

Aus dem
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
Abteilung für Kardiologie und Angiologie

**Langzeit Follow-Up bei Patienten mit histologisch
gesicherter Myokarditis: Erhebung von Prognose-
Prädiktoren mittels kardialer Magnetresonanztomographie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Ebadi, Ahmad Nawid**

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Mahrholdt
2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Schlensak

Tag der Disputation: 23.08.2024

Meiner Familie in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Propädeutik der Myokarditis	1
1.1.1 Ätiologie	1
1.1.2 Pathogenese	2
1.1.3 Klinik	3
1.1.4 Diagnostik	4
1.1.5 Therapie	8
1.2 Rolle der Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)	9
1.2.1 Grundlagen der Untersuchungsmodalität	9
1.2.2 Funktionsweise und Abgrenzung zu anderen bildgebenden Verfahren	9
1.2.3 Indikationsstellung und diagnostische Implementation	11
1.3 Exkurs: Bezug zur Zahnmedizin	14
1.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Patientenkollektiv	15
2.2 Durchführung und Auswertung der CMR	15
2.3 Durchführung und Auswertung der endomyokardialen Biopsie (EMB)	17
2.4 Nachweis viraler Genome im Biopsiematerial	17
2.5 Klinisches Follow-Up	18

2.6 Statistische Analyse	19
3 Ergebnisse	21
3.1 Patientenkollektiv.....	21
3.1.1 Klinische Basisdaten	21
3.1.2 Charakterisierung mittels CMR	23
3.2 10-Jahres-Follow-Up	25
3.3 Prädiktoren der Mortalität	26
3.3.1 Identifikation primärer Prädiktoren	26
3.3.2 Identifikation sekundärer Prädiktoren mittels Teilanalyse	40
4 Diskussion	47
4.1 Fragestellung und Ziel der Arbeit	47
4.2 Methoden.....	47
4.2.1 Patientenkollektiv	47
4.2.2 Durchführung und Auswertung der CMR	47
4.2.3 Durchführung und Auswertung der EMB.....	48
4.2.4 Nachweis viraler Genome im Biopsiematerial.....	48
4.2.5 Klinisches Follow-Up	48
4.3 Ergebnisse.....	48
4.3.1 Patientenkollektiv	48
4.3.1.1 Klinische Basisdaten	48
4.3.1.2 Charakterisierung mittels CMR	49
4.3.2 10-Jahres-Follow-Up	49
4.3.3 Prädiktoren der Mortalität	50
4.3.3.1 Identifikation primärer Prädiktoren	50
4.3.3.2 Identifikation sekundärer Prädiktoren mittels Teilanalysen	51

4.4 Limitationen der Arbeit.....	52
5 Zusammenfassung.....	55
5.1 Schlussfolgerung	55
5.2 Perspektiven.....	55
5.2.1 Implikationen für die Patientenversorgung	55
5.2.2 Ausblick auf zukünftige Forschungsprojekte	55
6 Literaturverzeichnis	XII
7 Erklärung zum Eigenanteil	XVI
8 Publikationsverzeichnis.....	XVII
8.1 Originalarbeit.....	XVII
9 Danksagung	XVIII

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen der Myokarditis nach Stierle.	2
Tabelle 2: Patientencharakteristika.	21
Tabelle 3: Parameter der CMR.....	24
Tabelle 4: Prädiktoren für die Gesamtmortalität.	27
Tabelle 5: Prädiktoren für die kardiale Mortalität.	29
Tabelle 6: Prädiktoren für den plötzlichen Herztod (SCD).....	31
Tabelle 7: Cox Regressionsanalyse: Gesamtmortalität –LGE positive Patienten vs. LGE negative Patienten.	34
Tabelle 8: Cox Regressionsanalyse: Kardiale Mortalität–LGE positive Patienten vs. LGE negative Patienten.	34
Tabelle 9: Cox Regressionsanalyse: Plötzlicher Herztod (SCD)–LGE positive Patienten vs. LGE negative Patienten.....	35
Tabelle 10: Prädiktoren für die Gesamtmortalität bei LGE-positiven Patienten.	40
Tabelle 11: Prädiktoren für die kardiale Mortalität bei LGE-positiven Patienten.	41
Tabelle 12: Prädiktoren für den plötzlichen Herztod bei LGE-positiven Patienten.	43
Tabelle 13: Cox Regressionsanalyse für die Gesamtmortalität –Ausschließlich LGE positive Patienten.	45
Tabelle 14: Cox Regressionsanalyse für die kardiale Mortalität–Ausschließlich LGE positive Patienten.	45
Tabelle 15: Cox Regressionsanalyse für den plötzlichen Herztod (SCD)–Ausschließlich LGE positive Patienten.	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese mit üblichen Symptomen	3
Abbildung 2: Herzmuskulatur im Längsschnitt.	5
Abbildung 3: Herzmuskulatur im Querschnitt	6
Abbildung 4: Akute lymphozytäre Myokarditis mit fokalem Zellinfiltrat und Myozytolysen.....	6
Abbildung 5: Chronische Myokarditis.	7
Abbildung 6: Makroskopische Übersicht.	7
Abbildung 7: Mechanismus des myokardialen Enhancement nach Mahrholdt (2008).	10
Abbildung 8: Mögliches diagnostisches Verfahren der CMR und EMB bei Verdacht auf Myokarditis. Modifiziert nach Biesbroek et al. (2015).....	13
Abbildung 9: 1,5 T Magnetom Siemens Sonata, © Siemens Healthcare GmbH, 2019.....	16
Abbildung 10: 10 Jahres-Follow-Up..	26
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Gesamtmortalität.	36
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für den Herztod.	36
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für den Plötzlichen Herztod....	37
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Gesamtmortalität nach Vorhandensein von LGE- und LVEF-Patienten.....	38
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für den Herztod nach Vorhandensein von LGE- und LVEF-Patienten.....	38
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für den Plötzlichen Herztod nach Vorhandensein von LGE- und LVEF-Patienten.....	39
Abbildung 17: Patientenbeispiel mit septalem LGE.....	46

Abkürzungsverzeichnis

ACS:	Akutes Koronarsyndrom
BMI:	Body-Mass-Index
BNP:	Brain Natriuretic Peptide
BSA:	Körperoberfläche
KHK:	Koronare Herzkrankheit
CMR:	Kardiale Magnetresonanztomographie
EBV:	Epstein-Barr-Virus
EMB:	Endomyokardiale Biopsie
HF:	Herzinsuffizienz
HHV6:	Humanes Herpes Virus 6
HR:	Hazard Ratio
ICD:	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IQR:	Interquartilsabstand
KI:	Konfidenzintervall
LGE:	Late-Gadolinium-Enhancement
LV:	Linker Ventrikel
LVEDV:	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV:	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MACE:	Major adverse cardiovascular events
NT-proBNP:	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
NYHA:	New York Heart Association
PVB19:	Parvovirus B19
SCD:	Plötzlicher Herztod

SD: Standardabweichung

1 Einleitung

1.1 Propädeutik der Myokarditis

Der Begriff Myokarditis leitet sich aus dem Griechischen ab. So setzt er sich zusammen aus den Worten „myos“, der Muskel, „kardia“, das Herz und „itis“, die Entzündung. Diese Sammelbezeichnung für verschiedene entzündliche Erkrankungen des Herzmuskels wurde Anfang des 19. Jahrhunderts von dem französischen Mediziner Jean-Nicolas Corvisart in seinem Werk „Essai sur les maladies et les lésions organiques du cœur et des gros vaisseaux“ erstmalig beschrieben. (Corvisart, 1811)

1.1.1 Ätiologie

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird als Myokarditis die entzündliche Erkrankung des Herzmuskels definiert (Richardson, 1995). Sie zeichnet sich unter anderem durch ein breites Spektrum an potenziell ursächlichen pathogenen Mikroorganismen aus. So können Viren, Bakterien, Pilze, Protozoen oder Rickettsien eine Myokarditis auslösen. Den Viren kommt in diesem Kontext die höchste Relevanz zu. Insbesondere das Humane Herpesvirus 6, das Epstein-Barr-Virus und das Parvovirus B19 lassen sich gehäuft als Ursache einer Myokarditis nachweisen. (Sagar, 2012)

Ätiologisch betrachtet gibt es darüber hinaus auch eine nicht-infektiöse Form der Myokarditis. Diese lässt sich weiter in eine autoimmune und eine toxische Subgruppe unterteilen. Zu der autoimmunen Gruppe gehört die Riesenzell-Myokarditis, aber auch Myokarditiden im Rahmen von Systemischem Lupus Erythematodes, Granulomatose mit Polyangiitis, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis sowie die Sarkoidose. Die toxische Gruppe beinhaltet Myokarditiden, die iatrogen durch Medikamente oder durch Substanzen wie zum Beispiel Ethanol oder Metalle verursacht wird. (Pinger, 2011)

Die nachfolgende Tabelle 1 dient einer übersichtlichen Darstellung der potenziellen Ursachen der Myokarditis.

Tabelle 1: Ursachen der Myokarditis nach Stierle 2017.

Ursachen	Beispiele
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Viren: Coxsackie, Zytomegalie, HIV, EBV, HSV, Parvovirus B19, Masern, Mumps, Röteln, Varicella Zoster, Tollwut • Bakterien: Diphtherie, Meningokokken, Haemophilus, Mykoplasmen, Pneumokokken, Salmonellen, Rickettsien, Spirochäten • Protozoen: Trypanosoma cruzi, Toxoplasmen • Parasiten: Ascaris, Echinokokken, Taenia solium, Trichinen, Schistosomen
Immunvermittelt	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie: viele Medikamente (Antibiotika, Antiphlogistika, Diuretika) • Autoimmunität: Sarkoidose, SLE, Sklerodermie, Chagas- Krankheit, chron. entzündliche Darmerkrankungen, Vaskulitiden • Transplantatabstoßung
Intoxikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmaka: Alkohol, Chemotherapeutika, 5-Fluorouracil, Lithium, Katecholamine, Kokain, Cyclophosphamid, • Physikalische Noxen: Strahlung, Hyperthermie, Elektroschock • Metalle: Kupfer, Eisen, Blei, Arsen
Andere	<ul style="list-style-type: none"> • CO, Insektenstich, Schlangenbiss, Skorpionstich, Spinnenbiss

1.1.2 Pathogenese

Pathogenetisch können drei Phasen der Myokarditis identifiziert werden: Ausgegangen wird in der ersten Phase von einem infektiösen oder nicht infektiösen Entzündungsauslöser (siehe Kapitel 1.1.1 Ätiologie). Darauf folgt in der zweiten Phase eine Immunaktivierung. In der dritten Phase werden CD4-positive T-Helferzellen aktiviert, welche ihrerseits eine Proliferation von spezifischen B-Zellen initiieren. Es folgen lokale Entzündungen, Myozytolysen und die Produktion von Antikörpern, die anschließend zu den verschiedenen

Symptomen wie Brustschmerz, Herzinsuffizienz oder Rhythmusstörungen führen können (siehe Kapitel 1.1.3 Klinik). (Magnani, 2006)

In Abbildung 1 ist die Pathogenese mit den üblichen Symptomen dargestellt.

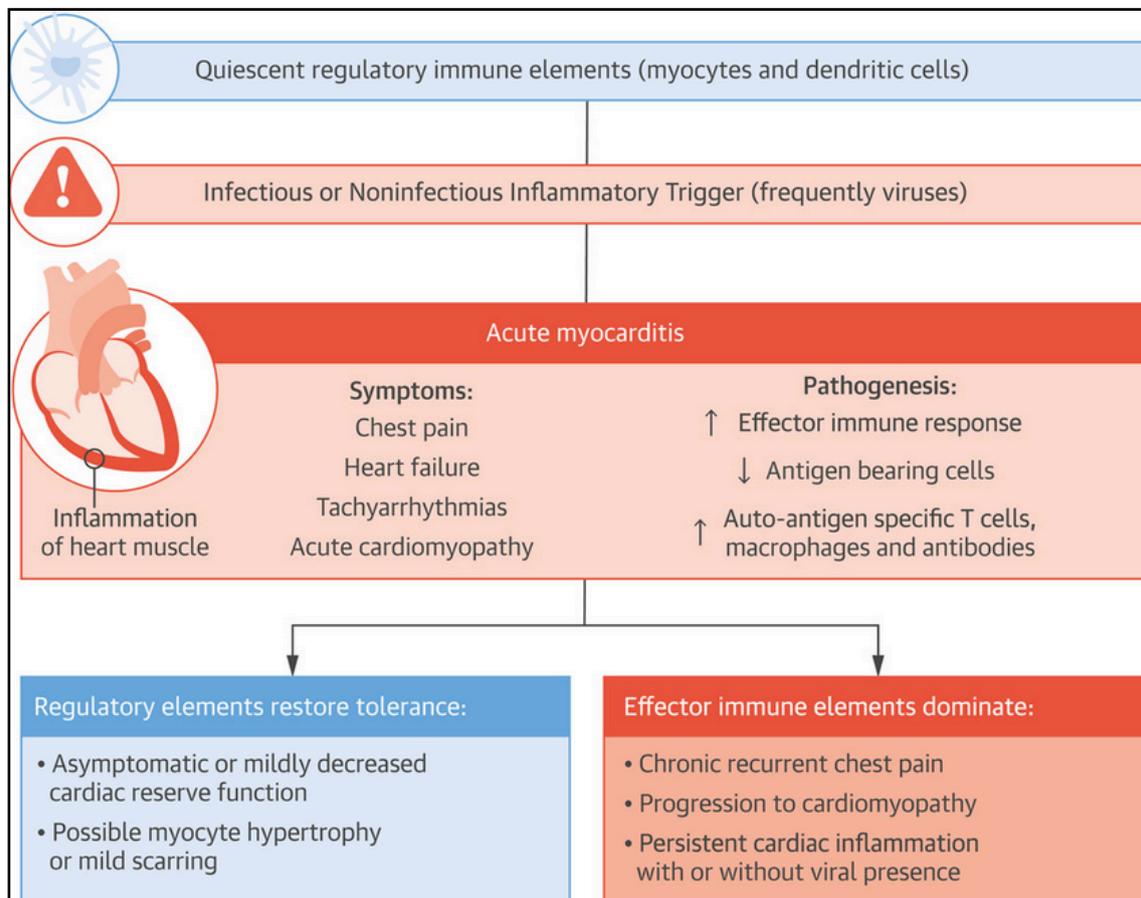


Abbildung 1: Pathogenese mit üblichen Symptomen. Entnommen aus Heymans et al. (2016).

1.1.3 Klinik

Der Krankheitsverlauf der Myokarditis ist außerordentlich heterogen, da es kein klassisches Leitsymptom gibt. Dies erschwert dem behandelnden Arzt häufig die entsprechende Diagnostik, da hierfür eine Reihe von wichtigen Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden muss. So besteht beispielsweise eine enge Assoziation zum akuten Koronarsyndrom, welche sowohl die Klinik als auch das Elektrokardiogramm (EKG) und das Troponin betreffen kann.

Bei den meisten Patienten verläuft eine Myokarditis klinisch eher milde. Es treten jedoch auch akute Fälle auf, die lebensgefährlich verlaufen können. Im Rahmen

einer gründlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung sollten daher Aspekte wie Brustschmerz, Schwächegefühl, Fieber, Atemnot und Palpitationen sowie vermehrte Ermüdbarkeit abgefragt werden. Hierbei lassen sich teilweise wichtige Hinweise auf zuvor stattgehabte virale Infektionen des respiratorischen oder gastrointestinalen Traktes erheben.

1.1.4 Diagnostik

Nach der Anamnese und körperlichen Untersuchung sollten zeitnah weitere Laboruntersuchungen folgen. Dabei stehen Herzenzyme im Vordergrund. Marker wie Troponin I, Creatinkinase und Creatinkinase-MB werden bei Verdacht auf eine subakute kardiale Ischämie oder einen manifesten Myokardinfarkt standardmäßig mitbestimmt. Studien haben in Bezug auf laborchemische Untersuchungen bei Myokarditis gezeigt, dass erhöhte Troponin I Werte bei einer akuten Myokarditis häufiger auftreten als erhöhte Creatininkinase-MB Werte. (Hamm, 2011)

Entzündungsmarker wie das C-reaktive Protein und die Leukozytenzahl spielen ebenfalls eine Rolle. Eine Erhöhung beider Werte reicht jedoch aufgrund mangelnder Spezifität nicht aus, um die Diagnose eindeutig stellen zu können. (Elamm, 2012)

Das Elektrokardiogramm (EKG) gehört bei V.a. Myokarditis zur Basisdiagnostik. Vielfach lassen sich unspezifische Formen von Herzrhythmusstörungen und Erregungsrückbildungsstörungen inklusive ST-Strecken- und T-Wellen-Veränderungen sowie intraventrikuläre Reizleitungsstörungen feststellen. (Cooper, 2009)

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) gehört ebenfalls zur Basisdiagnostik bei Patienten mit Verdacht auf eine Myokarditis. Hierdurch erhält man einen raschen Überblick über die Größe der Herzhöhlen sowie die Ejektionsfraktion und ggfs. einen Nachweis für einen Perikarderguss. Weder EKG noch Echo zeichnen sich allerdings durch eine hohe Sensitivität noch eine hohe Spezifität in der Diagnostik einer Myokarditis aus. (Steffel, 2011)

Eine definitive Diagnosestellung erfordert das invasive Verfahren der Endomyokardbiopsie (EMB). Dieses geht mit Gefahren wie einer möglichen Ventrikelperforation einher. (Klingel, 2004; Mahrholdt, 2016)

In einer Vergleichsstudie lag die mittlere Komplikationsrate bei der linksventrikulären EMB bei 0,33 %, während die rechtsventrikuläre EMB eine mittlere Komplikationsrate von 0,45 % aufwies (Chimenti, 2013). Zusätzlich ist die Aussagekraft der EMB teilweise durch den sogenannten „sampling error“ limitiert, so dass vor allem der positive prädiktive Wert des abnormalen EMB Befunds zur Sicherung der Diagnose, nicht aber der negative prädiktive Wert des unauffälligen EMB Befundes zum Ausschluss einer Myokarditis in der klinischen Routine hilfreich ist.

