,31	<b>0,04</b>	0,29
<b>06</b>	1,10 [0,65, 1,33]	1,62 [1,11, 1,81]	1,92 [1,51, 2,49]	1,87 [ <b>1,44</b> , 2,24]	<b>0,001</b>	0,08	0,46	<b>0,03</b>	<b>0,001</b>	<b>0,02</b>
<b>Alle Segmente</b>	1,22 [0,99, 1,44]	1,35 [1,11, 1,77]	1,71 [1,31, 2,09]	1,86 [1,55, <b>2,19</b> ]	<b>0,0004</b>	<b>0,003</b>	0,19	0,26	<b>0,008</b>	<b>0,08</b>
<b>Zirkumferentielle Strainrate (1/s)</b>										
<b>Apikal</b>										
<b>13</b>	-0,41 [-0,56, -0,24]	-0,49 [-0,89, -0,38]	-0,69 [-1,02, -0,45]	-0,75 [-0,99, <b>-0,61</b> ]	<b>0,0004</b>	0,07	0,64	0,06	<b>0,002</b>	0,16
<b>16</b>	-0,54 [-0,66, -0,42]	-0,66 [-0,84, -0,47]	-0,85 [-1,12, -0,63]	-0,95 [-1,15, <b>-0,61</b> ]	<b>0,0003</b>	<b>0,005</b>	0,54	<b>0,09</b>	<b>0,002</b>	<b>0,03</b>
<b>15</b>	-0,41 [-0,61, -0,36]	-1,10 [-1,22, -0,57]	-1,15 [-1,51, -0,85]	-1,26 [-1,50, <b>-0,94</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,01</b>	0,70	<b>0,007</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,06
<b>14</b>	-0,45 [-0,53, -0,26]	-0,43 [-0,57, -0,30]	-0,49 [-0,81, -0,38]	-0,51 [-0,76, <b>-0,41</b> ]	0,06	0,13	0,84	0,74	0,13	0,27
<b>Alle Segmente</b>	-0,41 [-0,57, -0,39]	-0,70 [-0,90, -0,51]	-0,83 [-1,03, -0,65]	-0,86 [-0,99, <b>-0,74</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,003</b>	0,43	<b>0,005</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,04</b>
<b>Mittventrikulär</b>										
<b>07</b>	-0,57 [-0,77, -0,46]	-0,51 [-0,67, -0,38]	-0,54 [-0,74, -0,40]	-0,50 [-0,75, <b>-0,38</b> ]	0,56	0,80	0,54	0,39	0,87	0,42
<b>12</b>	-0,35 [-0,70, -0,32]	-0,53 [-0,71, -0,40]	-0,83 [-1,12, -0,54]	-0,84 [-1,03, <b>-0,69</b> ]	<b>0,001</b>	<b>0,0006</b>	0,78	0,35	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>

