

Herzlinik Ulm

Prof. Dr. med. P. Bernhardt

**Untersuchungen der kardialen Funktions- und
Deformationsparameter bei Patienten mit
idiopathisch inflammatorischen Myopathien mittels
kardialer Magnetresonanztomographie**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Ulm

Ahmet Muhammed Güleroglu

Boyabat/Türkei

2019

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Bernhardt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Meinrad Beer

Tag der Promotion: 03.07.2020

Die Widmung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1. Idiopathisch inflammatorische Myopathien.....	3
1.2. Herzbeteiligung bei idiopathisch inflammatorischen Myopathien	8
1.3. Ziel der Studie	11
2. Material und Methoden	13
2.1. Ethik	13
2.2. Studienpopulation	13
2.3. Aufnahmeuntersuchung	14
2.4. Physikalische Grundlagen der MRT	14
2.5. Kardio-MRT Sequenzen.....	17
2.6. Untersuchungsablauf	21
2.7. Kontrastmittel	22
2.8. Kardio-MRT- Protokoll.....	22
2.9. Auswertung	24
3. Ergebnisse	31
3.1. Patientenkollektiv	31
3.2. Kardio-MRT-Ergebnisse.....	36
3.3. Strain-Ergebnisse.....	39
4. Diskussion	44
4.1. Globaler longitudinaler Strain und linksventrikuläre Ejektionsfraktion	45
4.2. Entwicklung der myokardialen Deformationsparameter	47
4.3. LGE	48
4.4. Geschlechtsunterschiede	50

4.5. Limitationen.....	51
4.6. Schlussfolgerung.....	52
5. Zusammenfassung	53
6. Literaturverzeichnis	55
7. Lebenslauf.....,	67

Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
BMI	Body Mass Index
CK, CK-MB	Creatinkinase, Creatinkinase Isoenzym MB
CRP	C-reaktives Protein
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
EDV	enddiastolisches Volumen
EDVi	enddiastolischer Volumenindex
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
ESV	endsystolisches Volumen
GCS	globaler circumferentieller Strain
GLS	globaler longitudinaler Strain
GRS	globaler radialer Strain
IMCCP	International Myositis Classification Criteria Project
Kardio-MRT	kardiale Magnetresonanztomographie
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV	linksventrikulär
LVEF 60	linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 60%
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
MACE	schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
NTproBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptid

RV	rechtsventrikulär
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SE	Spin-Echo Sequenz
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
SR	Strain Rate
SSFP	Steady State Free Precession Sequenz
TSE	Turbo-Spin-Echo Sequenz

1. Einleitung

Die idiopathischen inflammatorischen Myopathien sind eine seltene, heterogene Krankheitsgruppe, deren Hauptcharakteristiken eine progrediente Bewegungseinschränkung und inflammatorische Zellinfiltrate im Skelettmuskel ist. In manchen Fällen kann es zur kardialen Beteiligung kommen. Laut der Deutschen Gesellschaft für Neurologie erfolgt die Klassifizierung der Myositiden nach klinischen, histologischen und immunpathologischen Kriterien.

Die kardiale Beteiligung bei idiopathisch inflammatorischen Myopathien wurde schon früh beschrieben (Oppenheim, 1899). Klinisch manifeste Herzerkrankungen sind bei Patienten mit Myositis gelegentlich zu beobachten, jedoch gibt es unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit und zur Ausprägung der Pathologie in verschiedenen Studien (Gottdiener et al., 1978; Lundberg, 2006). Am häufigsten wird die kongestive Herzinsuffizienz beobachtet. Von den klinisch manifesten Herzerkrankungen bei der Myositis Erkrankung muss man die subklinische kardiale Beteiligung abgrenzen.

Die subklinische Herzbeteiligung wird weitaus häufiger als die klinisch manifesten Herzerkrankungen beschrieben, jedoch hängt die Häufigkeit davon ab, welche diagnostischen Mittel man benutzt (Zhang et al., 2012). Eine klinische Symptomatik des Patienten ist vorhanden, aber unspezifisch (Taylor et al., 1993). Bei Patienten mit idiopathisch inflammatorischen Muskelerkrankungen mit subklinischer kardialer Beteiligung wurde gezeigt, dass die diagnostischen Möglichkeiten wie Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiographie und Kontrolle der Herzenzyme im Blut diese Erkrankung nicht frühzeitig detektieren können und auch unterschiedliche Sensitivitäten aufzeigen (Gaul et al., 2006).

Zusätzlich muss man sich vor Augen führen, dass die Beteiligung des Herzens und der Atemmuskulatur die signifikanten Prognosefaktoren für die Mortalität bei Myositis-Patienten ist, vor allem im ersten Jahr nach Diagnosestellung (Danko et al., 2004; Dobloug et al., 2017; Sultan et al., 2002). Unter diesen Gesichtspunkten ist es erforderlich, dass bei solch einer progressiven chronischen Krankheit ein diagnostisches Mittel zur Früherkennung vorhanden ist mit der man eine kardiale Beteiligung sicher nachweisen und den Krankheitsprogress beobachten kann.

Die kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) ist ein diagnostisches Verfahren von zunehmender Bedeutung in der nicht-invasiven Diagnostik. Mittels des Kardio-MRT kann man nicht nur Anomalien der anatomischen Form und Größe wie z.B. Klappenveränderungen, sondern auch ischämische Veränderungen wie Myokardinfarkt oder inflammatorische Vorgänge wie Myokarditis darstellen (Bernhardt et al., 2006; Friedrich et al., 2009; Mahrholdt et al., 2004). In einigen Studien haben sich Hinweise dafür gezeigt, dass die kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) die subklinische Beteiligung bei der idiopathisch inflammatorischen Myositis aufzeigen kann (Mavrogeni et al., 2014; Mavrogeni et al., 2015).

Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist es Kardio-MRT Charakteristika bei Patienten mit idiopathisch inflammatorischen Myopathien zu beschreiben, um in der Zukunft die Beteiligung des Herzens früh und sicher zu erkennen. Des Weiteren soll durch eine Verlaufsuntersuchung mögliche Progressionen erkannt werden. Dazu wurde ein größeres Patientenkollektiv erstellt, die zu Kardio-MRT Untersuchungen eingeladen worden sind.

1.1. Idiopathisch inflammatorische Myopathien

Die Diagnose der idiopathisch inflammatorischen Myopathie wurde traditionell gestellt nach den Kriterien von Bohan und Peter aus dem Jahre 1975 (Bohan et al., 1975). Diese sind 1) klinische Manifestation mit chronisch progredienter Muskelschwäche, 2) erhöhte Serumspiegel der Muskelenzyme insbesondere der Creatinkinase (CK), 3) elektromyographische Veränderungen und 4) histopathologische Veränderungen in der Muskelbiopsie. Die Bohan und Peter Klassifikation war lange Zeit eine gute Möglichkeit für die Diagnosestellung einer idiopathisch inflammatorischen Myopathie, jedoch sind diese Kriterien in Anbetracht des technischen Fortschritts unzureichend (Hoogendijk et al., 2004; Tieu et al., 2016). Zusätzlich zu den Kriterien aus der Bohan und Peter Klassifikation wird heutzutage die MRT Untersuchung durchgeführt und immunologische Verfahren, wie spezifische Myositis-Autoantikörper, nachgewiesen (Oldroyd et al., 2017).

Das neue Modell der „International Myositis Classification Criteria Project“ (IMCCP) hat im Vergleich zu den anderen Klassifikationskriterien eine bessere Sensitivität und Spezifität. In diesem neuen Modell werden Score Punkte verteilt, in Abhängigkeit davon wie viele Kriterien erfüllt werden. Je nach Punktzahl wird die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer idiopathischen inflammatorischen Myopathie angegeben (Pilkington et al., 2014).

Die idiopathisch inflammatorischen Myopathien werden heutzutage in die folgenden Subtypen unterteilt (Findlay et al., 2015):

1. Dermatomyositis
2. Polymyositis
3. Sporadische Einschlusskörperchenmyositis
4. Autoimmunvermittelte nekrotisierende Myositis
5. Nicht-spezifische Myositis
6. Sonderformen

Aus epidemiologischer Sicht betrachtet ist die Myositis eine seltene Erkrankung

mit einer gesamten jährlichen Inzidenz von ungefähr 1/100.000 (Dimachkie et al., 2014). Bis auf wenige Ausnahmen sind die Myopathie-Arten eine Krankheit des Erwachsenenalters und Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Die verschiedenen Subgruppen der idiopathisch inflammatorischen Myopathien haben einige Gemeinsamkeiten. Alle Myositis Formen haben neben anderen klinischen Symptomen eine chronische, proximal betonte und symmetrische Muskelschwäche gemeinsam. Zusätzlich ist ein variabler Anstieg des Muskelenzyms Creatinkinase zu beobachten und ein nicht-spezifisches abnormales Elektromyogramm (EMG). In der Muskelbiopsie ist ein inflammatorisches Zellexsudat und untergegangene Muskelfasern vorzufinden. Jedoch sind die verschiedenen Myopathie Formen trotz aller Gemeinsamkeiten eine heterogene Gruppe (Dimachkie et al., 2012).

Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten mit den Diagnosen Dermatomyositis, Polymyositis und nicht-spezifische Myositis untersucht.

1.1.1. Polymyositis und Dermatomyositis

Epidemiologie

Dermatomyositis und Polymyositis sind die 2 Hauptformen der idiopathisch inflammatorischen Muskelerkrankungen. Diese Erkrankungen sind doppelt so häufig bei Frauen vorzufinden als bei Männern. Polymyositis ist nur sehr selten bei Kindern anzutreffen. Sie betrifft hauptsächlich Erwachsene älter als 20 Jahre, speziell in der Altersgruppe zwischen 45 und 60 Jahre. Obwohl die Dermatomyositis in erster Linie eine Erkrankung des Erwachsenenalters ist, wird es auch im Kindesalter beobachtet meist zwischen 5 und 14 Jahre. Die Dermatomyositis bei jüngeren Patienten wird „juvenile Dermatomyositis“ bezeichnet und als eigene Entität aufgefasst (Bernatsky et al., 2010).

Die Dermatomyositis und Polymyositis ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit verbunden Malignome zu entwickeln. Bei der Dermatomyositis ist das Risiko für eine Neoplasie 6-fach erhöht und bei einer Polymyositis 2-fach (Jakubaszek et al.,

2015). Die Diagnose einer Krebserkrankung fällt meist oder folgt der Diagnose Dermatomyositis/Polymyositis. Dabei ist das größte Risiko im ersten Jahr nach Feststellung der Diagnose Dermatomyositis/Polymyositis. Speziell die Polymyositis hat eine Assoziation mit einer bestimmten Art von Malignomen z.B. dem Hodgkin-Lymphom (Buchbinder et al., 2001).

Pathophysiologie

Die pathophysiologischen Vorgänge, speziell die biochemischen Stoffwechselwege die zu Schäden am Muskelgewebe führen, sind bis heute noch ungeklärt. Laut neuen Studien gibt es erste Hinweise dafür, dass Autoimmunprozesse daran beteiligt sind. Bei Dermatomyositis und Polymyositis geht man davon aus, dass humorale Faktoren gegen Kapillarendothelzellen des Endomysium gerichtet sind. Dabei handelt es sich unter anderem um Antikörper, welche man sich bei der Diagnostik zunutze macht (Lahouti et al., 2015)

Klinik

Die Muskelschwäche und Muskelkrämpfe sind das Kardinalsymptom bei Patienten, die von Dermatomyositis und Polymyositis betroffen sind. Dabei sind hauptsächlich die proximal betonten Muskelgruppen betroffen und es verläuft symmetrisch. Der Beginn der Erkrankung kann akut oder schleichend ablaufen. Die Muskelschmerzen werden nur in wenigen Fällen angegeben und sind auch in der Intensität nicht so stark wie bei anderen rheumatischen Erkrankungen zum Beispiel der Polymyalgie. Außerdem wird die Muskelatrophie als Spätzeichen im Verlauf der Erkrankung betrachtet, welches ebenfalls variabel auftritt (Miller et al., 2017). Die Beteiligung der respiratorischen und oropharyngealen Muskulatur wird als lebensbedrohliches Kennzeichen gedeutet.

Neben der Beteiligung der Skelettmuskulatur ist die Hautmanifestation das charakteristische Merkmal für die Dermatomyositis. Die Hautbeteiligung kann dem Auftreten der Muskelbeteiligung bis zu 2 Jahre vorausgehen (Santmyire-Rosenberger et al., 2003). Die Hauptsymptome bei der Hautbeteiligung sind die Gottron-Papeln, der heliotrope Ausschlag und das fleckenförmige Exanthem. Die Gottron-Papeln sind violett farbige Papeln an der Dorsalseite der Interphalangeal- und Metacarpophalangealgelenke und werden als pathognomonisch betrachtet

(Euwer et al., 1994).

Die Polymyositis hat im Vergleich zur Dermatomyositis neben den muskulären Beschwerden keine prägnanten Hauptmerkmale. Das dominante Symptom bei der Polymyositis ist die Muskelschwäche und betrifft wie die Dermatomyositis proximale Muskelgruppen. Zusätzlich können die Muskeln der Nackenflexoren betroffen sein (Hunter et al., 2012).

Diagnostik

Im klinischen Umfeld wird die Diagnose der Dermatomyositis und Polymyositis meistens mit den Bohan und Peter Kriterien gestellt. Obwohl diese Kriterien unzureichend sind werden sie in der Praxis häufig angewandt. Jedoch gibt es die Möglichkeit die erweiterten und verbesserten Kriterien zu nutzen.

Muskelbiopsie

Trotz der vielen Möglichkeiten der Diagnostik ist die Muskelbiopsie auch heute noch der Goldstandart bei der Diagnosestellung (Oddis et al., 2005). Außerdem ist die Muskelbiopsie nötig, um die verschiedenen Myopathie-Formen zu differenzieren. Im histologischen Schnitt von Dermatomyositis-Patienten sind viele CD4+ T-Lymphozyten vorzufinden, die vor allem perivaskulär lokalisiert sind. Diese CD4+ Zellen aktivieren B-Zellen zur Antikörperproduktion, welche zum Gefäßschaden führen. Dadurch kommt es zum charakteristischen Befund der Dermatomyositis mit perivaskulärer Entzündung, Kapillarschwund und der perifaszikulären Atrophie aufgrund der Hypoperfusion (Mantegazza et al., 2000-2013).

Bei der Polymyositis sind eine Vielzahl von CD8+ T-Lymphozyten und Makrophagen vorhanden, die das Perimysium und Endomysium infiltrieren. Durch den Perforin-Signalweg werden einzelne Muskelfasern angegriffen und es kommt zur Entzündungsreaktion mit Nekrose. Im histologischen Schnitt kann man endomysiale Entzündungsinfiltrate und Muskelfasern in unterschiedlicher Größe, bedingt durch die Nekrose, beobachten.

1.1.2. Nicht-spezifische Myositis

Bei Patienten mit unklaren klinischen Beschwerden einer idiopathisch inflammatorischen Myopathie und diagnostischen Hinweisen wie eine auffällige Muskelbiopsie oder erhöhte Serum CK-Werte, die sich nicht eindeutig nach den Klassifikationskriterien einteilen lassen, wird die Diagnose „Nicht-spezifische Myositis“ gestellt. Es kann aber auch eine andere systemische Erkrankung zugrunde liegen, dass sowohl eine strukturelle als auch funktionelle Muskelbeteiligung haben kann. Dabei kann die Systemerkrankung eine große Auswahl von Formenkreisen betreffen wie z.B. metabolisch, toxisch, endokrin oder infektiös (Chawla et al., 2011).

1.1.3. Sonderformen

Eine von den vielen Sonderformen der idiopathisch inflammatorischen Myopathien ist die granulomatöse Myositis. Laut einer Studie liegt die Prävalenz der granulomatösen Myositis bei 0,4% und es sind Patienten über dem 50. Lebensjahr betroffen. Die häufigste Ursache ist die Sarkoidose, gefolgt von idiopathischer und infektiöser Ätiologie (Prayson et al., 1999).

Die Patienten mit granulomatöser Myositis sind in 50-80% der Fälle asymptomatisch. Wenn die Erkrankten symptomatisch werden, dann ist häufig eine symmetrische Muskelschwäche der Extremitäten und Dysphagie zu beobachten (Silverstein et al., 1969).

Beweisend für eine granulomatöse Myositis ist die Muskelbiopsie. Das Vorhandensein von perimysealen und endomysealen Granulomen im histopathologischen Bild ist gemeinsam mit der klinischen Symptomatik stützend für die Diagnose der granulomatösen Myositis (Gdynia et al., 2008). Die Therapie der Wahl ist wie bei der Dermatomyositis und Polymyositis eine Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva.

In dieser Studie wurde in den Einschlusskriterien darauf geachtet, dass eine Sarkoidose ausgeschlossen ist.

Eine andere hier vorgestellte Form ist das Overlap-Syndrom. Ein Overlap-Syndrom beschreibt eine Situation, in der ein Patient mehr als eine Autoimmunerkrankung hat. Patienten mit einer idiopathisch inflammatorischen Myopathie sind am häufigsten zusätzlich an einer Sklerodermie oder an einem systemischen Lupus erythematodes erkrankt. Bei Verdacht auf ein Overlap-Syndrom können spezifische Autoantikörper im Serum nachgewiesen werden (Dourmishev et al., 2010).

1.2. Herzbeteiligung bei idiopathisch inflammatorischen Myopathien

Epidemiologie

Die Prävalenz der kardialen Beteiligung bei idiopathisch inflammatorischen Myopathien variiert zwischen 9-72%, je nachdem welche Methode man zur Krankheitserkennung benutzt (Gottdiener et al., 1978; Lundberg, 2006). Die klinisch signifikante und symptomatische Herzbeteiligung wurde bei 10-15% der Patienten gefunden (Danieli et al., 2014). Demgegenüber wird die subklinische Beteiligung des Herzens weitaus häufiger beschrieben, je nachdem welches diagnostische Mittel man benutzt (Zhang et al., 2012).