Die möglichen histologischen Erscheinungsbilder sind in Abbildung 2, Abbildung 3, Abbildung 4 und Abbildung 5 dargestellt. In pathologischen Obduktionen ist makroskopisch eine akute Dilatation der Ventrikel mit gelblichbraunem, abgeblasstem Myokard zu beobachten, wie es in Abbildung 6 dargestellt wird.

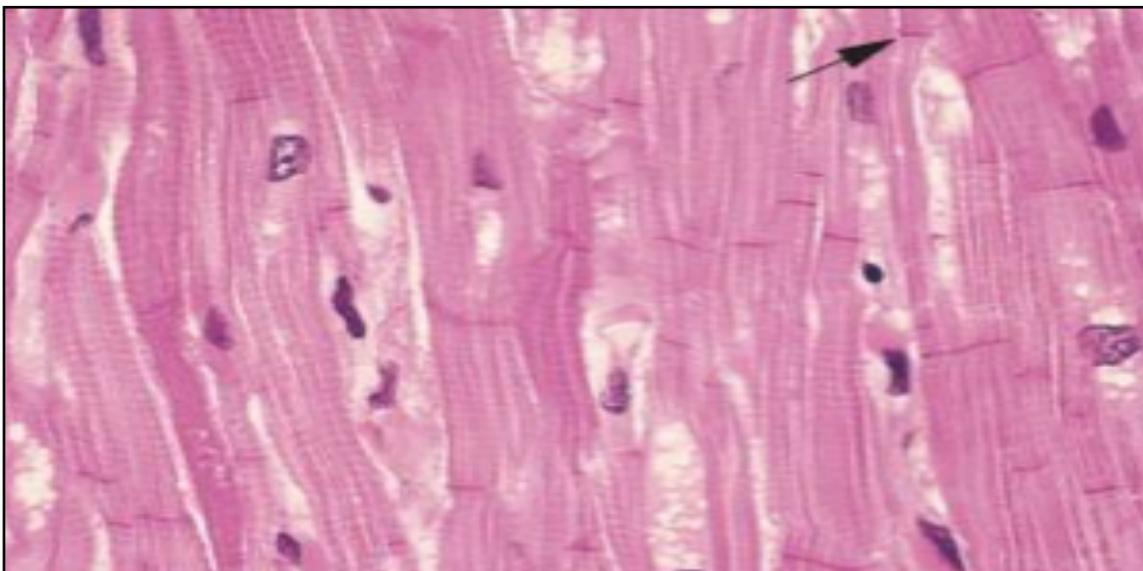


Abbildung 2: Herzmuskulatur im Längsschnitt. Pfeile: Glanzstreifen, Pfeilspitzen: Zellkern. Färbung: H. E.. Vergr. 300fach. Entnommen aus Welsch, Lehrbuch Histologie, 5. Auflage (2018) © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München

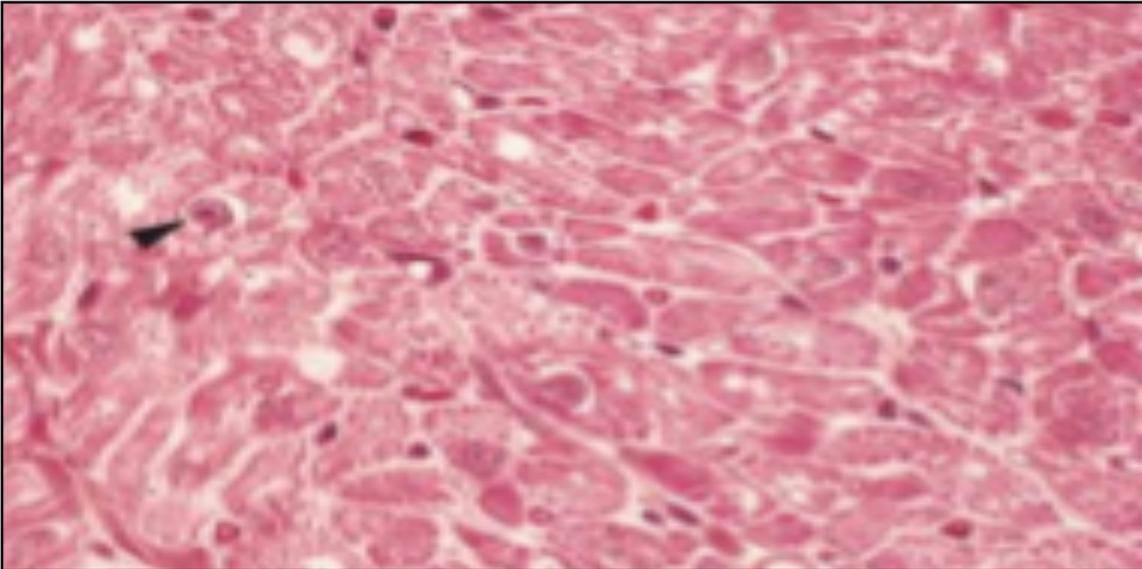


Abbildung 3: Herzmuskulatur im Querschnitt (300-fach vergrößert).

Entnommen aus Welsch, Lehrbuch Histologie, 5. Auflage (2018) © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München

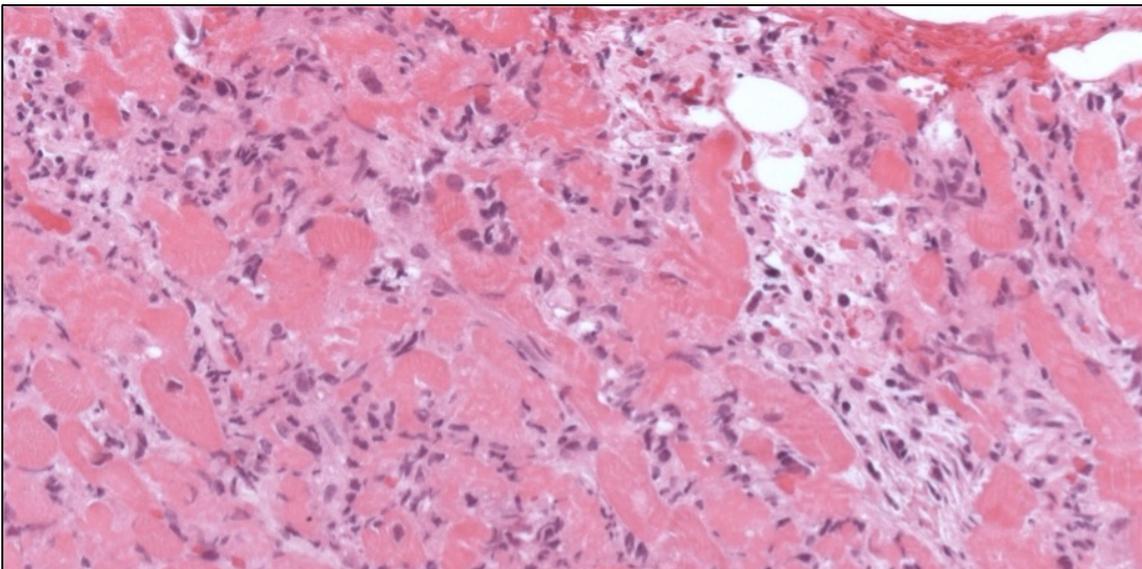


Abbildung 4: Akute lymphozytäre Myokarditis mit fokalem Zellinfiltrat und Myozytolyse.

(HE Färbung, x200 Vergrößerung). Mit freundlicher Genehmigung der Universität Tübingen (Prof. Klingel).

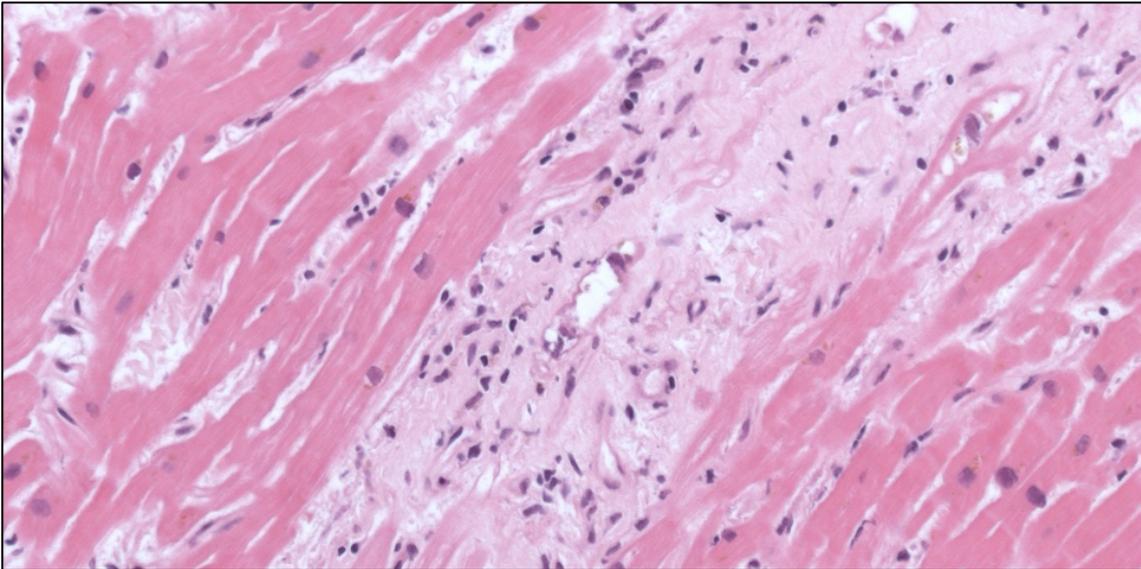


Abbildung 5: Chronische Myokarditis.

(HE Färbung, x200 Vergrößerung). Mit freundlicher Genehmigung der Universität Tübingen (Prof. Klingel).

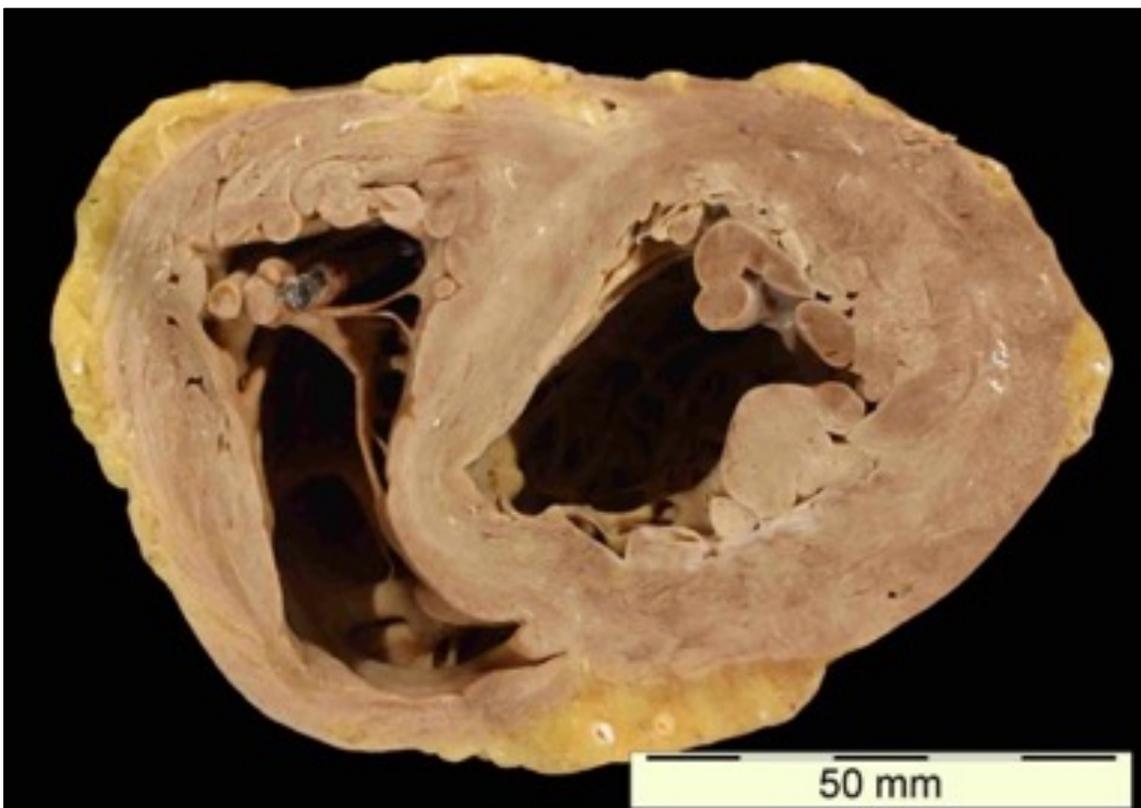


Abbildung 6: Makroskopische Übersicht. Entnommen aus Rudiger et al. (2005)

Aus der oben genannten Kernproblematik der unspezifischen klinischen Zeichen, dem Mangel an aussagekräftigen, nicht-invasiven Diagnostikmöglichkeiten und

der hohen Invasivität des Goldstandards hat sich in der jüngsten Vergangenheit zunehmend ein alternatives, nicht-invasives Verfahren zur myokardialen Gewebecharakterisierung etabliert: die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR). Dieses Verfahren im Kontext der Myokarditis steht im Fokus der vorliegenden Arbeit.

1.1.5 Therapie

Ebenso schwierig wie die Sicherung der Diagnose einer Myokarditis stellt sich auch ihre Therapie dar. Der Grund dafür ist, dass zu diesem Thema bisher nahezu keine Langzeitstudien existieren. Es wird, je nach Ausprägungsgrad der Myokarditis, eine entsprechende Herzinsuffizienztherapie sowie eine körperliche Schonung als Basistherapie empfohlen. (Hamm, 2011)

Einzelnen Studien zufolge könnte angenommen werden, dass eine immunsuppressive Therapie bei chronisch-entzündlicher, nicht-viral-bedingter Kardiomyopathie wirksam ist. Allerdings ist die Datenlage dahingehend nicht eindeutig und der Einsatz von Immunsuppressiva ist in der Fachwelt höchst umstritten. Es sollten in Zukunft randomisierte, kontrollierte Studien sowie Übersichtsarbeiten und Metaanalysen erstellt bzw. durchgeführt werden, um die Wirksamkeit von Immunsuppressiva bei der Myokarditis-Therapie eindeutig bestätigen oder widerlegen zu können.

Bei Vorliegen von Herzrhythmusstörungen kommen Antiarrhythmika bis hin zu Defibrillatoren beziehungsweise Herzschrittmachern zum Einsatz. Eine vorübergehend angelegte Weste bei Vorliegen von malignen Herzrhythmusstörungen ist in der Akutphase eine Alternative, wenn eine Besserung zu vermuten ist. Ist das Herz bereits so geschwächt, dass keine alternative Therapie mehr erfolgversprechend ist, sollte als letzte Möglichkeit eine Herztransplantation in Betracht gezogen werden. (Luckner, 2013)

1.2 Rolle der Kardialen Magnetresonanztomographie (CMR)

1.2.1 Grundlagen der Untersuchungsmodalität

Die Magnetresonanztomographie (MRT) gehört zu den nicht-invasiven bildgebenden Verfahren der diagnostischen Radiologie. Sie ermöglicht die Darstellung von Anatomie, Funktion sowie myokardialer Gewebecharakterisierung. (Friedrich, Sechtem et al., 2009)

Ein weiteres differenzierendes Merkmal ist, dass bei diesem Verfahren keine ionisierenden Strahlen zum Einsatz kommen, anders als beispielsweise bei der Computertomographie (CT). (Schwenzer, 2008)

Dies macht diese Methode auch für jüngere Patienten sowie für etwaige Verlaufskontrollen interessant.

1.2.2 Funktionsweise und Abgrenzung zu anderen bildgebenden Verfahren

Mittlerweile ist die CMR ein etabliertes nicht-invasives Verfahren bei Patienten mit vermuteter Myokarditis.

Für die Gewebecharakterisierung kommen unterschiedliche Mapping-Techniken und das intravenös verabreichte Kontrastmittel Gadolinium zum Einsatz. Es entstehen im Gewebe unterschiedliche Signalintensitäten bei entsprechender Wichtung. So ist bei einer akuten Myokarditis beispielsweise in T1-gewichteten Aufnahmen ein Signalanstieg zu erkennen. Entzündliche Ödeme können auch ohne Kontrastmittel in T2-gewichteten Aufnahmen detektiert werden. Sowohl in T1, als auch in T2-gewichteten Aufnahmen können sich jedoch unter Umständen auch Artefakte darstellen, welche die Sicherung der Diagnose erschweren würden. Daher ist der Nutzen beider Mapping Verfahren in der Diagnostik der Myokarditis noch umstritten. (Mahrholdt, 2016)

Laut aktuellen Veröffentlichungen sind die Mapping Verfahren mittlerweile durchaus etabliert. Neben den LGE- und T2-gewichteten Bildgebungsverfahren wächst die Bedeutung des Mappings bei der Diagnose von Myokarditis. (Eichhorn, 2022)

Ein wichtiges diagnostisches Tool der CMR ist die so genannte „späte Signalanhebung“ oder „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE). Konkret stellt sich

das LGE nach etwa zehn bis 15 Minuten als hyperintenser Bereich mit vermehrter Kontrastmittelanreicherung dar. Auf diese Weise lassen sich Narben im Myokard bei akuter und chronischer Myokarditis diagnostizieren. Daher sollte das LGE Bestandteil jeder CMR-Untersuchung bei Verdacht auf Myokarditis sein. Gehäuft lassen sich im Bereich der Lateralwand der linken Herzkammer epikardiale fleckförmige Kontrastmittelanreicherungen feststellen. (Mahrholdt, 2016) Gesunde Bereiche reichern hingegen kein Kontrastmittel an und kommen isointens (pechschwarz) zur Darstellung: Während der LGE-Aufnahme ist es möglich, die Inversionszeit so zu bestimmen, dass das gesunde Myokard genullt wird. Daher die pechschwarze Darstellung.

Der Grund, weshalb im entzündeten Bereich vermehrt Kontrastmittel vorzufinden ist, ist das gesteigerte extravasale Volumen sowie die verzögerte Auswaschung des Kontrastmittels im krankhaften Gewebe.