<b>11</b>	-0,45 [-0,50, -0,22]	-0,52 [-0,72, -0,34]	-0,73 [-1,05, -0,57]	-0,71 [-0,91, <b>-0,52</b> ]	<b>0,001</b>	<b>0,009</b>	0,51	0,24	<b>0,001</b>	<b>0,004</b>
<b>10</b>	-0,28 [-0,41, -0,21]	-0,57 [-0,74, -0,39]	-0,64 [-1,01, -0,47]	-0,60 [-0,78, <b>-0,41</b> ]	<b>0,0006</b>	0,53	0,45	<b>0,007</b>	<b>0,0005</b>	0,27
<b>09</b>	-0,36 [-0,43, -0,23]	-0,56 [-0,62, -0,44]	-0,65 [-0,83, -0,54]	-0,75 [-0,93, <b>-0,59</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,001</b>	0,16	<b>0,02</b>	<b>0,0005</b>	<b>0,04</b>
<b>08</b>	-0,30 [-0,42, -0,24]	-0,44 [-0,53, -0,35]	-0,55 [-0,78, -0,45]	-0,51 [-0,74, <b>-0,36</b> ]	<b>0,005</b>	0,14	0,40	<b>0,03</b>	<b>0,0007</b>	<b>0,03</b>
<b>Alle Segmente</b>	-0,40 [-0,48, -0,35]	-0,49 [-0,63, -0,44]	-0,69 [-0,79, -0,58]	-0,66 [-0,78, <b>-0,59</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,001</b>	0,65	<b>0,03</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0005</b>
<b>Basal</b>										
<b>01</b>	-0,62 [-0,83, -0,54]	-0,43 [-0,55, -0,36]	-0,75 [-0,96, -0,50]	-0,73 [-0,98, <b>-0,58</b> ]	0,39	<b>0,0005</b>	0,99	<b>0,01</b>	<b>0,55</b>	<b>0,003</b>
<b>06</b>	-0,56 [-0,64, -0,41]	-0,52 [-0,78, -0,38]	-0,85 [-1,02, -0,62]	-1,00 [-1,17, <b>-0,80</b> ]	<b>0,0002</b>	<b>0,0002</b>	0,13	0,83	<b>0,003</b>	<b>0,007</b>
<b>05</b>	-0,45 [-0,61, -0,36]	-0,46 [-0,63, -0,41]	-0,67 [-1,02, -0,53]	-0,80 [-1,06, <b>-0,60</b> ]	<b>0,0003</b>	<b>0,0001</b>	0,19	0,51	<b>0,005</b>	<b>0,006</b>
<b>04</b>	-0,31 [-0,53, -0,21]	-0,44 [-0,60, -0,32]	-0,59 [-0,76, -0,45]	-0,60 [-0,68, <b>-0,50</b> ]	<b>0,009</b>	<b>0,01</b>	0,76	0,26	<b>0,008</b>	<b>0,02</b>
<b>03</b>	-0,39 [-0,58, -0,27]	-0,51 [-0,65, -0,45]	-0,68 [-0,91, -0,59]	-0,73 [-0,92, <b>-0,60</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0006</b>	0,53	0,22	<b>0,0004</b>	<b>0,01</b>
<b>02</b>	-0,41 [-0,51, -0,23]	-0,39 [-0,47, -0,32]	-0,51 [-0,78, -0,39]	-0,44 [-0,59, <b>-0,33</b> ]	0,28	0,16	0,07	0,92	<b>0,04</b>	<b>0,004</b>
<b>Alle Segmente</b>	-0,48 [-0,54, -0,39]	-0,51 [-0,56, -0,41]	-0,74 [-0,80, -0,57]	-0,73 [-0,84, <b>-0,66</b> ]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,64	0,72	<b>0,0002</b>	<b>&lt;0,0001</b>

**Hinweise:**

Die Daten werden als Median sowie erstes und drittes Quartil angegeben. Erhebung der p-Werte mittels Whitney-U-Test.

Fett gedruckt sind Werte des ersten und dritten Quartils, die für die Bestimmung von  $n_{critical}$  im Abschnitt Material und Methoden verwendet werden, sowie signifikante p-Werte.

**Datentabelle 4:** Auflistung der regionalen Dehnungswerte der drei Patientengruppen sowie der Probanden

Diagnostische Leistung der kombinierten segmentalen Deformationsanalyse					
Variable (%)	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	Positiv prädiktiver Wert	Negativ prädiktiver Wert
<b>Strain</b>					
Longitudinal	69,1 (52,9 – 82,4)	60,7 (40,6 – 78,5)	65,7 (53,4 – 76,7)	72,5 (61,5 – 81,3)	56,7 (43,2 – 69,2)
Radial	81,0 (65,9 – 91,4)	60,7 (40,6 – 78,5)	72,9 (60,9 – 82,8)	75,6 (65,6 – 83,4)	68,0 (51,6 – 80,9)
Zirkumferentiell	81,0 (65,9 – 91,4)	78,6 (59,1 – 91,7)	80,0 (68,7 – 88,6)	85,0 (73,3 – 92,1)	73,3 (58,9 – 84,1)
Alle Deformationsrichtungen	81,0 (65,9 – 91,4)	89,3 (71,8 – 97,7)	84,3 (73,6 – 91,9)	91,9 (79,4 – 97,1)	75,8 (62,3 – 85,5)
<b>Strainrate</b>					
Longitudinal	61,9 (45,6 – 76,4)	67,9 (47,7 – 84,1)	64,3 (51,9 – 75,4)	74,3 (61,6 – 83,9)	54,3 (42,8 – 65,3)
Radial	66,7 (50,5 – 80,4)	60,7 (40,6 – 78,5)	64,3 (51,9 – 75,4)	71,8 (60,5 – 80,9)	54,8 (41,9 – 67,2)
Zirkumferentiell	59,5 (43,3 – 74,4)	78,6 (59,1 – 91,7)	67,1 (54,9 – 77,9)	80,7 (66,3 – 89,8)	56,4 (46,1 – 66,2)
Alle Deformationsrichtungen	59,5 (43,3 – 74,4)	85,7 (67,3 – 96,0)	70,0 (57,9 – 80,4)	86,2 (70,9 – 94,1)	58,5 (48,7 – 67,7)
Hinweise: Werte in den Klammern sind 95%-Konfidenzintervalle.					