Ungefähr 10-15% aller Patienten mit Polymyositis haben kardiale Auffälligkeiten als das Erstsymptom der Erkrankung, während davon bis zu 70% eine kardiale Beteiligung der Polymyositis diagnostiziert bekommen (Morrison et al., 2002). Die kardialen Manifestationen bei Dermatomyositis und Polymyositis beinhalten AV-Block, Schenkelblock, Linkslagetyp (Diesener et al., 1966; Lynch et al., 1971; Schaumberg et al., 1971), atriale und ventrikuläre Rhythmusstörungen (Domzalski et al., 1955), kongestive Herzinsuffizienz (Hill et al., 1968; Winkelmann et al., 1968) und Perikarditis (Sheard et al., 1951; Walton et al., 1958). Die am häufigsten berichtete klinische Manifestation ist die kongestive Herzinsuffizienz und es wird bei 3-45% der Myositis-Patienten beobachtet (Denbow et al., 1979; Oka et al., 1978).

Mortalität

Die Hauptursachen der Mortalität bei Dermatomyositis und Polymyositis ist laut einer Studie Infektionen (33%), Malignome (28,6%) und kardiovaskuläre Erkrankungen (23,8%) (Vermaak et al., 2013). Die am häufigsten berichteten kardialen Todesursachen sind Arrhythmien, Herzversagen, Herzstillstand und Myokardinfarkt (Zhang et al., 2012). Außerdem wurde beobachtet, dass die kardiovaskulären Todesursachen in einem Krankheitsverlauf von fünf Jahren auftreten (Danko et al., 2004).

Diagnostik

Bei Patienten mit idiopathisch inflammatorischen Myopathien wird zum Ausschluss bzw. Nachweis einer kardialen Beteiligung eine Echokardiographie und ein EKG durchgeführt, sowie kardiale Parameter im Serum bestimmt.

EKG

Bei idiopathisch inflammatorischen Myopathien treten EKG-Veränderungen in 33-72% der Fälle auf (Deveza et al., 2016). Folgende EKG-Veränderungen wurden bei Patienten mit Dermatomyositis und Polymyositis beobachtet: atriale und ventrikuläre Rhythmusstörungen, Schenkelblock, AV-Block, Verlängerung des PQ-Intervalls, ventrikuläre Extrasystolen, pathologische Q-Zacken und nicht spezifische ST-Strecken bzw. T-Wellen Veränderungen (Lundberg et al., 2006). Es fällt auf, dass Reizleitungsstörungen mit 32% der EKG-Veränderungen am häufigsten zu beobachten ist (Stern et al., 1984). Der linksanteriore Hemiblock (13,0%) und Rechtsschenkelblock (9,1%) sind an erster Stelle zu nennen.

Echokardiographie

Die Häufigkeit, mit der echokardiographische Veränderungen bei Dermatomyositis und Polymyositis gefunden werden, liegt bei 14-62% (Agrawal et al., 1989). Die Streuung der Werte wird unter anderem durch die verschiedenen echokardiographischen Techniken oder Unterschiede bei der Auswahl der Studienpopulation begründet. In Studien wird am häufigsten über die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion berichtet (Diederichsen et al., 2016;

Taylor et al., 1993). Zusätzlich wurde das hyperkinetische Herzsyndrom und der Mitralklappenprolaps beobachtet (Gottdiener et al., 1978; Lundberg et al., 2006).

Troponin, CK und NT-proBNP

Das Troponin-Komplex besteht aus den Proteinen Troponin T, C und I. Sie regulieren die dünnen Aktinfilamente im Herzmuskel. Das Troponin C dient zur Bindung von Calcium-Ionen, das Troponin T ist für die Bindung an das Tropomyosin verantwortlich und das Troponin I bindet an Aktin und inhibiert die Interaktion zwischen Aktin und Myosin. Das kardiale Troponin T und die CK-MB wird eingesetzt zur Diagnostik von akuten myokardialen Ischämien. Das Troponin T ist nicht spezifisch für die Herzmuskulatur und für Erkrankungen des Herzens und es ist ein Anstieg des Troponin T bei Dermatomyositis und Polymyositis zu beobachten (Finsterer et al., 2007; McLaurin et al., 1997). Bei Dermatomyositis und Polymyositis ohne Herzbeteiligung ist bei 51% der Patienten die CK-MB, bei 41% das Troponin T und bei 2,5% das Troponin I erhöht (Erlacher et al., 2001). Das Troponin I ist ein spezifischer Marker zur Unterscheidung zwischen Skelettmuskelbeteiligung und Herzmuskelbeteiligung, wenn ein Verdacht auf Beteiligung des Herzens besteht (Kiely et al., 2000).

Bei idiopathisch inflammatorischen Myopathien ist bekannt, dass sich Skelettmuskelfasern regenerieren können. Die regenerierenden Skelettmuskelfasern bilden bis zu 50% die CK-MB Isoform. Es fällt auf, dass bei idiopathisch inflammatorischen Muskelerkrankungen ohne Herzbeteiligung das CK-MB/CK gesamt Verhältnis über die 3% Schwelle steigt. Dieses Verhältnis wird dafür genutzt, um den myokardialen Schaden zu bestimmen (Kiely et al., 2000).

Bei Volumen- und Druckbelastung der Herzvorhöfe wird das pro-BNP freigesetzt, welches in das N-terminale Propeptid (NT-proBNP) gespalten wird. Bei einer Dilatation kann das insuffiziente Herz das Spaltprodukt NT-proBNP freisetzen. Dies kann somit als Indikator für eine Herzinsuffizienz genutzt werden. Das BNP besitzt eine natriuretisch-diuretische Wirkung. In einer Studie wurde berichtet, dass bei Dermatomyositis- und Polymyositis-Patienten ohne kardiale Beteiligung schon das Vorhandensein von kardialen Risikofaktoren, mit höheren NT-proBNP

Werten auch mit einem höheren Risiko verbunden ist eine kardiale Beteiligung zu entwickeln (Barsotti et al., 2013)

Therapie

Die Kortikosteroid-Therapie, eine der Hauptsäulen bei der Behandlung von idiopathisch inflammatorischen Myopathien, wird bei Dermatomyositis und Polymyositis Patienten mit Herzbeteiligung kritisch betrachtet (Lundberg et al., 2006). In manchen Studien ist eine Verbesserung der kongestiven Herzinsuffizienz durch die Kortikosteroid-Therapie zu beobachten, während in anderen eine Progression der Symptomatik beobachtet wird (Allanore et al., 2006; Oka et al., 1978). In einer Studie wurde über eine Verschlechterung der Reizleitungsstörungen berichtet, die unter einer Kortikosteroid-Therapie auftraten (Stern et al., 1984).

Fazit

Es ist festzuhalten, dass die Diagnostik einer Herzbeteiligung bei idiopathisch inflammatorischen Myopathien mit Echokardiographie, Elektrokardiographie und kardialen Serummarkern, aufgrund von schlechter Sensitivität und Spezifität, nur bedingt möglich ist. Die Therapie einer Herzbeteiligung durch Kortikosteroide ist nicht spezifisch und zielführend. Dies ist einer der Gründe dafür, dass die kardiale Beteiligung bei Dermatomyositis und Polymyositis eines der häufigsten Ursachen für die Mortalität darstellt.

1.3. Ziel der Studie

Das Ziel dieser Dissertation ist es, die myokardialen Veränderungen an einem Patientenkollektiv mit idiopathisch inflammatorischen Myopathien in der kardialen Magnetresonanztomographie zu beschreiben. Dabei sollen insbesondere Funktions- und Deformationsparameter, die mittels Kardio-MRT erhoben worden sind, untersucht und deren eventuelle Änderungen, die im Verlauf auftreten, beobachtet werden.

Ein besonderes Augenmerk soll auf den Stellenwert des Feature Trackings gelegt

werden.

Zusätzlich sollen Veränderungen der Herzvolumina und der Herzfunktion beobachtet und nicht-ischämisch bedingte Kontrastmittelanreicherungen, die mit myokardialen Fibrosen vergesellschaftet sind, untersucht werden. Die Studienpopulation wird hierfür mit einer alters- und geschlechtsangepassten gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Zudem soll die Prävalenz der Herzbeteiligung bei idiopathisch inflammatorischen Myopathien in dem Patientenkollektiv durch die kardiale Magnetresonanztomographie beschrieben werden.

Ziel dabei ist es, den diagnostischen Nutzen des Feature Trackings zu erfassen und dies mit weiteren Parametern zu korrelieren.