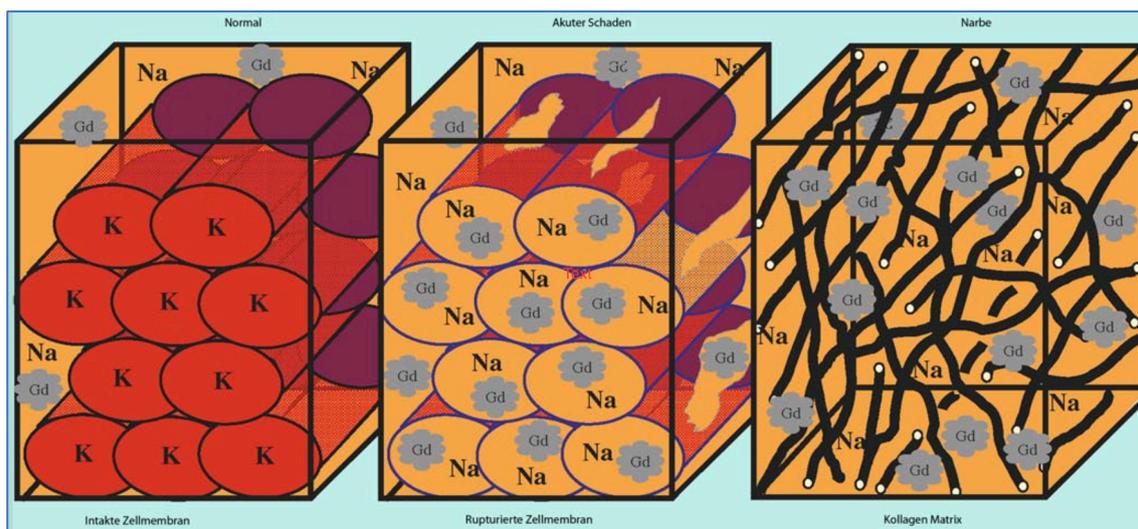


Abbildung 7: Mechanismus des myokardialen Enhancement nach Mahrholdt (2008).

Die in Abbildung 7 dargestellte Grafik beschreibt die Mechanismen des myokardialen Enhancement beim physiologischen Myokard (linkes Bild), bei der myokardialen Schädigung, (mittleres Bild) und bei vernarbtem Gewebe (rechtes Bild). Der zugrundeliegende Mechanismus basiert auf zwei Faktoren: Einerseits sind Gadoliniumchelate extrazelluläre Kontrastmittel, die inert sind und die Membranen der gesunden Myozyten nicht durchdringen können. Darüber hinaus sind die Myozyten im normalen Myokard dichter gepackt. Somit bildet der

intrazelluläre Myozytenraum die Mehrheit des Volumens (etwa 85 %). Daraus folgt, dass das Verteilungsvolumen von Gadolinium im physiologischen Myokard klein (siehe Abbildung 7) und die Gesamtzahl der Gadoliniummoleküle daher gering ist. Im Falle einer myokardialen Schädigung kommt es zum Einriss der Myozytenmembran, wodurch Gadolinium in den intrazellulären Raum diffundieren kann und dort länger verbleibt. Dies wiederum führt zu einer erhöhten Gadoliniumkonzentration. Im Rahmen der chronischen Schädigung werden die Myozyten durch kollagene Narben ersetzt. In dieser Situation wird der Interstitialraum erweitert, was ebenfalls zu einer erhöhten Gadoliniumkonzentration führt. (Mahrholdt et al., 2005)

Es besteht somit ein direkter Zusammenhang zwischen den LGE-positiven Bereichen und Myokardnekrosen sowie -fibrosen (Childs, 2011).

Diese Erkenntnis macht man sich im Rahmen der Diagnostik zunutze. Jüngste Studien von Gräni und Aquaro legen nahe, dass Patienten mit Verdacht auf Myokarditis nicht nur durch das reine Vorhandensein von LGE, sondern auch durch dessen Lokalisation, das Muster, das Ausmaß und die Verteilung in der Wand weiter stratifiziert werden können. Ein LGE im intramuralen Septum zeigte hierbei die stärkste Assoziation mit schweren unerwünschten kardialen Ereignissen (MACE) wie Tod jedweder Ursache, Herztransplantation oder ventrikuläre Arrhythmie. Aquaro et al. wiesen außerdem nach, dass Patienten mit anteroseptalem LGE eine schlechtere Prognose aufweisen als Patienten mit LGE an anderen Lokalisationen wie beispielsweise der inferolateralen Wand. Beide Studien haben gemeinsam, dass kombinierte Endpunkte wie schwere kardiale Ereignisse gewählt wurden, dass die Nachbeobachtungszeit weniger als fünf Jahre betrug und, dass eine Minderheit der Patienten eine EMB erhalten hatte (Gräni, 2017; Aquaro, 2017)

1.2.3 Indikationsstellung und diagnostische Implementation

In Abbildung 8 wird eine Übersicht zur Indikationsstellung der CMR und einer EMB nach Biesbrook et al. aus dem Jahre 2015 dargestellt. Demnach ist nach einem elektrokardiografischen sowie laborchemischen Ausschluss eines akuten Koronarsyndroms die CMR die diagnostische Methode der ersten Wahl.

Außerdem kann dieses Verfahren bei einem asymptomatischen oder symptomatischen Verlauf nach Diagnosestellung einer Myokarditis als Verlaufskontrolle durchgeführt werden.

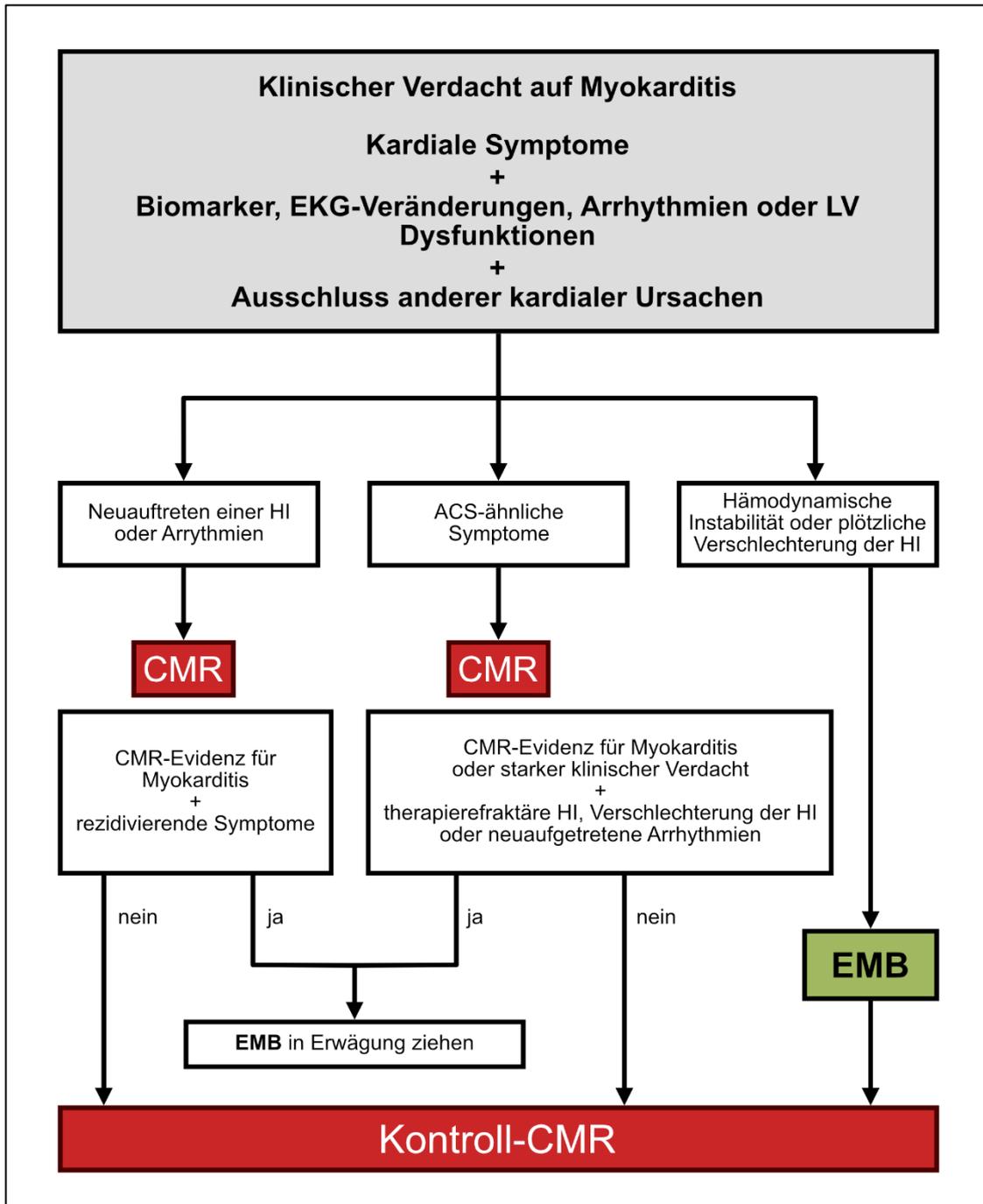


Abbildung 8: Mögliches diagnostisches Verfahren der CMR und EMB bei Verdacht auf Myokarditis.
Modifiziert nach Biesbroek et al. (2015).

In Bezug auf die Chronologie der Verfahren bei kombiniertem Einsatz muss geraten werden, die CMR bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis möglichst vor einer EMB durchzuführen. So kann verhindert werden, dass durch den iatrogenen Eingriff einer Myokardbiopsie und einer damit einhergehenden möglichen Verletzung des Herzmuskels die anschließende CMR verfälscht wird.

Ein weiterer ausschlaggebender Grund, weshalb die CMR vor der Biopsie durchgeführt werden sollte, ist die Umgehung des bereits in 1.1.4 genannten „sampling errors“. So verlaufen Entzündungen im Myokard meist nicht generalisiert, sondern eher fokal. Daher besteht grundsätzlich die Gefahr, dass bei der Biopsie betroffene Areale nicht erfasst werden. Durch Signalanreicherungen in der zuvor durchgeführten Bildgebung können bereits verdächtige Areale identifiziert werden. So wird der „sampling error“ niedrig gehalten und die Sensitivität der Biopsie erhöht. (Mahrholdt, 2008)

1.3 Exkurs: Bezug zur Zahnmedizin

Es ist seit längerem bekannt, dass das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit der Zahngesundheit korreliert (Sanz, 2020).

Die genauen Mechanismen dieses Zusammenhangs sind nicht vollständig bekannt, jedoch scheint Inflammation eine relevante Rolle zu spielen. So zeigte eine Studie von Akamatsu et al. aus dem Jahre 2011 einen klaren Zusammenhang zwischen einer experimentellen Bakteriämie des Parodontitiserregers *Porphyromonas gingivalis* und dem Auftreten einer Myokarditis oder eines Myokardinfarktes im Mausmodell. (Akatsami, 2011)

1.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die vorliegende Studie untersucht erstmalig den prognostischen Wert der kardialen Magnetresonanztomographie bei Patienten in einem > 10-Jahres-Follow-up-Zeitraum mit Biopsie-gesicherter viraler Myokarditis.

Das Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob mittels CMR in Verbindung mit LGE eine prognostische Aussage (einschließlich Ort, Muster, Ausmaß und Verteilung) über den klinischen Verlauf einer Myokarditis getroffen werden kann. Darüber hinaus sollen weiterführende Aussagen hinsichtlich der Mortalität der Myokarditis getroffen werden können. Folgende Fragen werden dabei durch diese Arbeit untersucht: Wie hoch ist die 10-Jahres-Mortalität von Patienten mit Biopsie-gesicherter Myokarditis? Wie häufig ist die 10-Jahres-Mortalität auf kardiale Ursachen zurückzuführen? Welche Parameter haben einen Einfluss auf die 10-Jahres-Mortalität?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie wurden 203 konsekutive Patienten mit gesicherter Myokarditis in das Follow-Up aufgenommen. Dabei mussten die Patienten die folgenden drei Kriterien erfüllen:

1. Gesicherte Diagnose einer viralen Myokarditis durch Nachweis einer myokardialen Entzündung sowie eines viralen Genoms in der Myokardbiopsie
2. Invasiver Ausschluss einer relevanten KHK, definiert als die Abwesenheit von Stenosen > 50 %
3. Durchführung einer CMR innerhalb von fünf Tagen nach der ersten Vorstellung des Patienten

Patienten mit vorbestehenden Herzklappenerkrankungen sowie Kontraindikationen für eine CMR wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Kohorte dieser Studie war Teil einer zuvor durchgeführten Studie (Grün, 2012), in der ebenfalls Patienten mit Biopsie-gesicherter viraler Myokarditis die Gesamt- sowie die kardiale Mortalität und deren relevante Prädiktoren untersucht wurden. Das Follow-Up in der vorliegenden Studie wurde zwischen April 2017 und Juli 2018 durchgeführt.

Die Studie entspricht der Deklaration von Helsinki. Die Ethikkommission der Universität Tübingen (123/2017BO2) hat das Forschungsprotokoll genehmigt.

2.2 Durchführung und Auswertung der CMR

Die elektrokardiographische CMR-Bildgebung wurde in Atemmittellage mit einer 1,5 Tesla Magnetom Siemens Sonata (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland, vgl. Abbildung 9) gemäß den Empfehlungen der Society of Cardiovascular Magnetic Resonance / European Cardiovascular Magnetic Resonance durchgeführt. (Kramer, 2020)

Sowohl Cine- als auch LGE-Kurzachsen-CMR-Bilder wurden alle 10 mm (Schichtdicke 6 mm) von der Basis bis zum Apex erstellt. Das Cine-CMR wurde mithilfe von Steady-State Free Precession (SSFP) Sequenzen durchgeführt. (Grün, 2012)

Die LGE-Bilder wurden ca. 10 Minuten nach der Kontrastmittelgabe aufgenommen. Die Kontrastdosis (Gadodiamid oder Gadopentetat-Dimeglumin) betrug 0,15 mmol/kg.



Abbildung 9: 1,5 T Magnetom Siemens Sonata, © Siemens Healthcare GmbH, 2019.

Die CMR Aufnahmen wurden anschließend ausgewertet. Auf den Schichtbildern wurden die endokardialen und epikardialen Grenzen manuell eingezeichnet, um die Fläche des Kammerlumens und des Myokards zu berechnen. Es handelte sich dabei um Schnitte senkrecht zur Herzlängsachse. Volumen und Ejektionsfraktion (EF) wurden durch Summierung von epikardialen und endokardialen Konturen bestimmt. Die linksventrikuläre Masse wurde berechnet,

indem das endokardiale vom epikardialen Volumen bei der Enddiastole subtrahiert und mit $1,05 \text{ g/cm}^3$ multipliziert wurde. (Grün, 2012)

Für die Nachbearbeitung und Quantifizierung der Aufnahmen mit Kontrastmittel, wurde eine spezielle Software (Mass, Medis, Niederlande) verwendet.

Das LGE wurde auf einer Bildintensitätsstufe als größer gleich zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert des gesunden Myokards definiert. Die Ergebnisse wurden als Prozentsatz der myokardialen linksventrikulären Masse ausgedrückt. Das LGE wurde zudem durch seine Lokalisation (anterior, inferior, septal, lateral; 17-Segment-Modell), seine Verteilung (linear, fokal, diffus) und sein Muster (epikardial, intramural) klassifiziert.

Alle Aufnahmen wurden von zwei erfahrenen Untersuchern analysiert.

2.3 Durchführung und Auswertung der endomyokardialen Biopsie (EMB)

Bei allen Patienten wurden endomyokardiale Biopsien durchgeführt. Mindestens fünf Proben wurden entnommen, hierbei überwiegend aus der linken und rechten Herzkammer und anschließend nach Masson Trichrom sowie Giemsa gefärbt und lichtmikroskopisch untersucht. Für die Immunhistologie wurden Gewebeschnitte nach der Avidin-Biotin-Immunoperoxidase-Methode (Vectastain Elite Kit, Vector, Burlingame, Kalifornien) unter Verwendung von monoklonalen Antikörpern gegen die Zielstrukturen CD3 (Novocastra Laboratories, Newcastle, Großbritannien), CD68 (Makrophagen, DAKO, Hamburg, Deutschland) und humanes Leukozytenantigen-DR (DAKO) behandelt. Der Nachweis von mehr als 14 infiltrierenden Leukozyten/mm², also CD3-positive T-Lymphozyten oder CD68+-positive Makrophagen in Gegenwart von Myozytenschäden oder einer Fibrose sowie eine erhöhte Expression von humanen Leukozyten-Antigenen Klasse II in antigenpräsentierenden Immunzellen und Endothel, wurde zur Stellung der Diagnose einer Myokarditis verwendet. (Grün, 2012)

2.4 Nachweis viraler Genome im Biopsiematerial

Aus den bioptischen Proben wurden zunächst mit Hilfe der Proteinase-K-Verdauung Desoxyribonukleinsäure und Ribonukleinsäure extrahiert und anschließend mit Phenol/Chloroform behandelt. Für den Nachweis von

Enteroviren einschließlich Coxsackieviren der Gruppen A und B sowie Echoviren, Parvoviren B19 (PVB19), Adenoviren, humanem Cytomegalie-Viren, Epstein-Barr-Viren (EBV) und humanen Herpesviren Typ 6 (HHV6) wurden eine Nested-Polymerase-Kettenreaktion sowie eine Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion durchgeführt. Als Kontrolle für eine erfolgreiche Extraktion von Desoxyribonukleinsäure und Ribonukleinsäure wurden Oligonukleotidsequenzen aus der Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase ausgewählt. Die Spezifität aller viralen Amplifikationsprodukte wurde durch die DNA-Sequenzierung bestätigt. (Grün, 2012)

2.5 Klinisches Follow-Up

Das klinische Follow-Up erfolgte mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens im Rahmen einer telefonischen Nachsorge. Im Falle eines Ereignisses wurden alle notwendigen medizinischen Unterlagen eingeholt und von den Autoren dieser Arbeit, welche als Endpunktkomitee fungierten, überprüft.