**Datentabelle 5:** Diagnostische Leistung der kombinierten segmentalen Deformationsanalyse im Vergleich zur EMB und kMRT-Bildgebung

Diagnostische Leistung der globalen Deformationsanalyse					
Variable (%)	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	Positiv prädiktiver Wert	Negativ prädiktiver Wert
<b>Strain</b>					
Longitudinal	73,8 (58,0 – 86,1)	60,7 (40,6 – 78,5)	68,6 (56,4 – 79,2)	73,8 (63,2 – 82,2)	60,7 (46,2 – 73,6)
Radial	73,8 (58,0 – 86,1)	67,9 (47,7 – 84,1)	71,4 (59,4 – 81,6)	77,5 (66,1 – 85,9)	63,3 (49,5 – 75,3)
Zirkumferentiell	92,9 (80,5 – 98,5)	60,7 (40,6 – 78,5)	80,0 (68,7 – 88,6)	78,0 (69,0 – 85,0)	85,0 (64,7 – 94,6)
<b>Strainrate</b>					
Longitudinal	50,0 (34,2 – 65,8)	75,0 (55,1 – 89,3)	60,0 (47,6 – 71,5)	75,0 (59,6 – 85,9)	50,0 (40,8 – 59,2)
Radial	61,9 (45,6 – 76,4)	60,7 (40,6 – 78,5)	61,4 (49,0 – 72,8)	70,3 (58,5 – 79,9)	51,5 (39,5 – 63,4)
Zirkumferentiell	66,8 (50,5 – 80,4)	71,4 (51,3 – 86,8)	68,6 (56,4 – 79,2)	77,8 (65,2 – 86,7)	58,8 (46,7 – 69,9)
Hinweise: Werte in den Klammern sind 95%-Konfidenzintervalle.					

**Datentabelle 6:** Diagnostische Leistung der globalen Deformationsanalyse im Vergleich zu EMB und kMRT

Diagnostische Leistung der globalen Deformationsanalyse (erhaltene EF)					
Variable (%)	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	Positiv prädiktiver Wert	Negativ prädiktiver Wert
<b>Strain</b>					
Longitudinal	37,5 (15,2 – 64,6)	63,6 (40,7 – 82,8)	52,6 (35,8 – 69,0)	42,9 (24,5 – 63,5)	58,3 (46,1 – 69,6)
Radial	62,5 (35,4 – 84,8)	72,7 (49,8 – 89,3)	68,4 (51,4 – 82,5)	62,5 (43,3 – 78,4)	72,7 (57,4 – 84,1)
Zirkumferentiell	81,3 (54,4 – 96,0)	77,3 (54,6 – 92,2)	79,0 (62,7 – 90,5)	72,2 (53,7 – 85,3)	85,0 (66,6 – 94,2)
Apikal	68,8 (41,3 – 89,0)	59,1 (36,4 – 79,3)	63,2 (46,0 – 78,2)	55,0 (40,1 – 69,0)	72,2 (53,7 – 85,3)
Mittventrikulär	56,3 (29,9 – 80,3)	81,8 (59,7 – 94,8)	71,1 (54,1 – 84,6)	69,2 (45,6 – 85,8)	72,0 (58,8 – 82,3)
Basal	87,5 (61,7 – 98,5)	68,2 (45,1 – 86,1)	76,3 (59,8 – 88,6)	66,7 (51,4 – 79,1)	88,2 (66,5 – 96,6)
<b>Strainrate</b>					
Longitudinal	31,3 (11,0 – 58,7)	72,7 (49,8 – 89,3)	55,3 (38,3 – 71,4)	45,5 (23,5 – 69,3)	59,3 (48,9 – 68,8)
Radial	43,8 (19,8 – 70,1)	63,6 (40,7 – 82,8)	55,3 (38,3 – 71,4)	46,7 (28,6 – 65,7)	60,9 (47,7 – 72,7)
Zirkumferentiell	37,5 (15,2 – 64,6)	81,8 (59,7 – 94,8)	63,2 (46,0 – 78,2)	60,0 (33,6 – 81,7)	64,3 (54,0 – 73,4)
Apikal	37,5 (15,2 – 64,6)	63,6 (40,7 – 82,8)	52,6 (35,8 – 69,0)	42,9 (24,5 – 63,5)	58,3 (46,1 – 69,6)
Mittventrikulär	50,0 (18,7 – 81,3)	60,7 (40,6 – 78,5)	57,9 (40,8 – 73,7)	31,3 (17,4 – 49,6)	77,3 (63,1 – 87,1)
Basal	56,3 (29,9 – 80,3)	81,8 (59,7 – 94,8)	71,1 (54,1 – 84,6)	69,2 (45,6 – 85,8)	72,0 (58,8 – 82,3)