2. Material und Methoden

2.1. Ethik

Die Studie „Untersuchungen der kardialen Funktions- und Deformationsparameter bei Patienten mit idiopathisch inflammatorischen Myopathien mittels kardialer Magnetresonanztomographie“ wurde am 07.04.2008 von der Ethik-Kommission der Universität Ulm unter der Nummer 77/08 genehmigt. Patienten mit einer histologisch diagnostizierten Myositis-Erkrankung wurden telefonisch oder persönlich in der Sprechstunde über die Teilnahme an der Studie informiert. Anschließend wurde ein Termin für die Studienaufnahme ausgemacht. Die Patienten wurden vor dem Versuchsablauf schriftlich und mündlich über Prinzip, Verlauf und Ziel der Studie sowie über mögliche Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Untersuchung aufgeklärt. Nach der schriftlichen Einverständniserklärung durch den Patienten wurde mit der Aufnahmeuntersuchung im Rahmen der Studie begonnen. Die Probanden wurden darüber informiert, dass sie zur jederzeit die Möglichkeit haben, die Einwilligung zur Untersuchung und die wissenschaftliche Auswertung des gewonnenen Datenmaterials widerrufen zu können.

2.2. Studienpopulation

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 53 Patienten untersucht, die an der Studie teilgenommen und die Diagnose einer idiopathisch inflammatorischen Muskelerkrankung haben.

Die Patienten wurden über das Muskellabor des Universitäts- und Rehabilitationsklinikum Ulm oder über die neuromuskuläre Ambulanz der Neurologie an der Universität in Ulm rekrutiert.

Die Einschlusskriterien dieser Studie sind: histologisch gesicherte Diagnose einer idiopathisch inflammatorischen Muskelerkrankung, Einwilligungsfähigkeit des Patienten, schriftliche Einverständniserklärung des Patienten beziehungsweise des Erziehungsberechtigten.

Außerdem wurden die Kontraindikationen einer Magnetresonanztomographie (MRT) erfragt. Diese sind ein Herzschrittmacher, Defibrillator, Kontrastmittelallergie auf Gadolinium, Insulin-/Schmerzpumpen, Neurostimulatoren, nicht MRT-fähige Implantate, ferromagnetische Fremdkörper, großflächige Tätowierungen mit aus metallhaltigen Farbstoffen, Schwangerschaft, Stillzeit oder Platzangst.

Weitere Ausschlusskriterien, neben der Kontraindikation einer MRT, waren die Diagnose eine Einschlusskörperchenmyositis und ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten durch Immobilität, aufgrund von Paresen durch die Muskelerkrankung.

2.3. Aufnahmeuntersuchung

Zunächst wurde die Anamnese erhoben und alle Patienten wurden nach den folgenden Daten befragt: Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, kardiale Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes Mellitus, Raucheranamnese, familiäre Disposition für Herzerkrankung), kardiale Vorerkrankungen (Koronare Herzkrankheit, Rhythmusstörungen, akuter Myokardinfarkt), Klinik der Myositis (Muskelschmerzen, Muskelschwäche, allgemeine Erschöpfung).

War es nicht möglich die Daten beim ersten Termin zu erhalten, wurden die noch notwendigen Untersuchungen und Daten bei dem nächsten Termin erhoben.

2.4. Physikalische Grundlagen der MRT

Atomkerne mit einer ungeraden Protonenzahl besitzen eine Eigenrotation, auch Kernspin genannt. Dadurch entsteht die magnetische Resonanz eines Gewebes und bildet die Voraussetzung für die Bildgebung von MRT-Geräten, die diese Resonanz detektieren. Die MRT-Bildgebung erfolgt durch viele gleiche Atome, die in einer Richtung auszurichten sind, dem sogenannten Spin. Durch den Gesamt-Spin der Atome bzw. der Atomkerne besitzen sie ein magnetisches Dipolmoment. Dadurch ist es möglich, dass sie von elektromagnetischen Feldern beeinflusst

werden und auch welche erzeugen. Der Atomkern des Wasserstoffatoms ^1H (Proton) spielt im klinischen Kontext aufgrund seines Aufbaus und seiner Verteilung im Fett und Gewebwasser nahezu ausschließlich eine Rolle (Reiser, 2002).

Das Proton erzeugt durch sein Kernspin ein magnetisches Feld. Im freien Raum würden die Magnetfelder der Protonen sich zufällig in alle Richtungen orientieren. Wenn sich ein Proton in einem äußeren Magnetfeld befindet, so nehmen die magnetischen Felder der Protonen eine parallele und antiparallele Ausrichtung zum äußeren Magnetfeld an. Es überwiegt jedoch die parallele Anordnung. Ist das äußere Magnetfeld beispielsweise in Z-Richtung ausgerichtet, so ist die Rotation des Gesamt-Spin der Protonen entlang dieser Achse und es entsteht eine Längsmagnetisierung in Z-Richtung (senkrecht zur horizontalen XY-Ebene). In einem äußeren Magnetfeld zeigen die Protonen neben einer parallelen Anordnung auch eine kreisförmige Ausgleichsbewegung um ihre Längsachse. Dies wird Präzessionsbewegung genannt und erfolgt mit einer bestimmten Frequenz. Diese Frequenz wird Larmor-Frequenz genannt und ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes.

Dieses Spin-System kann durch einen Hochfrequenz-Impuls mit Larmor-Frequenz angeregt werden. Die Frequenz des Impulses muss in der Larmor-Frequenz sein, da es die Resonanzbedingung ist. Dadurch verlassen die Spins ihre Ausrichtung in Z-Richtung und kippen um 90° in die horizontale XY-Ebene. Somit geht die Längsmagnetisierung in eine Quermagnetisierung über. Nach Abschalten des Impulses haben die Spins das Bestreben wieder in der Achse des äußeren Magnetfeldes zu rotieren und ändern somit ihre Achse wieder in Z-Richtung. Das MR-Signal wird dadurch gewonnen, dass bei dieser letzten Ausrichtung der Spins eine Wechsellspannung induziert wird und diese wird durch Detektoren erfasst (Weishaupt et al., 2014).

Nach dem Abschalten des Hochfrequenz-Impuls entstehen 2 Phänomene. Diese laufen gleichzeitig, aber unabhängig voneinander ab.

Der eine, auch unter T1-Relaxation bekannt, beschreibt das zurückrotieren der Spins nach Anregung in die Längsrichtung parallel zum äußeren Magnetfeld. Dies erfolgt unter Energieabgabe in die Umgebung oder auch Gitter genannt. Man

spricht bei der T1-Relaxation auch über die Spin-Gitter-Relaxation. Die Zeit von der Anregung bis zum Erreichen von etwa 63% des Ausgangswertes wird als longitudinale Relaxationszeit T1 bezeichnet. Die T1-Zeit ist abhängig von der Gewebestruktur.

Bei dem anderen Prozess, der T2-Relaxation, wird keine Energie abgegeben. Es entsteht durch Dephasierung der Spins und daraus folgend zur Abnahme der Quermagnetisierung. Nach der Anregung präzedieren alle Spins synchron. Man nennt dies Phasenkohärenz. Durch Spin-Spin Wechselwirkungen kommt es im Verlauf zu einer Dephasierung und es bewirkt, dass die Spins unterschiedlich schnell präzedieren. Aus dieser Dephasierung resultiert eine Abnahme der Quermagnetisierung. Die Zeit bis zur Abnahme der Quermagnetisierung auf 67% des Ausgangswertes, nennt man transversale Relaxationszeit T2. Die T2-Zeit ist ebenfalls gewebeabhängig (Weishaupt et al., 2014).

Um ein Bild zu erzeugen, werden die gemessenen Signale kodiert, sodass jedes Signal einem bestimmten Ort in dem Messobjekt zuzuordnen ist. Es werden Gradientenfelder in drei verschiedenen Richtungen (G_x , G_y , G_z) benötigt. Bei der Anregung einer bestimmten Schicht, wird ein Gradient in einer Richtung eingeschaltet. Untersucht man ein Messobjekt in der transversalen Schicht, muss der Gradient in G_z -Richtung ausgerichtet sein, also in Längsrichtung. Das Magnetfeld wird entlang der G_z -Richtung inhomogen gemacht und damit haben die Spins in dieser Schicht eine eigene unterschiedliche Larmor-Frequenz. Die Spins können nach der Resonanzbedingung nur angeregt werden, wenn der Impuls die gleiche Larmor-Frequenz hat und somit kann genau eine bestimmte Schicht angeregt werden. Die Position der Schicht kann durch Änderung der Frequenz des Impulses verschoben werden und die Schichtdicke kann durch die Gradientenstärke beeinflusst werden. Die Schichtdicke und -position werden somit durch den G_z -Gradienten festgelegt.

Die Ortskodierung des Signals, also der Anteil der Schichten am MR-Signal, erfolgt durch die Phasen- und Frequenzkodierung. Dies wird für die Bestimmung eines Volumenelementes (Voxel) benötigt. Die Phasenkodierung geschieht durch die G_y -Richtung. Nach der Anregung wird ein Gradient in G_y -Richtung eingeschaltet. Dadurch bekommen die Spins einen Phasenvorsprung und es kommt zu einer Phasenverschiebung in der G_y -Richtung. Auch nach Abstellen

des Gradientenfeldes, bleibt der Phasenvorsprung bestehen und somit hat jede Zeile in Gy-Richtung eine unterschiedliche Phase, wodurch sie identifiziert werden können. Die Frequenzkodierung geschieht durch die Gx-Richtung. Durch Anschalten eines Gradienten in Gx-Richtung erfolgt eine Abnahme der Larmor-Frequenz in dieser Richtung. In Gx-Richtung hat jede Spalte so ihre eigene Frequenz, womit sie identifiziert werden kann.