Zunächst wurde in Anlehnung an die Canadian Cardiovascular Society (CCS) mithilfe des Fragebogens der aktuelle klinische Zustand der Patienten erfragt. Im Rahmen dieses Fragebogens wurden die Patienten gebeten, Symptome wie Luftnot, Brustenge, Brustschmerz oder andere Beschwerden gegebenenfalls mitzuteilen. Lokalisation, Qualität, Dauer und Zeitpunkt der Beschwerden wurden ebenfalls erfragt. Ferner wurden im Fragebogen die Belastungsmaxima beim Gehen (in einem ebenen Gelände bis hin zum Bergwandern), Radfahren (auf einem ebenen Gelände bis hin zur großer Radtour), Treppensteigen (von einem Stockwerk bis hin zu drei und mehr Stockwerken) und Schwimmen (vom einfachen Baden zum aktiven Schwimmen (zehn Minuten und mehr)) erhoben. Im weiteren Verlauf des Telefongespräches sollte zusätzlich eruiert werden, ob es weitere potentiell relevante Vorfälle gegeben hat. Dabei spielten die Mortalität, das Auslösen eines implantierten Defibrillators (ICD) und andere kardiale Ereignisse sowie Krankenhausaufenthalte eine besondere Rolle. Für das Follow-Up wurden schließlich die folgenden drei primären Endpunkte definiert:

1. Gesamtmortalität, definiert als Tod aus jeglicher Ursache, einschließlich überlebtem plötzlichem Herztod
2. Kardiale Mortalität, definiert als Tod nach jeglichen kardialen Ereignissen, einschließlich plötzlichem Herztod, Herzinsuffizienz und überlebtem plötzlichem Herztod
3. Plötzlicher Herztod, definiert als unerwarteter Herzstillstand wahrscheinlich kardialen Ursprungs innerhalb von einer Stunde nach Beginn aller Symptome

Der überlebte plötzliche Herztod ist definiert als eine erfolgreiche Wiederbelebung, entweder in Form einer kardiopulmonalen Reanimation nach einem Herzstillstand oder einer elektrischen Kardioversion, beispielsweise durch einen Implantierbaren-Kardioverter-Defibrillator (ICD), sofern der Patient in den darauffolgenden 28 Tagen nicht verstorben ist. Als ICD-Impulse wurden Defibrillatorentladungen definiert, die durch ventrikuläre Tachykardie oder Fibrillation ausgelöst und durch gespeicherte intrakardiale elektrokardiografische Daten dokumentiert wurden. (Grün, 2012)

2.6 Statistische Analyse

Zunächst wurde eine deskriptive Statistik in Form von absoluten und relativen Häufigkeiten sowie der Median mit Interquartilbereich oder Mittelwerte mit Standardabweichungen zur Charakterisierung des Patientenkollektivs erstellt. Anschließend wurden im Rahmen der beurteilenden Statistik kategorische Größen mittels Chi-Quadrat-Test beziehungsweise Fisher-Exakt-Test auf statistische Unabhängigkeit geprüft. Kaplan-Meier-Kurven wurden erstellt, um das kumulative Überleben von Patienten mit und ohne LGE sowie mit einer LVEF unter- und oberhalb von 40 % zu visualisieren. Die Zeit bis zum Ereignis wurde ab dem Datum der CMR-Untersuchung gemessen. Ein Log-Rank-Test wurde durchgeführt, um beide Überlebenskurven statistisch zu vergleichen. Ein multivariates Cox-Regressionsmodell wurde zur Analyse der Prädiktoren der Gesamtmortalität und der kardialen Mortalität berechnet. Alle p -Werte unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 wurden als signifikant gewertet. Alle p -Werte sind Ergebnisse von zweiseitigen Hypothesentests. Alle statistischen Analysen

und Diagramme wurden mit der Statistik Software GraphPad Prism Software (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) oder SPSS 22,0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt beziehungsweise erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Klinische Basisdaten

Insgesamt standen 183 der 203 Patienten für ein klinisches Follow-Up zur Verfügung. Die übrigen 20 Patienten waren nicht erreichbar und wurden somit nicht in die Statistik miteinbezogen. Hieraus ergibt sich eine Nachbeobachtungsrate von 90,1 %. Das Follow-Up wurde nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 10,1 Jahren zwischen April 2017 und Juli durchgeführt.

Die Basiseigenschaften des Patientenkollektivs sind in Tabelle 2 dargestellt. Zum Zeitpunkt der CMR waren die Patienten im Median 53 Jahre (Interquartilbereich (IQR) 40–67 Jahre) alt. Symptome eines akuten Koronarsyndroms waren der häufigste initiale Grund für die Vorstellung, wobei $n = 166$ (90,7 %) Veränderungen der ST-Strecke zeigten. Eine biventrikuläre EMB wurde bei $n = 106$ (57,9 %) der Patienten durchgeführt, dabei war PVB19 das am häufigsten festgestellte Virus ($n = 105$; 57,4 %).

Alle Patienten mit Herzinsuffizienz wurden mit Medikamenten nach den zum jeweiligen Zeitpunkt gültigen Leitlinien der Herzinsuffizienz behandelt. Bei entsprechender Indikation wurde ein ICD angeboten und bei 24 Patienten eingesetzt.

Tabelle 2: Patientencharakteristika.

Werte sind n (%) oder Medianwerte (Interquartilsabstand). LGE = late gadolinium enhancement; BMI = body mass index; KOF = Körperoberfläche; ACE-I = ACE inhibitors; ACS = akutes Koronarsyndrom; HF = Herzinsuffizienz; ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; SCD = Plötzlicher Herztod; NYHA = New York Heart Association; EMB = Endomyokardiale Biopsie; PVB19 = Parvovirus B19; HHV6 = Humanes Herpesvirus Typ 6; EBV = Epstein-Barr Virus; BNP = brain natriuretic peptide; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; CMR = Kardiale Magnetresonanztomographie; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV = Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV = Linksventrikuläres endsystolisches Volumen. (Greulich 2020)

	Alle Patienten	LGE-Präsenz	Kein LGE	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 183)	(<i>n</i> = 101)	(<i>n</i> = 82)	
Alter, Jahre	53 (40–67)	56 (39–68)	51 (40–60)	0,14

	Alle Patienten	LGE-Präsenz	Kein LGE	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 183)	(<i>n</i> = 101)	(<i>n</i> = 82)	
Zeit des Follow-Up, Jahre	10,1 (5,8–11,6)	9,4 (3,7–13,2)	10,4 (9,2–11,4)	0,07
Geschlecht (weiblich)	57 (31)	22 (22)	35 (43)	0,002
BMI, kg/m ²	26,3 (24,1–29,1)	26,8 (24,6–29,4)	25,9 (23,6–28,4)	0,17
KOF, m ²	2,0 (1,8–2,1)	2,0 (1,8–2,2)	1,9 (1,8–2,1)	0,011
Primäre klinische Präsentation				
Symptome des ACS	68 (37,2)	34 (33,7)	34 (41,5)	0,29
Neu aufgetretene Herzinsuffizienz	56 (30,6)	36 (35,6)	20 (24,4)	0,11
Rezidivierende kardiale Dekompensation	13 (7,1)	8 (7,9)	5 (6,1)	0,78
Kombination von Palpitationen, Müdigkeit, Atemnot bei Anstrengung	46 (25,1)	23 (22,8)	23 (28,0)	0,49
Vorhandensein von ICD	24 (13,1)	18 (17,8)	6 (7,3)	0,037
Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren				
Arterielle Hypertonie	41 (22,4)	19 (18,8)	22 (26,8)	0,66
Diabetes	13 (7,1)	9 (8,9)	4 (4,9)	0,05
Hypercholesterinämie	24 (13,1)	8 (7,9)	16 (19,5)	0,24
Nikotinkonsum	14 (7,7)	3 (3,0)	11 (13,4)	0,07
Familienanamnese	26 (14,2)	8 (7,9)	18 (22,0)	0,12
Medikamentöse Therapie				
Betablocker	101 (55,2)	60 (59,4)	41 (50,0)	0,003
ACE-I/Sartane	98 (53,6)	59 (58,4)	39 (47,6)	0,002
NYHA-Klassifikation				
NYHA I	43 (23,5)	25 (24,8)	18 (22,0)	0,79

	Alle Patienten	LGE-Präsenz	Kein LGE	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 183)	(<i>n</i> = 101)	(<i>n</i> = 82)	
NYHA II	56 (30,6)	28 (27,7)	28 (34,2)	
NYHA III	67 (36,6)	39 (38,6)	28 (34,2)	
NYHA IV	17 (9,3)	9 (8,9)	8 (9,8)	
Virus Typ anhand EMB				
PVB19	105 (57,4)	61 (60,4)	44 (53,7)	0,26
HHV6	43 (23,5)	18 (17,8)	25 (30,5)	
PVB19/HHV6	29 (15,9)	18 (17,8)	11 (13,4)	
EBV	2 (1,1)	1 (1,0)	1 (1,2)	
PVB19/HHV6/EBV	1 (0,5)	1 (1,0)	0	
PVB19/EBV	2 (1,1)	2 (2,0)	0	
HHV6/EBV	1 (0,5)	0	1 (1,2)	
Blutuntersuchung				
Troponin positiv	43 (23,5)	30 (29,7)	13 (15,9)	0,028
BNP, pg/ml	209 (46–674)	300 (79–979)	125 (32–476)	0,004
NT-proBNP, pg/ml	1840 (156–7714)	2359 (384–19357)	1535 (36–4057)	0,28

3.1.2 Charakterisierung mittels CMR

Der Vergleich der Patientengruppen mit und ohne vorhandenes LGE ergab, dass Patienten mit LGE eine statistisch signifikant niedrigere LVEF, größere Herzkammern, ein höheres natriuretisches Peptid (BNP) und einen höheren Troponinspiegel zeigten. Abgesehen von einer niedrigeren Rate von HHV 6 bei LGE-positiven Patienten unterschied sich die Art der Viren nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

Insgesamt war die LVEF reduziert (Median 44 %, IQR 31–60 %), LGE war bei 101 Patienten (55,2 %) vorhanden und zeigte überwiegend eine inferolaterale

Lokalisation (44,6 %), eine lineare Verteilung (52,5 %) und ein intramurales Muster (46,5 %) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Parameter der CMR.

Werte sind n (%) oder Medianwerte (Interquartilsabstand). LGE = late gadolinium enhancement; BMI = body mass index; KOF = Körperoberfläche; ACE-I = ACE Inhibitoren; ACS = akutes Koronarsyndrom; HF = Herzinsuffizienz; ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; SCD = Plötzlicher Herztod; NYHA = New York Heart Association; EMB = Endomyokardiale Biopsie; PVB19 = Parvovirus B19; HHV6 = Humanes Herpesvirus Typ 6; EBV = Epstein-Barr Virus; BNP = brain natriuretic peptide; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; CMR = Kardiale Magnetresonanztomographie; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV = Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV = Linksventrikuläres endsystolisches Volumen. (Greulich 2020)

	Alle Patienten	LGE-Präsenz	Kein LGE	p
	(n = 183)	(n = 101)	(n = 82)	
CMR				
LVEF, %	44 (31–60)	38 (25–56)	53 (37–65)	< 0,001
LVEDV, ml	172 (135–212)	190 (148–263)	161 (129–195)	0,002
LVEDV indexiert, ml/m ²	85,8 (67,3–113,1)	94,5 (69,9–128,9)	80,5 (66,4–99,4)	0,011
LVESV, ml	93 (49–147)	119 (59–175)	80 (44–120)	< 0,001
LVESV indexiert, ml/m ²	45,4 (25,1–79,1)	59,6 (27,8–91,6)	37,7 (21,7–61,4)	0,001
LVEF > 40 %	105 (57,4)	48 (47,5)	54 (65,9)	0,013
LGE Masse				
LGE Masse, g	-	7,2 (3,1–14,2)	-	
LGE, % der LV Masse	-	4,5 (2,9–10,9)	-	
Segmente der LGE	-	4 (2–6)	-	
LGE Lokalisation				
Anterior	-	39 (38,6)	-	
Lateral	-	55 (54,4)	-	
Inferior	-	50 (49,5)	-	
Septal	-	45 (44,6)	-	

	Alle Patienten	LGE-Präsenz	Kein LGE	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 183)	(<i>n</i> = 101)	(<i>n</i> = 82)	
Anteroseptales Muster	-	36 (35,6)	-	
Inferolaterales Muster	-	45 (44,6)	-	
Anteroseptal + inferolateral	-	8 (7,9)	-	
LGE Verteilung				
Linear	-	53 (52,5)	-	
Fleckig	-	27 (26,7)	-	
Diffus	-	16 (15,8)	-	
LGE Muster				
Epikardial	-	39 (38,6)	-	
Intramural	-	47 (46,5)	-	
Sonstige	-	15 (14,9)	-	

3.2 10-Jahres-Follow-Up

Während des Follow-Up starben 72 von 183 Patienten, was einer Gesamtmortalität von 39,3 % entspricht. Mit einer Fallzahl von 50 und einer relativen Häufigkeit von 27,3 % starben die meisten dieser Patienten an einem kardial bedingten Tod. Die zweithäufigste Todesursache stellte der SCD mit einer absoluten Häufigkeit von 20 Patienten und einer relativen Häufigkeit von 10,9 % dar. 22 Todesfälle (12,0 %) waren auf Krebs, tödliche Infektionen oder Unfälle zurückzuführen. In der folgenden Abbildung 10 sind die primären Endpunkte in einem Diagramm gegenübergestellt.

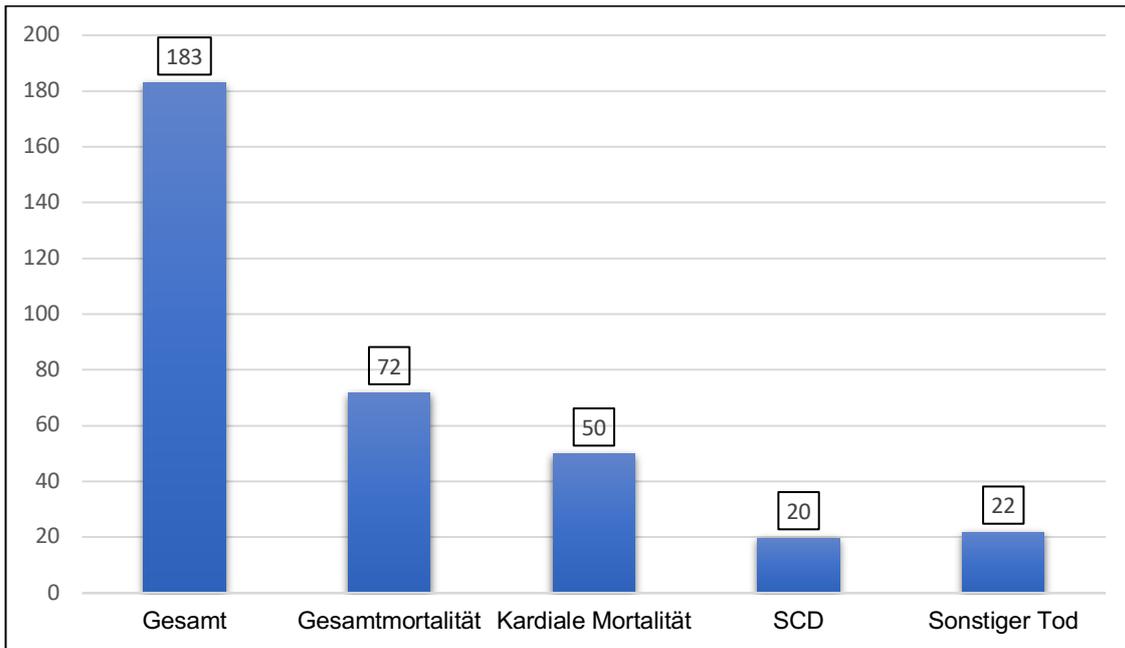


Abbildung 10: 10 Jahres-Follow-Up. Die Abbildung zeigt die absoluten Häufigkeiten der verschiedenen Todesursachen, welche als primäre Endpunkte fungieren, als Säulendiagramm. Es wurden $n = 183$ Patienten untersucht. SCD = Plötzlicher Herztod.

3.3 Prädiktoren der Mortalität

3.3.1 Identifikation primärer Prädiktoren

Zur Vorhersage der Mortalität wurden die Patienten abhängig von dem Erreichen eines Endpunktes zunächst in zwei Gruppen von Patienten ohne und mit Erreichen der Endpunkte Gesamtmortalität (Tabelle 4), kardiale Mortalität (Tabelle 5) und SCD (Tabelle 6) unterteilt und orientierend auf Unterschiede in den klinischen Basisparametern sowie in den CMR-Charakteristika, welche bereits in Kapitel 3.2 vorgestellt wurden, getestet. Abgesehen von einer höheren Mortalität von Patienten mit PVB19/EBV-Virus ($n = 2$) unterschieden sich die Art der Viren, das primäre klinische Erscheinungsbild und der Troponin-Status nicht signifikant zwischen den Gruppen. Im Gegensatz dazu waren erhöhtes Alter, Dyspnoe, New York Heart Association (NYHA) Grad III und erhöhte N-terminale (NT-) BNP-Werte mit einer erhöhten Mortalität verbunden, alle p -Werte lagen $\leq 0,05$.

Tabelle 4: Prädiktoren für die Gesamtmortalität.