Hinweise:

Werte in den Klammern sind 95%-Konfidenzintervalle.

**Datentabelle 7:** Diagnostische Leistung der globalen Deformationsanalyse bei Patienten mit erhaltener EF (Gruppe 3)

Diagnostische Leistung der segmentalen Deformationsanalyse					
Variable (%)	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	Positiv prädiktiver Wert	Negativ prädiktiver Wert
<b>Strain</b>					
n cut-off ≥ 14	56,3 (29,9 – 80,3)	86,4 (65,1 – 97,1)	73,7 (56,9 – 86,6)	75,0 (49,0 – 90,3)	73,1 (60,3 – 82,9)
n cut-off ≥ 10	87,5 (61,7 – 98,5)	63,6 (40,7 – 82,8)	73,7 (56,9 – 86,6)	63,6 (49,4 – 75,8)	87,5 (64,8 – 96,4)
<b>Strainrate</b>					
n cut-off ≥ 14	25,0 (7,3 – 52,4)	86,4 (65,1 – 97,1)	60,5 (43,4 – 76,0)	57,1 (25,7 – 83,7)	61,3 (53,3 – 68,7)
n cut-off ≥ 10	43,8 (19,8 – 70,1)	54,6 (32,2 – 75,6)	50,0 (33,4 – 66,6)	41,2 (25,4 – 59,0)	57,1 (42,8 – 70,4)
<b>Hinweise:</b> Werte in den Klammern sind 95%-Konfidenzintervalle.					

**Datentabelle 8:** Diagnostische Leistung der segmentalen Deformationsanalyse bei Patienten mit erhaltener EF (Gruppe 3)

## 12 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Olaf Jansen für die Möglichkeit, eine Dissertation in der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, schreiben zu dürfen.

Für die Überlassung des Dissertationsthemas, welches nicht nur mein Interesse für das wissenschaftliche Arbeiten, sondern auch für die klinische Arbeit in der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie geweckt hat, danke ich Herrn Prof. Dr. Marcus Both.

Frau PD Dr. rer. nat. Mona Salehi Ravesch gilt mein ausdrücklicher Dank für die unermüdliche Unterstützung sowie die ausführliche Beantwortung meiner Fragen, die die Betreuung meiner ersten wissenschaftlichen Arbeit mit sich brachte.

Für die klinische Zusammenarbeit bedanke ich mich bei den ärztlichen Kollegen Dr. med. Matthias Eden, Dr. med. Tim-Christian Piesch und Dr. med. Patrick Langguth sowie den medizintechnischen Kollegen und Kolleginnen, die mir insbesondere in meiner Studienzeit häufig mit Rat und Tat sowie aufmunternden Worten und einem Filterkaffee zur Seite standen.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei den untersuchten Patienten und Patientinnen sowie den Probanden und Probandinnen, die sich für die Durchführung dieser Studie zur Verfügung gestellt haben.

Johanna Karolin Lehmann