Die Daten der Signale werden digital im k-Raum abgelegt. In der Mitte des k-Raumes werden Informationen über Kontraste von Strukturen abgespeichert. In der Peripherie erfolgt die Speicherung der Informationen für die Schärfe des Bildes. Durch die Fourier-Transformation entsteht aus diesen Daten ein zweidimensionales Bild, das aus einzelnen Punkten (Pixeln) unterschiedlicher Graustufen besteht (Weishaupt et al., 2014).

2.5. Kardio-MRT Sequenzen

2.5.1. MRT Sequenzen

Bei der kardialen MRT-Untersuchung werden primär EKG-getriggerte Sequenzen verwendet (Lanzer et al., 1985). Dabei werden am häufigsten Spin-Echo Sequenzen und Gradienten-Echo Sequenzen benutzt.

Spin-Echo/Turbo-Spin-Echo

Die Spin-Echo (SE) Technik basiert auf Abfolge eines 90°- und 180°-Impuls. Es erfolgt zunächst eine Anregung mit einem 90°- Impuls, wodurch es zu einer Dephasierung kommt. Anschließend wird ein 180°-Impuls ausgestrahlt und die Dephasierung wird aufgehoben. Dabei entsteht ein Signal, das Spin-Echo Signal, welches zur Messung benutzt wird. Durch die Unempfindlichkeit des Spin-Echo Signals gegenüber Inhomogenitäten ist eine gute Bildqualität möglich. Jedoch wird eine lange Messzeit vorausgesetzt, wodurch diese Sequenz anfällig gegenüber Artefakten ist.

In der konventionellen Spin-Echo Sequenz wird pro Anregung ein Echo ausgelesen. Bei der Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenz wird pro 90° Anregungspuls

mehrere 180° Hochfrequenz-Impulse eingestrahlt. Dadurch werden mehrere Echos erzeugt und ausgelesen. Die Vorteile sind eine verkürzte Messzeit und eine höhere Auflösung der Bilder (Weishaupt et al., 2014).

Es lassen sich mit diesen Sequenzen T1- und T2-gewichtete Bilder erzeugen.

Gradienten-Echo

Eine weitere wichtige Technik ist die Gradienten-Echo Sequenz, mit der das Echo durch das Einschalten eines invertierten Gradienten erzeugt wird, welches eine Dephasierung der Spins bewirkt. Durch einen entgegengesetzten Gradienten erfolgt die Rephasierung, dabei entsteht das Gradienten-Echo. Dabei werden Anregungsimpulse mit einem Flipwinkel $< 90^\circ$ genutzt. Im Vergleich zu der Spin-Echo Technik fällt der 90°- bzw. 180°- Impuls weg, welches vor allem die Messzeit verkürzt und die Anfälligkeit gegenüber Artefakten herabsetzt, jedoch wird die Bildqualität schlechter. Mit der Gradienten-Echo Sequenz lassen sich T1- und T2*-gewichtete Bilder akquirieren.

Eine Variante der Gradienten-Echo Sequenz ist die Steady State Free Precession (SSFP) Sequenz. Im Unterschied zu der konventionellen Gradienten-Echo Sequenz wird bei der SSFP die Quermagnetisierung nach der Datenauslesung nicht gelöscht, sondern rephasiert und stehen für die nächste Datenauslesung wieder zur Verfügung. Das Signal setzt sich aus dem neu erzeugten Echo und dem Signal aus der vorhergehenden Anregung zusammen. Dadurch lässt sich ein höheres Signal und ein stärkerer T2-Kontrast erzeugen (Weishaupt et al., 2014). Die SSFP Sequenz ermöglicht einen exzellenten Kontrast zwischen dem Herzmuskel und dem Blut im Herzen und eine hohe zeitliche Auflösung (Nordlund et al., 2016). Das Blut in den Kammern wird schneller abgebildet und es ist heller kontrastiert im Vergleich zum Herzmuskel (Weishaupt et al., 2014). Durch diese Sequenz ist eine Beurteilung der Wandbewegung, der Herzfunktion und die volumetrische Messung möglich.

Cine-Funktion

Mit der Cine-Funktion ist eine funktionale Bildgebung möglich. Das Herz wird in verschiedene Schichten unterteilt und jede Schicht wird in den einzelnen Phasen des Herzzyklus abgebildet. Wichtig bei dieser Funktion ist, dass die Aufnahmen

während den Atempausen gemacht werden und es muss mit einem EKG abgeglichen werden, um die Aufnahmen im entsprechenden Herzzyklus zu generieren. Anschließend werden die Bildinformationen in einem Cine-Film aneinandergereiht und man erhält bewegte Bilder einer Herzaktion. Um diese Funktion anwenden zu können sind Sequenzen mit kurzen Wiederholungszeiten notwendig. Diese sind die Turbo-Spin-Echo Sequenz und die SSFP Sequenz (Ridgway et al., 2010).

2.5.2. Strain Imaging

Das Herz ist ein mechanisches Organ, dass zyklischen Verformungen in der Systole und Diastole unterliegt. Auf zellulärer Ebene kommt dies durch Kardiomyozyten zustande, die sich kontrahieren und relaxieren. Während einer Herzaktion verändert sich die Struktur des Herzes aufgrund der speziellen Anordnung der Herzmuskelzellen.

Der myokardiale Strain ist ein wichtiger Parameter, um die Deformation des Herzmuskels zu quantifizieren. Er misst das Ausmaß der Verformung des Herzmuskels von seiner ursprünglichen Länge aus. Es ist eine dimensionslose Zahl und die Verformung wird als Prozentzahl angegeben. Die Verformung des Myokards wird in drei Richtungen aufgeteilt: Die Verformung von der Herzbasis zur Herzspitze ist der longitudinale Strain und von endokardial zu epikardial ist der radiale Strain. Der circumferentielle Strain ist die zirkuläre Veränderung des Herzmuskels. Wenn man die Diastole als Referenzpunkt annimmt, so verändert sich das Herz in der Systole folgendermaßen: Während der Systole verkürzt das Herz longitudinal, verkleinert circumferentiell und verdickt radial. Wenn man die Veränderungen prozentuell angibt so ist der longitudinale und circumferentielle Strain negativ und der radiale Strain ist positiv. Der circumferentielle und radiale Strain wird in den kontinuierlichen kurzen Achsen des Kardio-MRT-Bildes in basaler, midventrikulärer und apikaler Höhe akquiriert, wohingegen der longitudinale Strain im Zwei-/Drei-/Vierkammerblick gewonnen wird. Um Fehler zu vermeiden ist es wichtig, dass der circumferentielle und radiale Strain in den kurzen Achsen über die gesamte Höhe des Herzes erfolgt und bei dem

longitudinalen Strain sollten die Kammerblicke nicht verkürzt erscheinen, da es sonst zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Werte kommt (Gillam et al., 2018).

Neben dem myokardialen Strain gibt es einen weiteren Wert, den Strain Rate (SR). Er gibt die Geschwindigkeit der myokardialen Verformung an und wird pro Sekunde (s^{-1}) gemessen.

Der myokardiale Strain wurde zunächst mit der Echokardiographie bestimmt, wegen der guten Verfügbarkeit, schnellen Durchführbarkeit und der Kosteneffizienz. Dennoch ist die Aussagekraft der Echokardiographie limitiert, aufgrund der Winkelabhängigkeit des Schallkopfes, des Schallschattens und der Nutzerabhängigkeit. Der Goldstandard für die Bestimmung des myokardialen Strain ist die Kardio-MRT. Der Vorteil der Kardio-MRT liegt in der höheren räumlichen Auflösung, der Reproduzierbarkeit und die Unabhängigkeit des akustischen Fensters (Liu et al., 2017; Mangion et al., 2016).

2.5.3. Late Gadolinium Enhancement (LGE)

Um den Kontrast zwischen verschiedenen Gewebearten zu erhöhen und somit die diagnostische Wertigkeit einer Aufnahme zu steigern, werden Kontrastmittel verwendet. Paramagnetische Kontrastmittel wie Gadolinium haben ungepaarte Elektronen in der äußeren Elektronenhülle und besitzen somit ein permanentes magnetisches Dipolmoment. Die Funktion des magnetischen Moments ist es, dass den angeregten Protonen Energie entzogen wird, womit die Relaxation beschleunigt wird. Dies führt in erster Linie zu Verkürzung der T1-Relaxationszeit aber auch der T2-Relaxationszeit im Gewebe. Die Verkürzung der T1-Zeit führt zu einem stärkeren Signal und somit zu einem Intensitätsanstieg in T1-gewichteten Bildern. Bei LGE-Aufnahmen werden Inversion-Recovery-Gradienten-Echo Sequenzen durchgeführt. Sie ist analog zu der Gradienten-Echo Sequenz mit dem Unterschied, dass die Inversionszeit verlängert (450-500 ms) ist.