Werte sind n (%) oder Medianwert (Interquartilsabstand). LGE = late gadolinium enhancement; BMI = body mass index; KOF = Körperoberfläche; ACE-I = ACE inhibitors; ACS = akutes Koronarsyndrom; HF = Herzinsuffizienz; ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; SCD = Plötzlicher Herztod; NYHA = New York Heart Association; EMB = Endomyokardiale Biopsie; PVB19 = Parvovirus B19; HHV6 = Humanes Herpesvirus Typ 6; EBV = Epstein-Barr Virus; BNP = brain natriuretic peptide; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; CMR = Kardiale Magnetresonanztomographie; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV = Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV = Linksventrikuläres endsystolisches Volumen. (Greulich 2020)

	Ohne Ereignis	Gesamtmortalität	p
	(n = 111)	(n = 72)	
Alter, Jahre	49 (38–59)	62 (47–69)	< 0,001
Geschlecht (weiblich)	35 (31,5)	22 (30,6)	0,89
BMI, kg/m ²	26,6 (24,4–29,7)	26,1 (23,6–28,7)	0,47
KOF, m ²	2,0 (1,8–2,1)	2,0 (1,8–2,2)	0,85
Primäre klinische Präsentation			
Symptome des ACS	42 (37,8)	26 (36,1)	0,88
Neu aufgetretene Herzinsuffizienz	37 (33,3)	19 (26,4)	0,33
Rezidivierende kardiale Dekompensation	5 (4,5)	8 (11,1)	0,14
Kombination von Palpitationen, Müdigkeit, Atemnot bei Anstrengung	27 (24,3)	19 (26,4)	0,86
Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie	29 (26,1)	12 (16,7)	0,11
Diabetes	8 (7,2)	5 (6,9)	0,11
Hypercholesterinämie	19 (17,1)	5 (6,9)	0,94
Nikotinkonsum	13 (11,7)	1 (1,4)	0,16
Familienanamnese	24 (21,6)	2 (2,8)	0,05
Medikamentöse Therapie			
Betablocker	49 (44,1)	52 (72,2)	< 0,001
ACE-I/Sartane	47 (42,3)	51 (70,8)	< 0,001

	Ohne Ereignis	Gesamtmortalität	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 111)	(<i>n</i> = 72)	
NYHA-Klassifikation			
NYHA I	36 (32,4)	7 (9,7)	0,003
NYHA II	33 (29,7)	23 (31,9)	
NYHA III	33 (29,7)	34 (47,2)	
NYHA IV	9 (8,1)	8 (11,1)	
Virus Typ anhand EMB			
PVB19	67 (60,4)	38 (52,8)	0,39
HHV6	24 (21,6)	19 (26,4)	
PVB19/HHV6	18 (16,2)	11 (15,3)	
EBV	1 (0,9)	1 (1,4)	
PVB19/HHV6/EBV	-	1 (1,4)	
PVB19/EBV	-	2 (2,8)	
HHV6/EBV	1 (0,9)	-	
Blutuntersuchung			
Troponin positiv	26 (23,4)	17 (23,6)	0,98
BNP, pg/ml	111 (30–457)	478 (133–1202)	< 0,001
NT-proBNP, pg/ml	135 (37–1535)	4391 (1742–20621)	0,002
CMR			
LVEF, %	55 (37–65)	36 (25–46)	< 0,001
LVEDV, ml	155 (125–194)	199 (163–274)	< 0,001
LVEDV indexiert, ml/m ²	77 (64–95)	101 (85–127)	< 0,001
LVESV, ml	65 (44–121)	133 (94–172)	< 0,001
LVESV indexiert, ml/m ²	33 (22–62)	69 (49–90)	< 0,001
LVEF > 40 %	74 (66,7)	28 (38,9)	< 0,001
LGE-Präsenz	46 (41,4)	55 (76,4)	< 0,001

Tabelle 5: Prädiktoren für die kardiale Mortalität.

Werte sind n (%) oder Medianwert (Interquartilsabstand). LGE = late gadolinium enhancement; BMI = body mass index; KOF = Körperoberfläche; ACE-I = ACE inhibitors; ACS = akutes Koronarsyndrom; HF = Herzinsuffizienz; ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; SCD = Plötzlicher Herztod; NYHA = New York Heart Association; EMB = Endomyokardiale Biopsie; PVB19 = Parvovirus B19; HHV6 = Humanes Herpesvirus Typ 6; EBV = Epstein-Barr Virus; BNP = brain natriuretic peptide; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; CMR = Kardiale Magnetresonanztomographie; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV = Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV = Linksventrikuläres endsystolisches Volumen. (Greulich 2020)

	Ohne Ereignis	Kardiale Mortalität	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 111)	(<i>n</i> = 50)	
Alter, Jahre	49 (38–59)	62 (47–69)	0,001
Geschlecht (weiblich)	35 (31,5)	10 (20)	0,13
BMI, kg/m ²	26,6 (24,4–29,7)	26,0 (23,7–28,7)	0,49
KOF, m ²	2,0 (1,8–2,1)	2,0 (1,8–2,2)	0,60
Primäre klinische Präsentation			
Symptome des ACS	42 (37,8)	18 (36)	0,82
Neu aufgetretene Herzinsuffizienz	37 (33,3)	11 (22)	0,15
Rezidivierende kardiale Dekompensation	5 (4,5)	5 (10)	0,13
Kombination von Palpitationen, Müdigkeit, Atemnot bei Anstrengung	27 (24,3)	16 (32)	0,27
Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie	29 (26,1)	10 (20,0)	0,15
Diabetes	8 (7,2)	5 (10,0)	0,06
Hypercholesterinämie	19 (17,1)	3 (6,0)	0,52
Nikotinkonsum	13 (11,7)	1 (2,0)	0,22
Familienanamnese	24 (21,6)	2 (4,0)	0,08
Medikamentöse Therapie			
Betablocker	49 (44,1)	36 (72,0)	< 0,001

	Ohne Ereignis	Kardiale Mortalität	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 111)	(<i>n</i> = 50)	
ACE-I/Sartane	47 (42,3)	35 (70,0)	< 0,001
NYHA-Klassifikation			
NYHA I	36 (32,4)	6 (12)	0,11
NYHA II	33 (29,7)	15 (30)	
NYHA III	33 (29,7)	23 (46)	
NYHA IV	9 (8,1)	6 (12)	
Virus Typ anhand EMB			
PVB19	67 (60,4)	26 (52)	0,16
HHV6	24 (21,6)	12 (24)	
PVB19/HHV6	18 (16,2)	8 (13)	
EBV	1 (0,9)	1 (2)	
PVB19/HHV6/EBV	-	1 (2)	
PVB19/EBV	-	2 (4)	
HHV6/EBV	1 (0,9)	-	
Blutuntersuchung			
Troponin positiv	26 (23,4)	13 (26,0)	0,72
BNP, pg/ml	111 (30–457)	448 (105–970)	0,001
NT-proBNP, pg/ml	135 (37–1535)	2990 (1295–12770)	0,009
CMR			
LVEF, %	55 (37–65)	36 (24–46)	< 0,001
LVEDV, ml	155 (125–194)	199 (163–261)	< 0,001
LVEDV indexiert, ml/m ²	77 (64–95)	100 (85–122)	< 0,001
LVESV, ml	65 (44–121)	137 (95–169)	< 0,001
LVESV indexiert, ml/m ²	33 (22–62)	69 (51–87)	< 0,001
LVEF > 40 %	74 (66,7)	19 (38 %)	0,003
LGE-Präsenz	46 (41,4)	40 (80,0)	< 0,001

Tabelle 6: Prädiktoren für den plötzlichen Herztod (SCD).

Werte sind n (%) oder Medianwert (Interquartilsabstand). LGE = late gadolinium enhancement; BMI = body mass index; KOF = Körperoberfläche; ACE-I = ACE inhibitors; ACS = akutes Koronarsyndrom; HF = Herzinsuffizienz; ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; SCD = Plötzlicher Herztod; NYHA = New York Heart Association; EMB = Endomyokardiale Biopsie; PVB19 = Parvovirus B19; HHV6 = Humanes Herpesvirus Typ 6; EBV = Epstein-Barr Virus; BNP = brain natriuretic peptide; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; CMR = Kardiale Magnetresonanztomographie; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV = Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV = Linksventrikuläres endsystolisches Volumen. (Greulich 2020)

	Ohne Ereignis	SCD	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 111)	(<i>n</i> = 20)	
Alter, Jahre	49 (38–59)	61 (45–66)	0,06
Geschlecht (weiblich)	35 (31,5)	3 (15,0)	0,13
BMI, kg/m ²	26,6 (24,4–29,7)	27,8 (25,0–31,1)	0,34
KOF, m ²	2,0 (1,8–2,1)	2,0 (1,8–2,2)	0,26
Primäre klinische Präsentation			
Symptome des ACS	42 (37,8)	7 (35,0)	0,81
Neu aufgetretene Herzinsuffizienz	37 (33,3)	6 (30,0)	0,77
Rezidivierende kardiale Dekompensation	5 (4,5)	3 (15,0)	0,33
Kombination von Palpitationen, Müdigkeit, Atemnot bei Anstrengung	27 (24,3)	4 (20,0)	0,91
Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie	29 (26,1)	6 (30,0)	0,14
Diabetes	8 (7,2)	3 (15,0)	0,09
Hypercholesterinämie	19 (17,1)	2 (10,0)	0,92
Nikotinkonsum	13 (11,7)	1 (5,0)	0,69
Familienanamnese	24 (21,6)	1 (5,0)	0,22
Medikamentöse Therapie			
Betablocker	49 (44,1)	16 (80,0)	0,009

	Ohne Ereignis	SCD	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 111)	(<i>n</i> = 20)	
ACE-I/Sartane	47 (42,3)	15 (75,0)	0,024
NYHA-Klassifikation			
NYHA I	36 (32,4)	1 (5,0)	0,07
NYHA II	33 (29,7)	4 (20,0)	
NYHA III	33 (29,7)	12 (60,0)	
NYHA IV	9 (8,1)	3 (15,0)	
Virus Typ anhand EMB			
PVB19	67 (60,4)	10 (50,0)	0,16
HHV6	24 (21,6)	4 (20,0)	
PVB19/HHV6	18 (16,2)	4 (20,0)	
EBV	1 (0,9)	1 (5,0)	
PVB19/HHV6/EBV	-	-	
PVB19/EBV	-	1 (5)	
HHV6/EBV	1 (0,9)	-	
Blutuntersuchung			
Troponin positiv	26 (23,4)	6 (30,0)	0,53
BNP, pg/ml	111 (30–457)	217 (98–890)	0,10
NT-proBNP, pg/ml	135 (37–1535)	2976 (1010–9283)	0,039
CMR			
LVEF, %	55 (37–65)	34 (23–48)	< 0,001
LVEDV, ml	155 (125–194)	200 (156–280)	0,002
LVEDV indexiert, ml/m ²	77 (64–95)	103 (76–125)	0,006
LVESV, ml	65 (44–121)	142 (86–204)	< 0,001
LVESV indexiert, ml/m ²	33 (22–62)	73 (39–97)	< 0,001
LGE-Präsenz	46 (41.4)	19 (95.0)	< 0,001

Wie in den obigen Tabellen dargestellt, wurden bei allen drei Gruppen der Patienten (Gesamtmortalität, Kardiale Mortalität, Plötzlicher Herztod) eine signifikant reduzierte LVEF, ein signifikant erhöhtes linksventrikuläres Volumen und eine signifikant höhere Prävalenz von LGE festgestellt und damit als potenziell relevante Prädiktoren der genannten Endpunkte identifiziert.

In der Gruppe der Patienten der Gesamtmortalität (Tabelle 4) wurde eine signifikant reduzierte LVEF (36 % vs. 55 %), ein signifikant erhöhtes linksventrikuläres Volumen (199 ml vs. 155 ml) und eine signifikant höhere Prävalenz von LGE (76,4 % vs. 41,4 %) gefunden.

In der Gruppe der Patienten der kardialen Mortalität (Tabelle 5) zeigten sich ähnliche Ergebnisse: eine signifikant reduzierte LVEF (36 % vs. 55 %), ein signifikant erhöhtes linksventrikuläres Volumen (199 ml vs. 155 ml) und eine signifikant höhere Prävalenz von LGE (80 % vs. 41,4 %).

Auch die Gruppe der Patienten des plötzlichen Herztodes (Tabelle 6) weisen vergleichbare Ergebnisse auf: Eine signifikante reduzierte LVEF (34 % vs. 55 %), ein signifikant erhöhtes linksventrikuläres Volumen (200 ml vs. 155 ml) und eine signifikant höhere Prävalenz von LGE (95 % vs. 46 %).

Anschließend wurden diese potenziell relevanten Prädiktoren für alle drei Endpunkte mit Hilfe einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse untersucht.

Für die Gesamtmortalität konnten im untersuchten Patientenkollektiv das Alter (HR: 1,03; 95 %-KI: 1,00 bis 1,05; $p = 0,004$), indexiertes linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDVi) (HR: 1,01; 95 %-KI: 1,00 bis 1,02; $p = 0,029$), Anwesenheit von LGE (HR: 2,40; 95 %-KI: 1,30 bis 4,43; $p = 0,005$) sowie LVEF (HR: 0,98; 95 %-KI: 0,95 bis 1,00; $p = 0,029$) als signifikante Prädiktoren gesichert werden.

Für die kardiale Mortalität konnten im untersuchten Patientenkollektiv ebenfalls das Alter (HR: 1,03; 95 %-KI: 1,00 bis 1,06; $p = 0,015$), die Anwesenheit eines LGE (HR: 3,00; 95 %-KI: 1,41 bis 6,42; $p = 0,005$) sowie eine LVEF (HR: 0,96; 95 %-KI: 0,94 bis 0,99; $p = 0,001$) als signifikante Prädiktoren nachgewiesen werden.

Schließlich konnten für ein SCD im untersuchten Patientenkollektiv lediglich die Anwesenheit eines LGE (HR: 14,79; 95 %-KI: 1,95 bis 112,00; $p = 0,009$) sowie eine LVEF (HR: 0,97; 95 %-KI: 0,95 bis 0,99; $p = 0,012$) als signifikante Prädiktoren gesichert werden.

In Tabelle 7, Tabelle 8 und Tabelle 9 sind die Daten der multivariaten Cox-Regressionsanalyse aufgeführt.

Tabelle 7: Cox Regressionsanalyse: Gesamt mortalität–LGE positive Patienten vs. LGE negative Patienten.

Signifikante p Werte sind fett markiert. HR-hazard ratio,-KI-Konfidenzintervall, NYHA–New York Heart Association, BNP–brain natriuretic peptide, LVEDVi–linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, LGE–Late gadolinium enhancement, LVEF–linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Ein p -Wert $< 0,0167$ wurde nach Bonferroni-Anpassung für mehrere Tests als signifikant angesehen. (Greulich 2020)

	HR (95 %-KI)	p
Alter	1,03 (1,0–1,05)	0,004
NYHA > 2	0,93 (0,51–1,69)	0,806
BNP (pg/ml)	1,00 (0,99–1,00)	0,313
LVEDVi (ml/m ²)	1,01 (1,00–1,02)	0,029
LGE-Präsenz	2,40 (1,30–4,43)	0,005
Troponin positiv	0,72 (0,35–1,47)	0,368
LVEF	0,98 (0,95–1,00)	0,029

Tabelle 8: Cox Regressionsanalyse: Kardiale Mortalität–LGE positive Patienten vs. LGE negative Patienten.

Signifikante p Werte sind fett markiert. HR-hazard ratio,-KI-Konfidenzintervall, NYHA–New York Heart Association, BNP–brain natriuretic peptide, LGE–Late gadolinium enhancement, LVEF–linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Ein p -Wert $< 0,0167$ wurde nach Bonferroni-Anpassung für mehrere Tests als signifikant angesehen. (Greulich 2020)

	HR (95 %-KI)	p
Alter	1,03 (1,0–1,06)	0,015
NYHA > 2	1,04 (0,50–2,14)	0,921

BNP (pg/ml)	1,00 (0,99–1,00)	0,335
LGE-Präsenz	3,00 (1,41–6,42)	0,005
LVEF	0,96 (0,94–0,99)	0,001

Tabelle 9: Cox Regressionsanalyse: Plötzlicher Herztod (SCD)–LGE positive Patienten vs. LGE negative Patienten.

Signifikante p Werte sind fett markiert. HR-hazard ratio,-KI-Konfidenzintervall, LGE–Late gadolinium enhancement, LVEF-linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Ein p -Wert $< 0,0167$ wurde nach Bonferroni-Anpassung für mehrere Tests als signifikant angesehen. (Greulich 2020)

	HR (95 %-KI)	p
LGE-Präsenz	14,79 (1,95–112,0)	0,009
LVEF	0,97 (0,95–0,99)	0,012

Schließlich wurden für alle drei Endpunkte Kaplan-Meier-Kurven erstellt, mithilfe derer zunächst Patienten mit und ohne LGE miteinander verglichen wurden (siehe Abbildungen 11 bis 13). Es ist zu beachten, dass nur ein einziger LGE-negativer Patient während dieses > 10 -jährigen Follow-Ups an einem SCD starb.

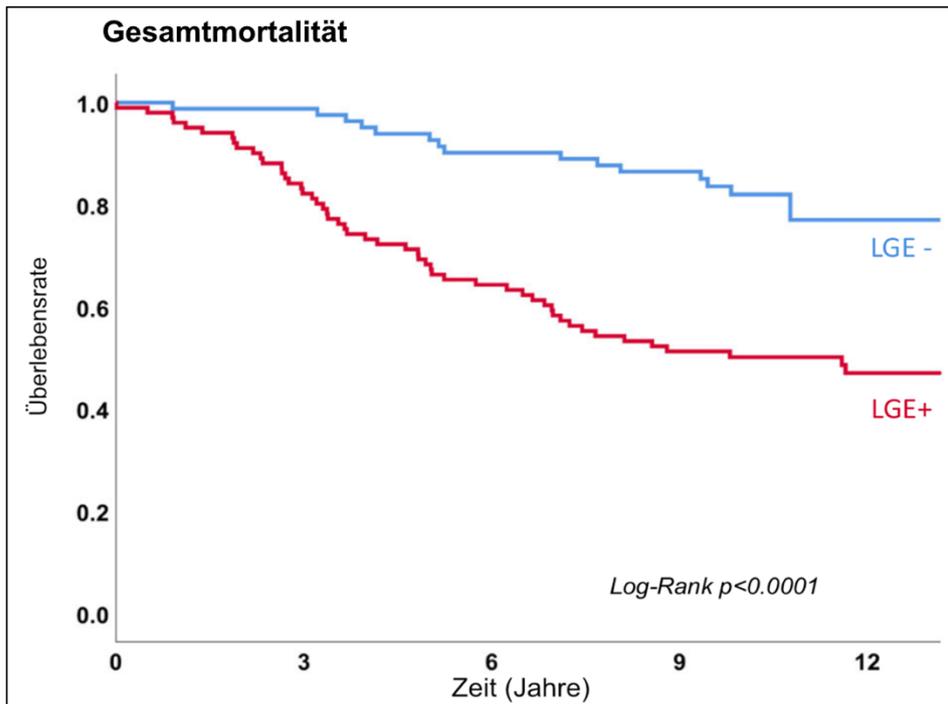


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Gesamtmortalität. (Greulich 2020)

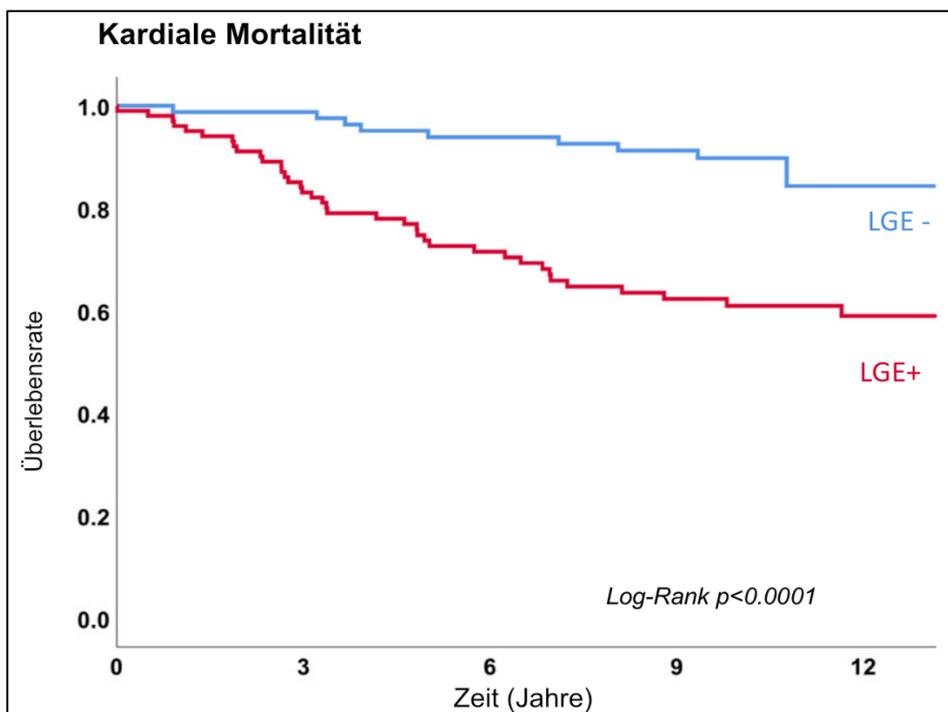


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die kardiale Mortalität. (Greulich 2020)

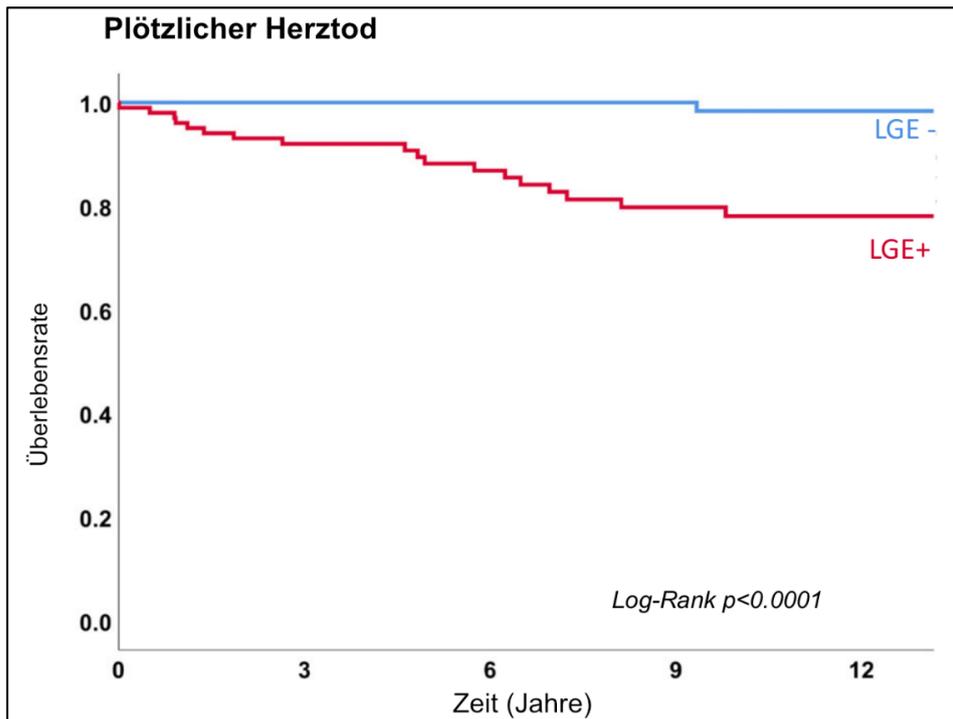


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für den Plötzlichen Herztod. (Greulich 2020)

Neben dem Vorhandensein eines LGE wurde eine reduzierte LVEF ebenfalls für alle drei primären Endpunkte als signifikanter Prädiktor gefunden. Um den Einfluss dieses Prädiktors ebenfalls in die Überlebenszeitanalyse mit einfließen zu lassen, wurden die Patienten zusätzlich zum LGE-Status auch nach der LVEF in zwei Gruppen mit einer LVEF oberhalb beziehungsweise unterhalb von 40 % eingeteilt. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven sind in Abbildung 14, Abbildung 15 und Abbildung 16 dargestellt.

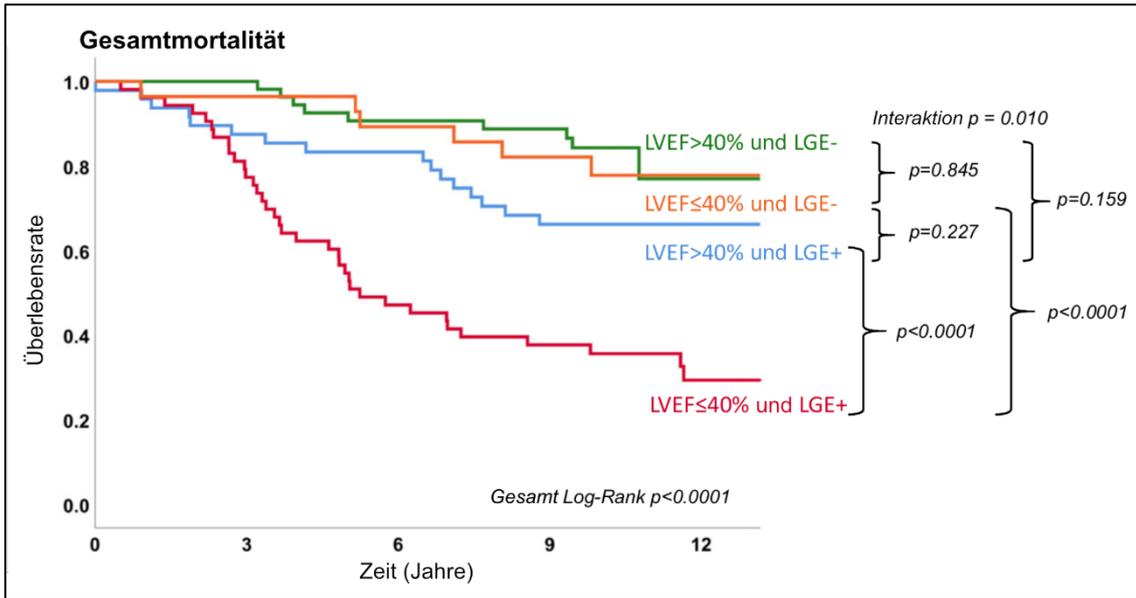


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Gesamtmortalität nach Vorhandensein von LGE- und LVEF-Patienten. (Greulich 2020)

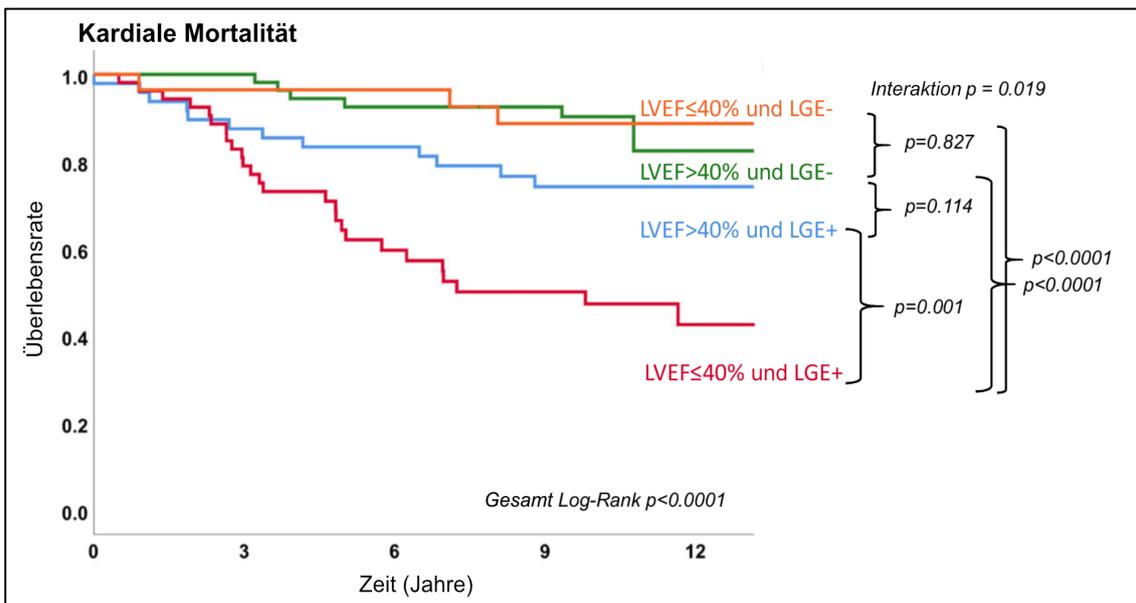


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für den Herztod nach Vorhandensein von LGE- und LVEF-Patienten. (Greulich 2020)

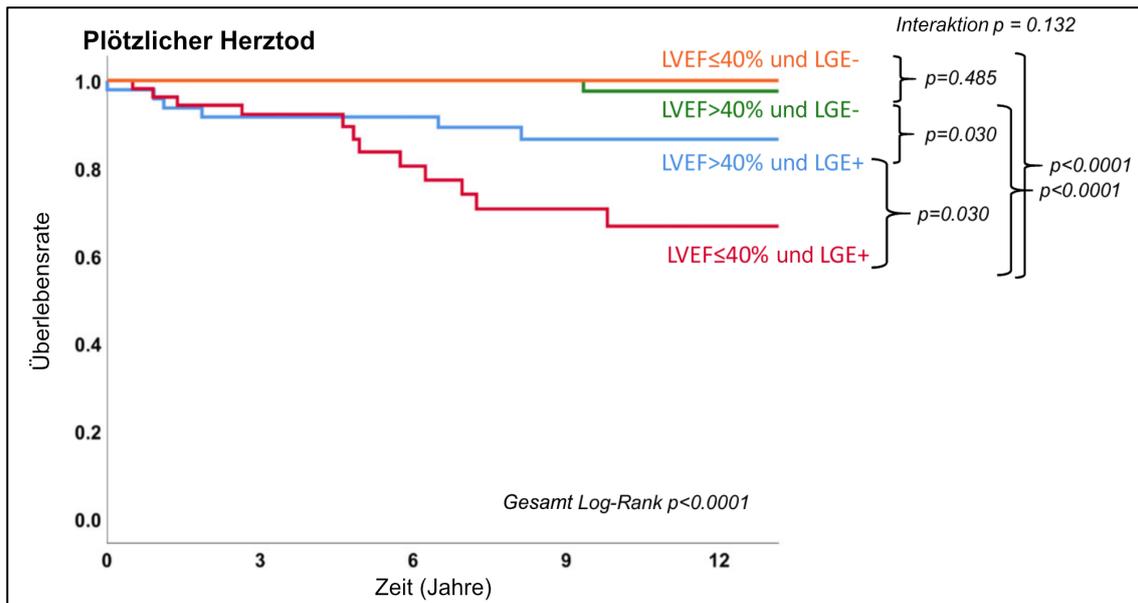


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für den plötzlichen Herztod nach Vorhandensein von LGE- und LVEF-Patienten. (Greulich 2020)

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich, dass LGE-positive Patienten in der LVEF $\leq 40\%$ -Gruppe ein signifikant geringeres ereignisfreies Überleben aufwiesen als LGE-negative Patienten. Darüber hinaus zeigte sich innerhalb der LGE-positiven Gruppe ein signifikant geringeres ereignisfreies Überleben in der Gruppe der Patienten mit einer LVEF von $\leq 40\%$. Alle anderen Vergleiche der Überlebensraten zwischen Gruppen in der untersuchten Stichprobe wiesen keine signifikanten Eigenschaften auf. Anhand der beobachteten Überlebensraten lässt sich jedoch der Trend erkennen, dass die LGE-Gruppe einen stärkeren Einfluss auf das Überleben hat als die LVEF-Gruppe. Die Interaktion der beiden Gruppierungsvariablen wurde als signifikant identifiziert.

In Bezug auf den kardialen Tod zeigten sich identische Konstellationen signifikanter Gruppenunterschiede wie beim Gesamtüberleben. Die Interaktion der unabhängigen Gruppierungsvariablen wurde ebenfalls als signifikant identifiziert.

In Bezug auf das Auftreten von SCD zeigten sich ebenfalls die genannten Konstellationen signifikanter Gruppenunterschiede wie bei den anderen Endpunkten sowie zusätzlich ein signifikant geringeres ereignisfreies Überleben in der LGE-positiven Gruppe innerhalb der LVEF $> 40\%$ -Gruppe. Die Interaktion

der unabhängigen Gruppierungsvariablen wurde in Bezug auf diesen Endpunkt als nicht signifikant identifiziert.

3.3.2 Identifikation sekundärer Prädiktoren mittels Teilanalyse

Die zuvor erläuterten Ergebnisse untermauern die Hypothese, dass das LGE ein starker Prädiktor für die Mortalität bei Patienten mit Biopsie-gesicherter Myokarditis ist. Um den Einfluss weiterer Faktoren sowie das Risiko LGE-positiver Patienten besser einschätzen zu können, wurde analog zum unter 3.3.1 vorgestellten Vorgehen eine weitere Risikostratifizierung in Form einer Teilanalyse durchgeführt, in der ausschließlich LGE-positive Patienten betrachtet wurden. Hierzu wurde zunächst wieder eine orientierende Analyse der Basisparameter auf Gruppenunterschiede in den bekannten Basisparametern zwischen LGE-positiven Patienten mit und ohne Erreichen des jeweiligen Endpunktes durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10, Tabelle 11 und Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 10: Prädiktoren für die Gesamtmortalität bei LGE-positiven Patienten.

Werte sind n (%) oder Medianwerte (Interquartilsabstand). LGE = late gadolinium enhancement; LV = Linker Ventrikel; NYHA = New York Heart Association; BNP = brain natriuretic peptide; LVEDV = Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion. (Greulich 2020)

	Ohne Ereignis	Gesamtmortalität	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 46)	(<i>n</i> = 55)	
LGE Masse			
LGE mass, g	3,4 (2,7–4,7)	12,2 (7,8–25,0)	< 0,001
LGE, % der LV Masse	3,0 (2,6–3,8)	8,4 (4,3–15,2)	< 0,001
Segmente mit LGE	3 (2–4)	5 (4–7)	< 0,001
LGE Lokalisation			
Anterior	5 (10,9)	34 (61,8)	< 0,001
Lateral	34 (73,9)	21 (38,2)	< 0,001
Inferior	29 (63,0)	21 (49,5)	0,013
Septal	5 (10,9)	40 (72,7)	< 0,001
Anteroseptal	3 (6,5)	33 (60,0)	< 0,001

	Ohne Ereignis	Gesamtmortalität	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 46)	(<i>n</i> = 55)	
Inferolateral	26 (56,5)	19 (34,5)	0,027
Anteroseptal + inferolateral	1 (2,2)	7 (12,7)	0,05
LGE Verteilung			
Linear	24 (52,2)	29 (52,7)	0,96
Fleckig	15 (32,6)	12 (21,8)	0,22
Diffus	4 (8,7)	10 (18,2)	0,17
LGE Muster			
Epikardial	30 (65,2)	9 (16,4)	< 0,001
Intramural	10 (21,7)	37 (67,3)	< 0,001
Sonstige (transmural/diffus)	6 (13,0)	8 (14,5)	0,83
Alter, Jahre	47 (33–63)	63 (49–69)	0,006
NYHA > 2	14 (30,4)	34 (61,8)	0,002
BNP	154 (59–601)	499 (136–1348)	0,019
Troponin positiv	16 (34,8)	14 (25,5)	0,307
LVEDV indexiert, ml/m ²	76 (60–106)	112 (86–155)	< 0,001
LVEF, %	55 (33–62)	34 (21–44)	< 0,001

Tabelle 11: Prädiktoren für die kardiale Mortalität bei LGE-positiven Patienten.

Werte sind *n* (%) oder Medianwerte (Interquartilsabstand). LGE = late gadolinium enhancement; LV = Linker Ventrikel; NYHA = New York Heart Association; BNP = brain natriuretic peptide; LVEDV = Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion. (Greulich 2020)

	Ohne Ereignis	Kardiale Mortalität	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 46)	(<i>n</i> = 40)	
LGE Masse			
LGE Masse, g	3,4 (2,7–4,7)	12,3 (9,5–25,2)	< 0,001
LGE, % der LV Masse	3,0 (2,6–3,8)	8,3 (6,4–15,7)	< 0,001

	Ohne Ereignis	Kardiale Mortalität	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 46)	(<i>n</i> = 40)	
Segmente mit LGE	3 (2–4)	5 (4–8)	< 0,001
LGE Lokalisation			
Anterior	5 (10,9)	24 (60,0)	< 0,001
Lateral	34 (73,9)	16 (40,0)	0,001
Inferior	29 (63,0)	15 (37,5)	0,018
Septal	5 (10,9)	30 (75,0)	< 0,001
Anteroseptal	3 (6,5)	23 (57,5)	< 0,001
Inferolateral	26 (56,5)	15 (37,5)	0,08
Anteroseptal + inferolateral	1 (2,2)	6 (15,0)	0,03
LGE Verteilung			
Linear	24 (52,2)	19 (47,5)	0,67
Fleckig	15 (32,6)	9 (22,5)	0,30
Diffus	4 (8,7)	8 (20,0)	0,13
LGE Muster		30 (65,2)	
Epikardial	30 (65,2)	6 (12,0)	< 0,001
Intramural	10 (21,7)	26 (65,0)	< 0,001
Sonstige (transmural/diffus)	6 (13,0)	17 (34,0)	0,002
Alter, Jahre		62 (48–69)	0,008
NYHA > 2		29 (58)	0,007
BNP		487 (116–1266)	0,065
Troponin positiv		13 (26)	0,349
LVEDV indexiert, ml/m ²		109 (87–141)	0,001
LVEF, %		35 (21–44)	< 0,001

Tabelle 12: Prädiktoren für den plötzlichen Herztod bei LGE-positiven Patienten.