Aufgrund von sieben ungepaarten Elektronen in der äußeren Elektronenhülle besitzt Gadolinium starke paramagnetische Eigenschaften. Durch die hohe Toxizität des freien Gadoliniums, ist eine Bindung als Chelatkomplex zwingend erforderlich (Weishaupt et al., 2014).

Bei der Bildgebung nach i.v. Gabe verteilt sich das Kontrastmittel vaskulär und reichert sich im Interstitium an. Es akkumuliert in den Bereichen des Herzmuskels, die einen vergrößerten Extrazellulärraum aufweisen. Diese Areale werden mit Myokardnekrosen und Fibrosebildung in Verbindung gebracht. Im gesunden Myokardgewebe hat die Kontrastmittelkonzentration nach fünf Minuten wieder abgenommen, während es in infarzierten Bereichen zu diesem Zeitpunkt ihr Maximum erreicht hat (Lissner et al., 1990).

2.6. Untersuchungsablauf

Zuallererst wurden die Patienten mündlich über die Kardio-MRT-Untersuchung aufgeklärt und die Kontraindikationen wurden erfragt. Anschließend wurde die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten auf einem standardisierten Aufklärungsbogen eingeholt. Die Kardio-MRT-Untersuchung wurde nach dem Standard-Myokarditis-Protokoll in der Klinik für Innere Medizin II der Universitätsklinik Ulm durchgeführt. Die Messung erfolgte auf einem Intera 1,5-Tesla Ganzkörper-Kernspintomographen (Philips Medical Systems, Best, Niederlande) sowie mit einer 32-Kanal kardialen Oberflächenspule (Philips Medical Systems). Für die Untersuchung wurden die Probanden in Rückenlage auf dem Tisch positioniert. Während der gesamten Untersuchung erfolgte eine EKG-Überwachung, um die gemessenen Daten den jeweiligen Herzzyklen zuzuordnen. Außerdem wurden Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung gemessen. Alle Messungen erfolgten in Atemanhaltetechnik.

Um die Herzposition zu bestimmen, wurde zu Beginn der MRT-Untersuchung eine Übersichtssequenz aufgenommen. Es wurden zur Orientierung Suchschnitte in axialer, sagittaler und koronarer Schichtführung durchgeführt, um daraus die Planung der weiteren Sequenzen zu erstellen. Zur Bestimmung der linksventrikulären Funktion wurden Aufnahmen in den Langachsen (Zwei-, Drei-

und Vierkammerblick) sowie in den Kurzachsen (apikal, midventrikulär und basal) hergestellt. Dabei wurden Cine-Bilder in Gradientenecho-Sequenzen (SSFP) angefertigt.

Nach der Anlage eines peripheren Venenzugangs wurde das Gadolinium-haltige Kontrastmittel injiziert. Das Late Gadolinium Enhancement erfolgte 10 Minuten nach Gabe des Kontrastmittels durch eine T1-gewichtete Gradienten-Echo-Inversionspuls Sequenz. Die Positionierung entsprach dabei den SSFP Aufnahmen.

2.7. Kontrastmittel

Bei dem verwendeten Kontrastmittel handelt es sich um den Wirkstoff Gadotersäure als Megluminsalz mit dem Herstellernamen Dotarem® (Guerbet, Roissy CdG Cedex, Frankreich). 1 ml Dotarem® enthält 279,3 mg Gadotersäure (Gd-DOTA), 97,6 mg Megluminum, 1 ml Aqua ad solutionem. Dies entspricht einer Kontrastmittelkonzentration von 0,5 mmol Gd/ml. Im Allgemeinen beträgt die empfohlene Dosis 0,1 mmol/kg Körpergewicht, entsprechend 0,2 ml/kg Körpergewicht. Die Patienten erhielten eine gewichtsadaptierte Dosierung des Kontrastmittels über den peripheren Venenzugang.

2.8. Kardio-MRT- Protokoll

2.8.1. Gewebedarstellung

Nach Anfertigung der Suchschnitte erfolgen fünf parallele, transversale, multiphasische und T1-gewichtete Schichtungen des Myokards in Turbo-Spin-Echo Technik. Die Repetitionszeit wird an die Herzfrequenz des Patienten angepasst, um konstant hohe Bildqualität zu gewährleisten. Für einen guten T1-Kontrast wurde eine kurze Echozeit (25 ms) gewählt. Bei SE- bzw. TSE-Sequenzen wird typischerweise ein Flipwinkel $\alpha=90^\circ$ gewählt. Das Bild einer MRT-Aufnahme setzt sich aus Bildelementen zusammen. Diese bestehen aus Anzahl

der Protonen pro Volumeneinheit (Voxelgröße 1,4 x 1,5 mm) und der Schichtdicke (8 mm). Diese genannten Parameter sind Determinanten des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SNR). Ziel der MR-Bildgebung ist es, ein hohes SNR zu erzielen.

2.8.2. Volumetrie

Bei der Funktionsanalyse des Herzens werden definierte Standardanschnitte durch Gradienten-Echo Technik in Cine-SSFP Sequenz durchgeführt. Bei SSFP Sequenzen werden kurze Repetitionszeiten und kurze Echozeiten gewählt (Repetitionszeit 3,4 ms, Echozeit 1,7 ms). Ein weiterer Unterschied zu der Spin-Echo-Technik ist, dass der Flipwinkel kürzer ist (Flipwinkel $\alpha=55^\circ$). Die Voxelgröße ist 1,9 x 1,9 mm und die Schichtdicke 8 mm.

Dabei wurden folgende Schnitte über den gesamten rechten und linken Ventrikel erstellt: septumparallele Längsachsenschnitt (Zweikammerblick), Darstellung des LVOT und RVOT (Dreikammerblick), Vierkammerblick und kontinuierliche Kurzachsenschnitte in basaler, midventrikulärer und apikaler Höhe.

2.8.3. Kontrastmittelenhancement

Es erfolgte die erste Gabe des Kontrastmittels Dotarem® in der empfohlenen Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht. Nach ungefähr einer Minute wurde eine Inversion-Recovery-Gradienten-Echo Sequenz durchgeführt. Dadurch lässt sich die frühe Kontrastmittelanreicherung im Myokardgewebe bestimmen (Early Gadolinium Enhancement). Anschließend erfolgte die zweite Gabe des Kontrastmittels.

Nach der Verabreichung des Gadoliniums wird vor der späten Kontrastmittelaufnahme zehn Minuten gewartet, bis das gesunde Myokardgewebe das Kontrastmittel ausgewaschen. Um später im Rahmen der Auswertung Akkumulationen des Kontrastmittels festzustellen, wurde eine späte Kontrastmittelaufnahme (Late Gadolinium Enhancement) in Inversion-Recovery-Gradienten-Echo Sequenz durchgeführt (Schichtdicke 7 mm, Voxelgröße 1,6 x 1,6 mm, Repetitionszeit 7,1 ms, Echozeit 3,2 ms, Flipwinkel $\alpha=30^\circ$).

Dabei wurden, wie bei der Cine-SSFP Sequenz, Schnittbilder in kurzen kontinuierlichen Achsen akquiriert.

2.9. Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte offline unter Benutzung der kommerziell erhältlichen Software CVI⁴² (Circle Cardiovascular Imaging 42, Calgary, Canada). Nachdem die Patienteninformationen anonymisiert worden sind, wurden die MRT-Bilder in das Programm hochgeladen. Die Auswertung der Daten erfolgte durch den Autor an einem zentralen Arbeitsplatz.

2.9.1. Bestimmung der volumetrischen Funktion

Für eine Funktionsanalyse werden Aufnahmen in der kurzen Herzachse benötigt. Es wurde eine manuelle Segmentierung der endo- und epikardialen Konturen sowohl in der Systole als auch in der Diastole durchgeführt. Dabei wurden Cine-SSFP Sequenzen in den kontinuierlichen kurzen Achsen benutzt. Die Papillarmuskeln und das epikardiale Fettgewebe wurden nicht zur Ventrikelwand hinzugerechnet.

Zur Bestimmung der links- bzw. rechtsventrikulären Volumina wird zwischen dem enddiastolischen Volumen (EDV) und dem endsystolischen Volumen (ESV) unterschieden. Man betrachtet also die Herzvolumina zu unterschiedlichen Herzzyklen. Das endsystolische und enddiastolische Volumen wurde nach der Simpson-Regel berechnet, indem die Summe der einzelnen Schichten mit der Schichtdicke multipliziert wurde. Zusätzlich wurden die links- und rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindizes (EDVi) berechnet. Dabei wird das EDV auf die Körperoberfläche (m^2) angepasst. Die Körperoberfläche wird nach der Dubois-Formel berechnet. Das Schlagvolumen (SV), also das Blutvolumen, das bei einem Herzschlag von dem Ventrikel ausgeworfen wird, sowie die Ejektionsfraktion (EF) können aus den links- und rechtsventrikulären Volumina berechnet werden. Die Differenz zwischen dem EDV und dem ESV

ergab das SV. Die EF berechnet sich aus der Division zwischen dem SV und dem EDV also: $EF = SV/EDV \times 100$. Eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 60% wird als Normalwert angenommen (LVEF 60).