Werte sind n (%) oder Medianwerte (Interquartilsabstand). LGE = late gadolinium enhancement; LV = Linker Ventrikel; NYHA = New York-Heart-Association; BNP = brain natriuretic peptide; LVEDV = Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion. (Greulich 2020)

	Ohne Ereignis	SCD	p
	(n = 46)	(n = 19)	
LGE Masse			
LGE Masse, g	3,4 (2,7–4,7)	12,0 (7,8–22,5)	0,001
LGE, % der LV Masse	3,0 (2,6–3,8)	7,3 (4,2–15,7)	0,004
Segmente mit LGE	3 (2–4)	5 (3–7)	< 0,001
LGE Lokalisation			
Anterior	5 (10,9)	11 (57,9)	< 0,001
Lateral	34 (73,9)	8 (42,1)	0,015
Inferior	29 (63,0)	7 (36,8)	0,053
Septal	5 (10,9)	12 (30,0)	< 0,001
Anteroseptal	3 (6,5)	10 (52,6)	< 0,001
Inferolateral	26 (56,5)	7 (36,8)	0,15
Anteroseptal + inferolateral	1 (2,2)	3 (15,8)	0,038
LGE Verteilung			
Linear	24 (52,2)	10 (52,6)	0,97
Fleckig	15 (32,6)	3 (15,8)	0,17
Diffus	4 (8,7)	4 (21,1)	0,17
LGE Muster			
Epikardial	30 (65,2)	4 (21,1)	0,001
Intramural	10 (21,7)	9 (47,4)	0,039
Sonstige (transmural/diffus)	6 (13,0)	6 (31,6)	0,08
Alter, Jahre	47 (33–63)	61 (44–65)	0,159
NYHA > 2	14 (30,4)	12 (63,2)	0,014

	Ohne Ereignis	SCD	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 46)	(<i>n</i> = 19)	
BNP	154 (59–601)	277 (105–998)	0,270
Troponin positiv	16 (34,8)	6 (31,6)	0,804
LVEDV indexiert, ml/m ²	76 (60–106)	110 (78–126)	0,018
LVEF, %	55 (33–62)	32 (22–46)	0,001

In der Analyse der ersten Patientengruppe (Tabelle 10) wurde eine signifikant erhöhte Menge an LGE (12,2 g vs. 3,4 g), eine signifikant erhöhte Prävalenz an einer (antero-) septalen Position (33 % vs. 3 %) und ein signifikant erhöhtes intramurales Muster (37 % vs. 10 %) gefunden.

In der zweiten Patientengruppe (Tabelle 11) wurde ebenfalls eine signifikant erhöhte Menge an LGE (12,2 g vs. 3,4 g), eine signifikant erhöhte Prävalenz an einer (antero-) septalen Position (33 % vs. 3 %) und ein signifikant erhöhtes intramurales Muster (37 % vs. 10 %) identifiziert.

Auch die letzte Patientengruppe (Tabelle 12) wiesen eine signifikant erhöhte Menge an LGE (12 g vs. 3,4 g), eine signifikant erhöhte Prävalenz an einer (antero-) septalen Position (10 % vs. 3 %) und ein erhöhtes intramurales Muster (9 % vs. 10 %) auf.

Neben diesen LGE-Parametern für die Mortalität waren andere Parameter wie erhöhtes Alter, NYHA-Klasse > II, höheres LVEDV und niedrigeres LVEF Prädiktoren für eine schlechte Prognose bei LGE-positiven Patienten.

Anschließend wurde ebenfalls für alle drei Endpunkte eine multivariate Cox-Regressionsanalyse mit den in der obenstehenden orientierenden Analyse signifikant unterschiedlichen Parametern durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 13: Cox Regressionsanalyse für die Gesamtmortalität–Ausschließlich LGE positive Patienten.

Signifikante p Werte sind fett markiert. HR-hazard ratio,-KI–Konfidenzintervall, NYHA–New York Heart Association, LGE–Late gadolinium enhancement, myo–Myokard, LVEF–linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Ein p -Wert $< 0,0167$ wurde nach Bonferroni-Anpassung für mehrere Tests als signifikant angesehen. (Greulich 2020)

	HR (95 %-KI)	p
Alter	1,03 (1,0–1,06)	0,077
NYHA > 2	0,75 (0,34–1,64)	0,467
LGE/Myo Prozentsatz	1,06 (1,00–1,11)	0,045
Septales LGE	3,56 (1,18–10,69)	0,024
LVEF	0,98 (0,96–1,00)	0,121

Tabelle 14: Cox Regressionsanalyse für die kardiale Mortalität–Ausschließlich LGE positive Patienten.

Signifikante p Werte sind fett markiert. HR-hazard ratio,-KI–Konfidenzintervall, NYHA–New York Heart Association, LGE–Late gadolinium enhancement, myo–Myokard, LVEF–linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Ein p -Wert $< 0,0167$ wurde nach Bonferroni-Anpassung für mehrere Tests als signifikant angesehen. (Greulich 2020)

	HR (95 %-KI)	p
NYHA > 2	1,08 (0,44–2,66)	0,867
LGE/Myo Prozentsatz	1,03 (0,98–1,08)	0,283
Septales LGE	5,38 (1,54–18,85)	0,009
LVEF	0,98 (0,96–1,01)	0,177

Tabelle 15: Cox Regressionsanalyse für den plötzlichen Herztod (SCD)–Ausschließlich LGE positive Patienten.

Signifikante p Werte sind fett markiert. HR-hazard ratio,-KI–Konfidenzintervall, LGE–Late gadolinium enhancement, LVEF–linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Ein p -Wert $< 0,0167$ wurde nach Bonferroni-Anpassung für mehrere Tests als signifikant angesehen. (Greulich 2020)

	HR (95 %-KI)	p
Septales LGE	4,59 (1,38–15,24)	0,013
LVEF	0,99 (0,96–1,02)	0,478

In der multivariaten Teilanalyse war ein septales LGE der stärkste prognostische Parameter für alle Endpunkte (Gesamtmortalität HR: 3,56; 95 %-KI: 1,18 bis 10,69; $p = 0,024$, kardiale Mortalität HR: 5,38; 95 %-KI: 1,54 bis 18,85; $p = 0,009$, SCD HR: 4,59; 95 %-KI: 1,38 bis 15,24; $p = 0,013$).

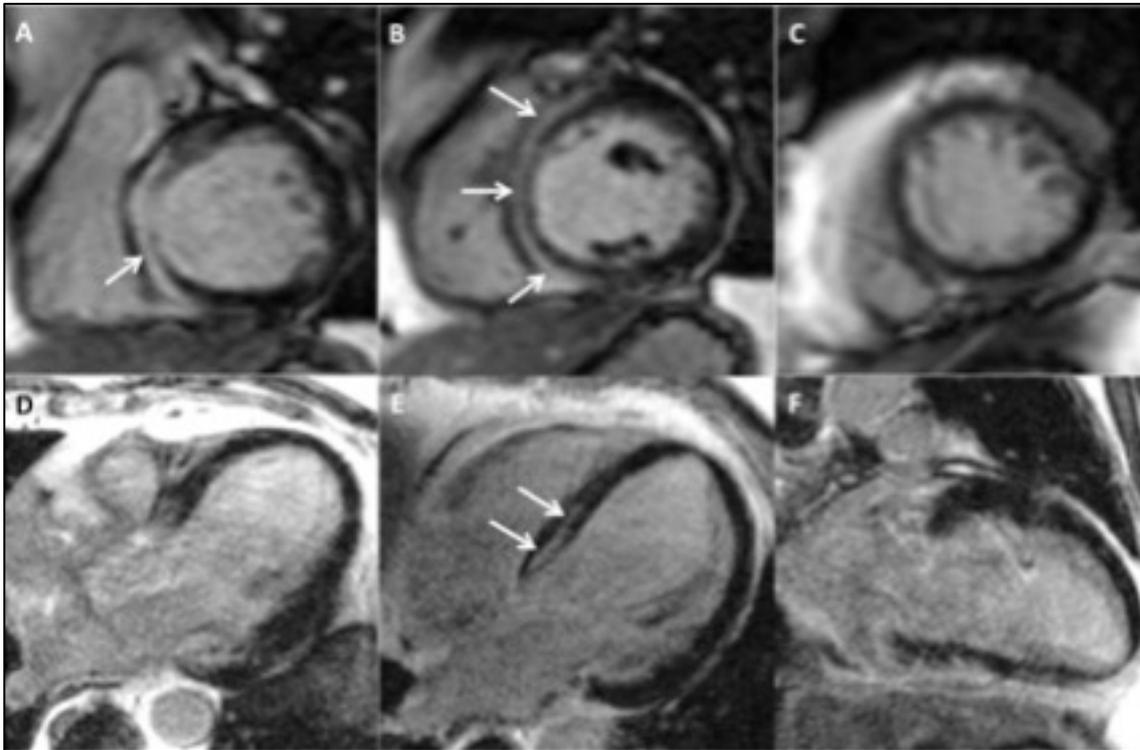


Abbildung 17: Patientenbeispiel mit septalem LGE. A-C: Kurzachsenansichten, D: 3-Kammeransicht, E: 4-Kammeransicht, F: 2-Kammeransicht. Biventrikuläre EMB-Proben zeigten PVB19-Myokarditis. (Greulich 2020)

Die Abbildung 17 zeigt ein Beispiel von einem Patienten mit septalem LGE und einer LVEF von über 40 %, der während der Nachsorge an einem SCD verstarb. Es handelt sich dabei um einen Fall eines 62-jährigen Mannes ohne auffällige medizinische Vorgeschichte, welcher sich einer CMR zur diagnostischen Abklärung der Myokarditis unterzog. Der Patient zeigte eine Dyspnoe unter Belastung sowie eine atypische Angina pectoris. Die CMR ergab eine LVEF von 43 % sowie ein LGE mit intramuralem Muster im Septum (s. Pfeile) mit einem Ausmaß von 7,9 % der linksventrikulären Masse. Sechs Jahre später starb dieser Patient an einem plötzlichen Herztod (SCD).

4 Diskussion

4.1 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Dies ist die erste Studie, die die Mortalität und den prognostischen Wert des LGE bei Patienten mit histologisch gesicherter viraler Myokarditis in einem 10-jährigen Follow-Up untersucht. Patienten mit Biopsie-gesicherter viraler Myokarditis zeigen eine 10-Jahres-Mortalität von 39,3 %, welche in 27,3 % der Fälle eine kardiale Todesursache haben.

Diese Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen die Notwendigkeit nicht-invasiver Prädiktoren, um Patienten mit dem höchsten Sterberisiko bestmöglich zu identifizieren, da das, durch eine EMB bestimmte, auslösende Virus allein nicht ausreicht, um den Krankheitsverlauf der Patienten zu prognostizieren.

Es konnte ebenfalls belegt werden, dass nicht nur das bloße Vorhandensein oder Ausmaß des LGE, sondern insbesondere ein septales oder intramurales LGE-Muster mit dem höchsten Mortalitätsrisiko verbunden ist.

Neben den genannten LGE-Parametern scheinen gemäß der vorliegenden Arbeit auch eine reduzierte LVEF sowie ein fortgeschrittenes NYHA-Stadium von prognostischem Wert zu sein.

4.2 Methoden

4.2.1 Patientenkollektiv

183 von 202 nachbeobachteten Patienten entsprechen mit 90,1 % einer hohen Nachbeobachtungsrate. Die Evidenzstärke dieser Studie wird dadurch unterstrichen.

4.2.2 Durchführung und Auswertung der CMR

Die CMR wurde bei jedem Patienten standardisiert nach genanntem Protokoll durchgeführt. Es hat über die Jahre des Follow-Ups keinerlei Unterschiede in der Datenerfassung gegeben. Ähnliche Studien arbeiten mit einem vergleichbaren Protokoll (Grün, 2012; Aquaro, 2017; Gräni, 2017).

4.2.3 Durchführung und Auswertung der EMB

Die Durchführung und Auswertung der EMB wurde standardmäßig bei allen Patienten durchgeführt. Die Proben der EMB wurden nach etabliertem Verfahren in der Kardiopathologie des Universitätsklinikums Tübingen analysiert.

4.2.4 Nachweis viraler Genome im Biopsiematerial

Der Nachweis viraler Genome im Biopsiematerial wurde bei allen Proben durchgeführt. In der vorliegenden Studie wurden allesamt virale Erreger diagnostiziert. Nicht-virale Auslöser, wie beispielsweise Bakterien oder Protozoen, wurden nicht erfasst.

4.2.5 Klinisches Follow-Up

Das klinische Follow-Up wurde telefonisch durchgeführt.

Mithilfe des standardisierten Fragebogens auf Grundlage der Canadian Cardiovascular Society (CCS) konnten gute vergleichbare Resultate erwirkt und statistisch ausgewertet werden.

Vereinzelte Patienten wollten keine näheren Informationen zu ihrem Gesundheitszustand preisgeben. Dadurch fehlen die klinisch relevanten Informationen und konnten dementsprechend nicht in die Statistik einbezogen werden. So sind tatsächliche Abweichungen unter den Prädiktoren der Mortalität möglich.

Ferner konnten einige Patienten krankheitsbedingt, wegen Urlaubs oder aus anderen Gründen zunächst nicht erreicht werden, sodass sich das gesamte Follow-Up über 15 Monate erstreckt hat.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Patientenkollektiv

4.3.1.1 Klinische Basisdaten

183 von 203 Patienten (in der Mehrzahl Männer; Follow-Up Quote: 90,1%) standen zur Nachbeobachtung zur Verfügung. Dieses Langzeit-Follow-Up wurde mit einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 10,1 Jahren durchgeführt.

Zum Zeitpunkt der CMR waren die Patienten im Median 53 Jahre alt und wiesen als häufigste Erstvorstellung die Symptome des akuten Koronarsyndroms auf.

Eine biventrikuläre EMB wurde bei $n = 166$ (57,9 %) der Patienten durchgeführt, dabei war das PVB19 am häufigsten vertreten.

In Bezug auf das häufigste auslösende Virus anhand von mikrobiologischem Nachweis im EMB-Material wurde in der vorliegenden Arbeit, wie auch in der aktuellen Literatur, PVB19 mit einem Anteil von 57,4 % identifiziert. (Kindermann, 2012)

4.3.1.2 Charakterisierung mittels CMR

Im untersuchten Patientenkollektiv war die LVEF mit 44 % reduziert. LGE war bei 101 Patienten vorhanden, was einem Anteil von 55,2 % entspricht. Patienten mit LGE zeigten eine niedrigere LVEF, größere Ventrikel, ein höheres BNP und einen höheren Troponinspiegel.

Bezüglich der Lokalisation des LGE zeigte sich ein Übergewicht für die inferolaterale Wandlage mit einem Anteil von 44,6 % sowie für eine lineare Verteilung mit einem Anteil von 52,5 %.

Die Studie von Gräni et al. aus dem Jahr 2017, in der 670 Patienten in einem Follow-Up über im Mittel 4,7 Jahre nachbeobachtet wurden, zeigt mit einem LVEF von 49,6 % vergleichbare Ergebnisse.

4.3.2 10-Jahres-Follow-Up

In dieser 10-jährigen Langzeit-Follow-Up-Studie konnte eine Mortalitätsrate von 39,3 % beobachtet werden, was etwa einer Verdopplung der Sterblichkeitsrate bei den 5-Jahres-Ergebnissen von Patienten mit Biopsie-gesicherter, viraler Myokarditis der Studie von Grün et al. Entspricht (19,2 %). (Grün, 2012)

Ähnlich wie bei den 5-Jahres-Ergebnissen (Grün, 2012) traten die meisten Todesfälle mit einem absoluten Anteil von 27,3 % aus kardialen Gründen, wie der SCD, mit einem absoluten Anteil von 10,9 % auf.

Die Prävalenz von PVB19 und HHV6 war bei Patienten, die starben, ähnlich wie bei Patienten, die kein entsprechendes Ereignis erlebten. Obwohl es für die

endgültige Diagnose einer viralen Myokarditis unerlässlich ist, scheint daher der invasive Ansatz der EMB zur Bestimmung des auslösenden Virus kein ausreichender Prädiktor für die Mortalität zu sein. Aus einer Studie aus dem Jahre 2016 von Greulich et al., in der 108 Patienten mit durch EMB nachgewiesenem PVB19 nachbeobachtet wurden, geht hervor, dass die Viruslast, gemessen anhand der PVB19-Genomkopien im Myokard, in keinem Zusammenhang mit dem Langzeitergebnis steht. (Greulich, 2016)

Diese Ergebnisse unterstreichen den dringenden Bedarf an Prädiktoren, um die Patienten mit dem höchsten Risiko für ein unerwünschtes Ergebnis identifizieren zu können.