Die Myokardmasse wird berechnet mit der Scheibchensummationsmethode. Die links- und rechtsventrikuläre Herzmuskelmasse wird aus der Differenz von enddiastolisch epikardial gemessenem Volumen und enddiastolisch endokardial gemessenem Volumen berechnet. Anschließend wird dies mit der spezifischen Muskelmasse des Herzens ($1,05 \text{ g/cm}^3$) multipliziert.

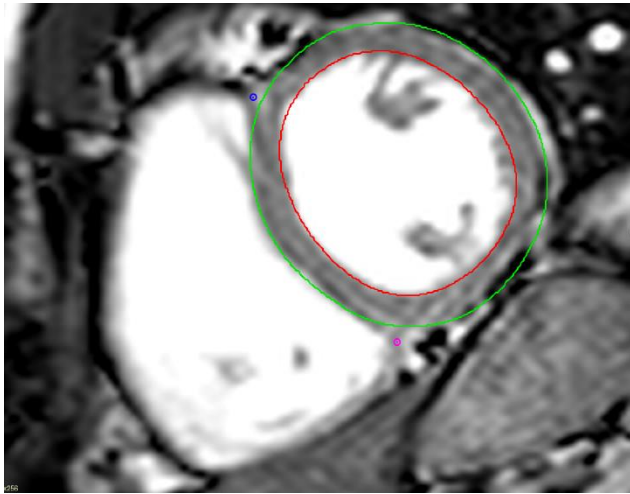
2.9.2. Bestimmung der Strain und Strain Rate Werte

Für die Berechnung des Strain benötigt das Programm Aufnahmen aus der kurzen Herzachse in basaler, midventrikulärer und apikaler Höhe, sowie eine Aufnahme in der langen Herzachse. Außerdem muss drauf geachtet werden, dass die Aufnahmen die gleiche Anzahl an Schichten (mindestens 25) haben und die zeitliche Auflösung übereinstimmt. In dieser Studie wurden bei der Bestimmung des Strain kontinuierliche kurze Herzachsen über die gesamte Höhe des Herzens benutzt, sowie Aufnahmen im Zwei-/Drei-/Vierkammerblick für die lange Herzachse. Die Aufnahmen in der langen Herzachse sind wichtig um den longitudinalen Strain zu gewinnen, während die kontinuierlichen kurzen Achsen gebraucht werden um den radialen und circumferentiellen Strain zu bestimmen.

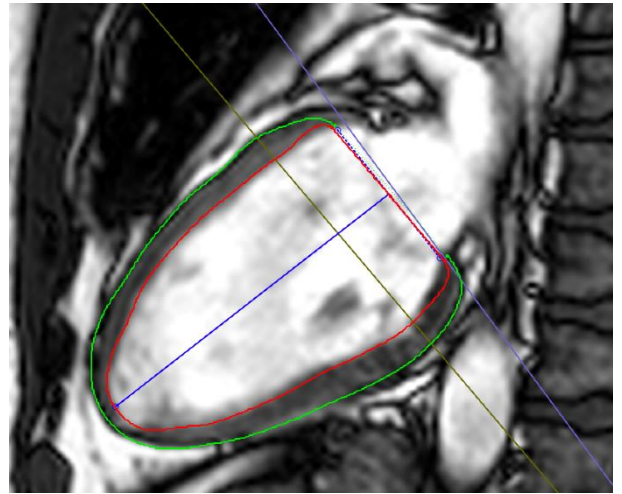
Zunächst wurde in allen Aufnahmen der Referenzpunkt bzw. die enddiastolische Phase des linken Ventrikels bestimmt und anschließend wurde die endo-/epikardialen Konturen in den kurzen und langen Herzachsen eingezeichnet. Nachdem die endsystolische Phase bestimmt wurde, erfolgte hier auch die Einzeichnung der endo-/epikardialen Konturen. Um den Analysebereich genauer einzugrenzen, muss in den Aufnahmen der kurzen Herzachse zwei Referenzpunkte gesetzt werden, die sich an dem anterioren und inferioren Punkt des Ventrikelseptum befinden. Dies ist nötig, um den rechten Ventrikel abzugrenzen. Außerdem wurden die Konturen des linken und rechten Ventrikels in der langen Herzachse eingezeichnet. Im nächsten Schritt wird das Programm die

Veränderung der endo-/epikardialen Konturen in den folgenden Phasen des Herzzyklus berechnen ausgehend vom Referenzpunkt. In der Abbildung 1 sind diese Schritte dargestellt.

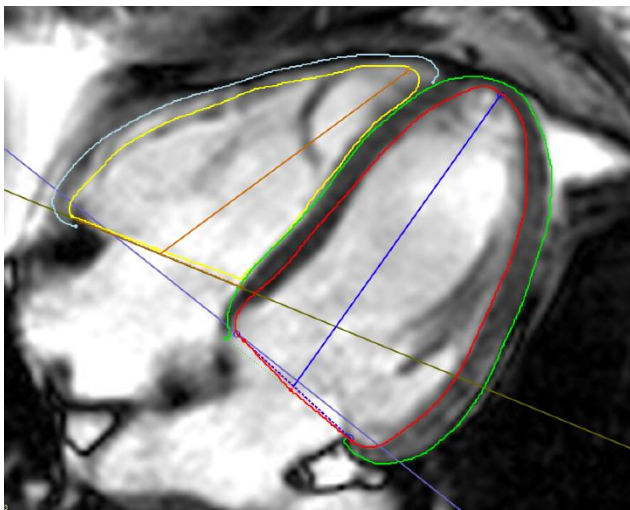
Die Analyse des Strain erfolgt automatisch in allen Schichten der Aufnahme sowohl in 2D als auch in 3D. Die Ergebnisse der Analyse werden sowohl einzeln mit regionalem Bezug (apikal, midventrikulär, basal) als auch global angegeben. Hierbei berechnet das Programm aus den regionalen Daten den globalen Wert. Außerdem ist es möglich die Werte graphisch als „Polar Maps“ darzustellen. Die Grundlage dazu ist das 17-Segmente-Modell der AHA.



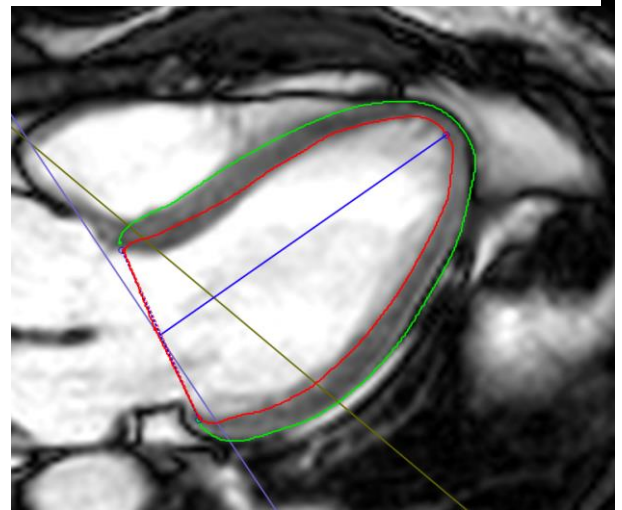
a



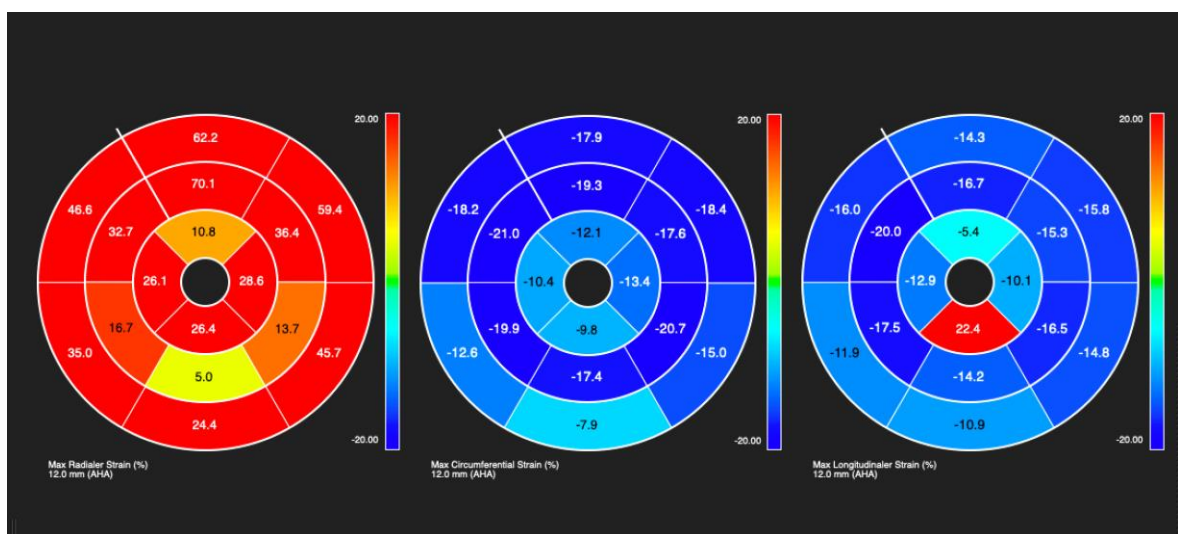
b



c



d



e

Abbildung 1: In diesen Bildern sieht man für die Bestimmung der Strain Werte, die unterschiedlichen Herzachsen.