4.3.3 Prädiktoren der Mortalität

4.3.3.1 Identifikation primärer Prädiktoren

Aus den genannten Gründen sind nicht-invasive Ansätze, die sowohl die Herzfunktion als auch das Myokardgewebe charakterisieren, besonders empfehlenswert. Eine ausführliche Charakterisierung mittels CMR, wie sie in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde, kann diese Bedingungen erfüllen und es konnte sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der Studie von Grün et al. und Gräni et al. gezeigt werden, dass das Vorhandensein eines LGE als zuverlässiger Prädiktor für die Mortalität in einer 5-Jahres-Follow-Up-Studie dienen kann. (Grün, 2012; Gräni, 2017)

Neben dem LGE, welches der zuverlässigste Prädiktor für das Ergebnis zu sein scheint, waren auch andere Parameter wie Alter, Dyspnoe, NYHA Grad III und erhöhte BNP-Werte mit einer erhöhten Mortalität verbunden, die mit den Ergebnissen früherer Studien übereinstimmen. (Grün, 2012; Ammirati, 2018)

Darüber hinaus zeigte ein signifikanter Anteil der Patienten in dieser Studie eine beeinträchtigte LVEF, welche bereits als bekannter Prädiktor für ein negatives Ergebnis nach ischämischen und nicht-ischämischen Kardiomyopathien ist. (Grün, 2012; Gräni, 2017)

Die Überlebenszeit-Analysen, in welchen die Patienten nach LGE-Status und LVEF-Status gruppiert wurden, zeigten jedoch einen deutlich überlegenen

prognostischen Wert des LGE gegenüber der LVEF. Vor allem bei Patienten mit Biopsie-gesicherter viraler Myokarditis, die an SCD starben, war dieses Ergebnis stark ausgeprägt. LGE-positive Patienten mit einer LVEF unterhalb von 40 % hatten ein höheres Risiko, an SCD zu sterben als LGE-negative Patienten derselben LVEF-Gruppe. Diese Ergebnisse unterstützen die Erkenntnisse anderer Studien an großen Kohorten von Patienten ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathien, die einen zusätzlichen prognostischen Wert des LGE gegenüber dem Vorhersagewert einer niedrigen LVEF allein für das Auftreten von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen haben. (Wong, 2013; Cheong, 2013)

Wong et al. betrachteten 1068 Patienten und kamen zu dem Ergebnis, dass diejenigen ohne LGE eine günstigere Prognose hatten, selbst, wenn die LVEF stark verringert war (Wong, 2013).

Die Studie der Autoren Cheong et al. konnte bei 857 Patienten zeigen, dass Patienten mit reduzierter LVEF unterhalb von 30 % eine schlechtere Prognose aufweisen, was bei Anwesenheit eines LGE noch gravierender war. (Cheong, 2009)

4.3.3.2 Identifikation sekundärer Prädiktoren mittels Teilanalysen

Trotz der starken Assoziation des LGE mit der Mortalität bei Patienten mit Biopsie-gesicherter viraler Myokarditis ist es wichtig zu erwähnen, dass umgekehrt viele Patienten mit Nachweis einer LGE nicht im Follow-Up-Zeitraum verstarben. Daten der Arbeitsgruppe um Schumm et al. deuten auf eine noch bessere negative Vorhersage eines normalen, LGE-negativen CMR im Vergleich zum positiven Vorhersagewert eines LGE-positiven CMR hin. (Schumm, 2014) Daher ist eine zusätzliche Risikostratifizierung bei LGE-positiven Patienten zur Darstellung derjenigen mit dem höchsten Risiko für kardiale Ereignisse besonders wichtig und wünschenswert.

Mahrholdt et al. waren die ersten Autoren, die verschiedene LGE-Muster bei Patienten mit viraler Myokarditis beschrieben haben (Mahrholdt, 2006). Sie beschrieben einerseits eine subepikardiale Lokalisation in der Seitenwand, die mit einer günstigeren Prognose verbunden ist sowie andererseits eine

intramurale Lokalisation in der anteroseptalen Wand, die mit einer negativen Prognose verbunden ist. Neuere Studien folgten diesem Ansatz und fanden ähnliche Ergebnisse bei einer großen Patientenkohorte mit Verdacht auf eine Myokarditis. (Gräni, 2017; Aquaro, 2017)

Gräni et al. führten LGE-CMR bei 670 Patienten mit Verdacht auf Myokarditis durch und versuchten, den prognostischen Wert nicht nur der LGE-Präsenz, sondern auch der LGE-Lage und des Musters zu bestimmen. Sie konnten zeigen, dass ein septales und intramurales LGE die stärksten Assoziationen mit schweren kardialen Komplikationen (MACE) aufweist. (Gräni, 2017)

Aquaro et al. analysierten LGE-CMR-Daten von 386 Patienten mit akuter Myokarditis und verminderter LVEF. Patienten mit intramuralem LGE im anteroseptalen Bereich hatten eine schlechtere Prognose als Patienten mit anderen LGE-Mustern. Ein anteroseptales LGE war der beste unabhängige CMR-Prädiktor für den kombinierten Endpunkt von Herztod, angemessener ICD-Schockabgabe, wiederbelebtem Herzstillstand sowie Krankenhausaufenthalt bei Herzinsuffizienz. (Aquaro, 2017)

In der vorliegenden Studie wurde daher eine Subanalyse durchgeführt, die sich ausschließlich auf LGE-positive Patienten mit Todesfolge im Vergleich zu LGE-positiven Patienten ohne Ereignis konzentriert. Die hierbei ermittelten LGE-CMR Prädiktoren für die Mortalität waren ein erhöhtes Ausmaß des LGE, eine anteroseptale Lokalisation sowie ein intramurales Muster. Bei der multivariaten Analyse war das Septum-LGE der stärkste Prädiktor für die Gesamtmortalität, die kardiale Mortalität und das Auftreten von SCD, was die ungünstige Prognose der septalen LGE aus früheren Studien bestätigt. (Gräni, 2017; Aquaro, 2017; Mahrholdt 2006)

Im Gegensatz zu den früheren Studien von Gräni und Aquaro beinhaltet die vorliegende Studie jedoch Patienten mit definitiver EMB-gesicherter viraler Myokarditis, ein > 10-Jahres-Follow-Up und keinen kombinierten Endpunkt, sondern den Endpunkt Mortalität.

Als potenzieller Mechanismus für einen unerwünschten Krankheitsverlauf könnte das septale LGE das Reizleitungssystem betreffen, und somit ein Substrat für

bösartige Arrhythmien darstellen. Assomull et al. konnten bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zeigen, dass die durch CMR bestimmte intramurale Fibrose ein Prädiktor für den kombinierten Endpunkt von Gesamtmortalität und kardiovaskulärem Krankenhausaufenthalt ist. (Assomull, 2006)

Darüber hinaus ist die intramurale Fibrose ein Risikofaktor für SCD oder eine ventrikuläre Tachykardie. Es ist bekannt, dass die Myokarditis in einer dilatativen Kardiomyopathie enden kann (Kindermann 2008). Daher könnte zumindest bei einigen der hier untersuchten Patienten eine dilatative Kardiomyopathie als Folge einer vorangegangenen Myokarditis auftreten (Assomull, 2006).

4.4 Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit weist mehrere Limitationen auf. Zum ersten wurden keine neuen CMR Mapping Techniken wie T1- und T2-Mapping angewendet, da diese zum Zeitpunkt der MRT-Durchführung noch nicht verfügbar waren. Jüngste Daten zeigen einen zusätzlichen diagnostischen Nutzen zum LGE durch den Nachweis diffuser Prozesse von Fibrose und Entzündung bei Myokarditis. (Ferreira, 2018)

Allerdings gilt ebenfalls, dass die Aussagekraft der Mapping-Techniken vom Gerätetyp und der verwendeten Sequenz abhängt.

Die alleinige Verwendung von LGE zur Diagnosestellung der Myokarditis wird nicht empfohlen, da sie in milden Fällen nicht spezifisch für aktive oder akute Entzündungen ist. LGE ist sensitiv zum Nachweis von myokardialen Narben. Es kann jedoch nicht zwischen aktiver Entzündung und chronisches Narben unterschieden werden. (Ferreira, 2018)

Die in dieser Arbeit dargestellte Studie zielte jedoch darauf ab, den prognostischen anstelle des diagnostischen Wertes des LGE bei Patienten mit Biopsie-gesicherter viraler Myokarditis zu untersuchen.

Es konnte aufgezeigt werden, dass LGE als nicht-invasiver Parameter ein unabhängiger Prädiktor für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ist.

Zum zweiten wurden T2-gewichtete Bilder nicht bei allen Patienten konsistent durchgeführt und deshalb nicht in die Analyse der Studie mit aufgenommen.

Diese Bilder wurden in einigen Studien verwendet, um das Myokardödem zu beschreiben. Diese Technik ist jedoch auf mehreren Ebenen problematisch, da die Anfälligkeit für Arrhythmien und Bewegungen, der geringe Signal-Rausch-Abstand, die beeinträchtigte Bildqualität und inkonsistente Ergebnisse die breite Anwendung einschränken. (Greulich, 2015; Ferreira, 2018)

5 Zusammenfassung

5.1 Schlussfolgerung

Bei Patienten mit Biopsie-gesicherter viraler Myokarditis ermöglicht die Bestimmung von LGE die effektive Identifikation von Patienten mit dem höchsten Mortalitätsrisiko. Dabei ist besonders hervorzuheben, dass das bloße Vorhandensein von LGE bereits eine schlechte Prognose aufweist. Je nach LGE-Muster lassen sich risikoreichere Unterformen definieren. Dabei zeigen intramurale und septale LGE-Muster eine hohe Assoziation mit Mortalität, während Patienten ohne LGE (beziehungsweise anderen LGE-Mustern) eine günstigere Prognose darstellten. Aus diesem Grund sollten Patienten mit Myokarditis, die im CMR ein LGE (und insbesondere ein intramurales oder septales LGE-Muster) aufweisen, in der klinischen Praxis engmaschiger überwacht werden.

5.2 Perspektiven

5.2.1 Implikationen für die Patientenversorgung

Wir empfehlen aus den genannten Gründen eine umfangreiche LGE-Analyse als effektives non-invasives Instrument zur Vorhersage der Mortalität in dieser Hochrisikogruppe von Patienten mit Biopsie-gesicherter Myokarditis durchzuführen und bei Nachweis der genannten LGE-Muster eine regelmäßige Verlaufskontrolle vorzunehmen.

5.2.2 Ausblick auf zukünftige Forschungsprojekte

Zukünftige Studien sollten insbesondere untersuchen, ob eine konsequente Überwachung oder neue therapeutische Ansätze den hohen Prozentsatz tödlich verlaufender Fälle bei Patienten mit Biopsie-gesicherter viraler Myokarditis, die ein intramurales septales LGE aufweisen, reduzieren könnten. Sollte die Mortalität der viralen Myokarditis dadurch tatsächlich sinken, wäre dies ein großer Fortschritt in der Kardiologie.

6 Literaturverzeichnis

- Akamatsu Y, Yamamoto T, Yamamoto K, et al. Porphyromonas gingivalis induces myocarditis and/or myocardial infarction in mice and IL-17A is involved in pathogenesis of these diseases. *Archives of Oral Biology*. 2011;56(11):1290-1298. doi:10.1016/j.archoralbio.2011.05.012
- Ammirati E, Cipriani M, Moro C, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis. *Circulation*. 2018;138(11):1088-1099. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319
- Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, et al. Cardiac MR With Late Gadolinium Enhancement in Acute Myocarditis With Preserved Systolic Function: ITAMY Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(16):1977-1987. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.044
- Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance, Fibrosis, and Prognosis in Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(10):1977-1985. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.049
- Authors/Task Force Members, Hamm CW, Bassand JP, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2011;32(23):2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236
- Biesbroek PS, Beek AM, Germans T, Niessen HWM, van Rossum AC. Diagnosis of myocarditis: Current state and future perspectives. *International Journal of Cardiology*. 2015;191:211-219. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.008
- Cheong BYC, Muthupillai R, Wilson JM, et al. Prognostic Significance of Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*. 2009;120(21):2069-2076. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.852517
- Childs H, Friedrich MG. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Myocarditis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2011;54(3):266-275. doi:10.1016/j.pcad.2011.09.003
- Chimenti C, Frustaci A. Contribution and Risks of Left Ventricular Endomyocardial Biopsy in Patients With Cardiomyopathies. *Circulation*. 2013;128(14):1531-1541. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.13.001414

- Corvisart des Marets. Essai sur les maladies et les lésions organiques du coeur et des gros vaisseaux. Méquignon- Marvis, Paris; 1811.
- Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1526-1538. doi:10.1056/NEJMra0800028
- Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart*. 2012;98(11):835. doi:10.1136/heartjnl-2012-301686
- Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1475-1487. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.007
- Gräni C, Eichhorn C, Bière L, et al. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):1964-1976. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.050
- Greulich S, Kindermann I, Schumm J, et al. Predictors of outcome in patients with parvovirus B19 positive endomyocardial biopsy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(1):O80. doi:10.1186/1532-429X-17-S1-O80
- Greulich S, Seitz A, Müller KAL, et al. Predictors of Mortality in Patients With Biopsy-Proven Viral Myocarditis: 10-Year Outcome Data. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(16):e015351-e015351. doi:10.1161/JAHA.119.015351
- Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-Term Follow-Up of Biopsy-Proven Viral Myocarditis: Predictors of Mortality and Incomplete Recovery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(18):1604-1615. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.007
- Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(21):2348-2364. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.937
- Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(9):779-792. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.074
- Klingel K, Kandolf R. Endomyokardbiopsie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2004;152(6):611-619. doi:10.1007/s00112-004-0948-6
- Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR)

- protocols: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1):17. doi:10.1186/s12968-020-00607-1
- Luckner D, Albinni S, Glaser V, Hauser J, Michel-Behnke I, Marx M. Herz und Viren: Die virale Myokarditis heute. *Kinder- und Jugendmedizin*. 2013;13:39-48. doi:10.1055/s-0038-1629322
 - Magnani JW, Dec GW. Myocarditis. *Circulation*. 2006;113(6):876-890. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584532
 - Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, Patterns of Myocardial Damage, and Clinical Course of Viral Myocarditis. *Circulation*. 2006;114(15):1581-1590. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509
 - Mahrholdt H, Sechtem U. Bildgebende Verfahren bei Myokarditis und Kardiomyopathie. *Dtsch med Wochenschr*. 2016;141(02):89-94. doi:10.1055/s-0041-108365
 - Mahrholdt H, Sechtem U. Gewebedifferenzierung mittels Kontrast-MRT („late enhancement“): Praktische Anwendung sowie Stellenwert in der Diagnostik und Differenzialdiagnostik. *Kardiologe*. 2008;2(3):215-226. doi:10.1007/s12181-008-0090-0
 - Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A Clinical Trial of Immunosuppressive Therapy for Myocarditis. *N Engl J Med*. 1995;333(5):269-275. doi:10.1056/NEJM199508033330501
 - Pinger S. 6 – Kardiomyopathien. In: Pinger S, ed. *Repetitorium Kardiologie (Dritte Auflage)*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH; 2011: 334
 - Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-842. doi:10.1161/01.CIR.93.5.841
 - Rudiger A, Vogt P, Follath F. Myokarditis, Curriculum Schweiz Med Forum; 2005;05(34):845-850
 - Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet*. 2012;379(9817):738-747. doi:10.1016/S0140-6736(11)60648-X
 - Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020;47(3):268-288. doi:10.1111/jcpe.13189
 - Schumm J, Greulich S, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected

myocarditis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*.
2014;16(1):14. doi:10.1186/1532-429X-16-14

- Schwenzer N, Ehrenfeld M. 3 - Bildgebende Verfahren. In: Schwenzer N, Ehrenfeld M, ed: *Chirurgische Grundlagen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2008: 67
- Steffel J, Lüscher TF. Herzmuskelerkrankungen. In: Steffel J, Lüscher TF, eds. *Herz-Kreislauf*. Springer Berlin Heidelberg; 2011:78-81. doi:10.1007/978-3-642-16718-8_7
- Stierle U. 7 - Entzündliche Herzerkrankungen, kardiale Raumforderungen. In: Stierle U, ed. *Klinikleitfaden Kardiologie (Sechste Ausgabe)*. Urban & Fischer; 2017:350-353. doi:10.1016/B978-3-437-22284-9.00007-4
- Welsch U, *Lehrbuch Histologie* (5. Auflage) 2018: © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München
- Wong TC, Piehler KM, Zareba KM, et al. Myocardial Damage Detected by Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance Is Associated With Subsequent Hospitalization for Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2(6):e000416. doi:10.1161/JAHA.113.000416

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart in der Abteilung für Kardiologie und Angiologie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Heiko Mahrholdt durchgeführt.

Betreut wurde die Arbeit von Prof. Dr. med. Simon Greulich, der entscheidend zur Entstehung und Korrektur beigetragen hat.

Die Datenerhebung der Analysedaten wurde von mir durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte durch PD Dr. med. Karin Müller und Dr. med. Andreas Seitz.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand

8 Publikationsverzeichnis

8.1 Originalarbeit

- Greulich S, Seitz A, Müller KAL, Grün S, Ong P, Ebadi N, Kreisselmeier KP, Seizer P, Bekeredjian R, Zwadlo C, Gräni C, Klingel K, Gawaz M, Sechtem U, Mahrholdt H. Predictors of Mortality in Patients With Biopsy-Proven Viral Myocarditis: 10-Year Outcome Data. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16):e015351-e015351. doi:10.1161/JAHA.119.015351

9 Danksagung

Bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Heiko Mahrholdt bedanke ich mich recht herzlich für die Überlassung des spannenden Themas. Ohne die Abteilung und Patienten wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Mein besonderer Dank gilt meinem einzigartigen Betreuer Herrn Prof. Dr. Simon Greulich für die exzellente Betreuung, die motivierende Unterstützung und stetige Hilfsbereitschaft bei der Erstellung dieser Dissertationsarbeit.

Herrn Dr. Andreas Seitz möchte ich für die ständige Hilfe im Robert-Bosch-Krankenhaus danken.

Ich möchte mich ebenfalls bei meinen Freunden, allen voran bei Jan und Nicolai bedanken, die in so manch schwierigen und vermeintlich aussichtslosen Zeiten immer für mich da waren.

Bei meinen beiden älteren Geschwistern, Homaira Lodin und Ahmad Walid Ebadi, bedanke ich mich dafür, dass sie sich immer um ihren „kleinen Bruder“ kümmern.

Meiner geliebten Frau Nasrin danke ich ebenfalls, dass sie immer für mich da ist und mich in jeder Lebenslage liebevoll unterstützt.

Der letzte Dank gebührt meinen geliebten Eltern, Laila und Dr. Rahimuddin Ebadi, die sich seit jeher immer aufopferungsvoll um meine Geschwister und mich gekümmert und uns drei zu erfolgreichen Kindern erzogen haben. Ohne euch stände ich nicht dort, wo ich jetzt stehe, und diese Arbeit hätte ich niemals verfasst.

Vielen lieben Dank!