Im Rahmen der Studie erfolgte die Datenerhebung an der Universitätsklinik Ulm und im Universitäts- und Rehabilitationsklinikum Ulm im Zeitraum von 2009-2013. In allen Herzachsen wurden die endo-/ und epikardialen Konturen eingezeichnet (rot=endokardial linkes Ventrikel, grün=epikardial linkes Ventrikel, gelb=endokardial rechtes Ventrikel, cyan=epikardial rechtes Ventrikel). Die Präsentation der Bilder erfolgt in der diastolischen Phase.

- a) Aufnahme in der kurzen Herzachse, mit dem anterioren (blau) und dem inferioren Referenzpunkt (pink).
- b) 2-Kammer-Blick in der langen Herzachse, mit dem Referenzbereich (blau).
- c) 4- Kammer-Blick in der langen Herzachse, mit dem Referenzbereich (blau=linkes Ventrikel, ockergelb=rechtes Ventrikel)
- d) 3-Kammer-Blick in der langen Herzachse, mit dem Referenzbereich (blau).
- e) Die graphische Darstellung der Ergebnisse als „Polar Maps“.

2.9.3. Bestimmung des Late-Gadolinium-Enhancement

Die Beurteilung des LGE erfolgte ebenfalls durch die Einzeichnung der Endokard- und Epikardgrenzen im linken Ventrikel. Ein gesundes Myokardareal wurde visuell anhand fehlender Kontrastmittelanreicherung festgelegt und wird als Standard für gesundes Myokardgewebe gesetzt. Durch das Kontrastmittel, welches sich im Extrazellulärraum des Herzens anreichert, gibt es ein Signalintensitätsanstieg im Bereich von Myokardnarben. Beträgt der Signalanstieg mehr als fünf Standardabweichungen im Vergleich zur Referenz in mehr als zehn zusammenhängenden Pixeln, so wird das hyperintense Areal LGE-positiv bezeichnet. Die Infarktgröße wird als Prozent angegeben und berechnet sich aus dem Verhältnis der LGE-positiven Myokardareale in Relation zur gesamten Herzmuskelmasse. Die Auswertung wird für jedes einzelne Segment in den Kurzachsenschnitten durchgeführt. Die Anzahl und die Lokalisation bei Vorliegen eines LGE wurde mittels dem 17-Segmente-Modell der AHA dargestellt. Bei Vorhandensein eines LGE wurde dies hinsichtlich der Transmuralität beurteilt.

2.9.4. Neuromuskuläre Untersuchungen

Die Patienten stellten sich in der neuromuskulären Hochschulambulanz des Universitätsklinikum Ulm vor. Sowohl in der Ambulanz als auch im stationären Bereich des RKU erfolgte die neuromuskuläre Diagnostik und die Muskelbiopsie. Dies beinhaltet neben der klinisch-neurologischen Untersuchung und der Blutentnahme auch die elektromyographische Funktionsanalyse mittels Nadelelektrode. Es erfolgte die Zuordnung der Patienten in die Gruppen Dermatomyositis, Polymyositis und nicht-spezifische Myopathie. Die definitive Diagnose wurde durch die histologische Untersuchung der Muskelbiopsie gestellt. Die Proben wurden im Muskellabor des Universitäts- und Rehabilitationsklinikum Ulm kryokonserviert. Hier erfolgte durch eine Routinehistologie der Ausschluss anderer Muskelerkrankungen wie z.B. Strukturmyopathien oder toxische Myopathien. Außerdem wurde die definitive Diagnose einer entzündlichen Myopathie gestellt, welches ein Einschlusskriterium für die Studie war.

2.9.5. Statistische Auswertung

Die in der Software bearbeiteten Daten wurden als Excel-Files (Microsoft Office Excel 2016) exportiert und für die weiteren statistischen Tests wurden diese in das Statistikprogramm MedCalc® Version 15.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgien) importiert.

Es erfolgte zunächst eine deskriptive Datenanalyse, dabei wurden beschreibende statistische Verfahren der akquirierten Daten durchgeführt. Da es sich um metrische Daten handelt, wurden statistische Kenngrößen wie Mittelwert, Median, Spannweite und Standardabweichung berechnet.

Da man nicht von einer Normalverteilung ausgehen kann, wird alternativ zum t-Test der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test benutzt. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test ist ein nicht-parametrischer statistischer Test und prüft anhand von zwei verbundenen nicht normalverteilten Stichproben nicht nur die Höhe der Differenz, sondern es werden auch die Richtungen der Differenzen beurteilt und als Signifikanz ausgedrückt. Bei nicht normalverteilten unverbundenen Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Bei Werten mit einer Normalverteilung wurde der t-Test bei zwei abhängigen Stichproben benutzt, da es sich um einen Vergleich zweier Messzeitpunkte handelt.

Bei kategorialen Daten und aufgrund der geringen Fallzahl wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Es ist ein Test zur Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich von kategorialen Variablen in der Kontingenztafel. Als statistisch signifikant wurden p-Werte kleiner 0,05 festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Nach Anwendung der Einschlusskriterien wurden im Zeitraum zwischen 2009 und 2013 insgesamt 53 Patienten mit der Diagnose einer idiopathisch inflammatorischen Myopathie in die Studie eingeschlossen.

Es wurden initial 102 Personen, bezüglich ihrer Bereitschaft an dieser Studie teilzunehmen, befragt. Die Teilnahme an der Studie bestätigten 67 Probanden und 35 Personen lehnten es aus folgenden Gründen ab: 26 Personen wollten grundsätzlich nicht teilnehmen, 5 Personen konnten aufgrund von gesundheitlichen Einschränkungen nicht an den Untersuchungen der Studie teilnehmen und 4 Personen hatten Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (3 Personen hatten einen Herzschrittmacher und eine Person hatte einen nicht-MRT-fähigen Gefäßclip).

Bei den 67 Patienten mit Verdacht auf eine inflammatorische Myopathie, die zur Studienteilnahme eingewilligt haben, hat sich bei 7 Probanden eine Einschlusskörperchenmyositis gezeigt. Deshalb wurden sie von der Studie ausgeschlossen. Bei weiteren 7 Probanden hat sich der Verdacht auf eine entzündliche Myopathie nicht bestätigt und es hat sich differentialdiagnostisch eine andere Muskelerkrankung gezeigt.

In die Studie wurden somit 53 Patienten eingeschlossen, die ihre erste Kardio-MRT Untersuchung bekommen haben.

Es handelt sich dabei um 23 Männer (43%) und 30 Frauen (57%). Zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug der Altersdurchschnitt der Probanden 56 Jahre \pm 15,22 Jahre mit einer Spannweite von 17 – 81 Jahren.

Dabei wurden 34 Probanden mit einer Polymyositis, 13 Probanden mit einer Dermatomyositis, 4 Probanden mit einer nicht-spezifischen Myositis und 2 Probanden mit einer granulomatösen Myositis aufgenommen.

Es haben 53 Studienteilnehmer an der Baseline Untersuchung teilgenommen.

Nach einem durchschnittlichem Zeitraum 234,7 \pm 79,5 Tagen erfolgte eine Follow-Up Untersuchung. Von den 53 Probanden, die in die Studie eingeschlossen

waren, haben 7 Probanden im Verlauf ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet. Von den 7 Teilnehmern wurde die Follow-Up Untersuchung aus folgenden Gründen nicht wahrgenommen: 3 Probanden waren nicht mehr erreichbar, 3 Probanden stellten sich nicht mehr zur Verfügung und ein Proband war aufgrund von gesundheitlichen Einschränkungen nicht mehr in der Lage. Somit haben 46 Probanden vollständig an der Studie teilgenommen. Die Entwicklung des Studienkollektivs ist in der Abbildung 2 dargestellt. Weitere demographische und klinische Daten sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

Während der Studiendauer wurden keine Todesfälle verzeichnet. Nach dem Studienzeitraum, verstarb ein Patient mit Polymyositis durch Herzversagen im kardiogenen Schock.

Außerdem wurde eine Kontrollgruppe aus 25 gesunden und freiwilligen Probanden erstellt. Dabei wurde beachtet, dass die freiwilligen Probanden alters- und geschlechtsübereinstimmend zum Studienkollektiv sind. Die Kontrollgruppe hat ein durchschnittliches Lebensalter von 53,4 Jahren und ein BMI von 25,1 kg/m². Die Kohorte besteht aus 13 Frauen (52% der Kohorte) und 12 Männern (48% der Kohorte).

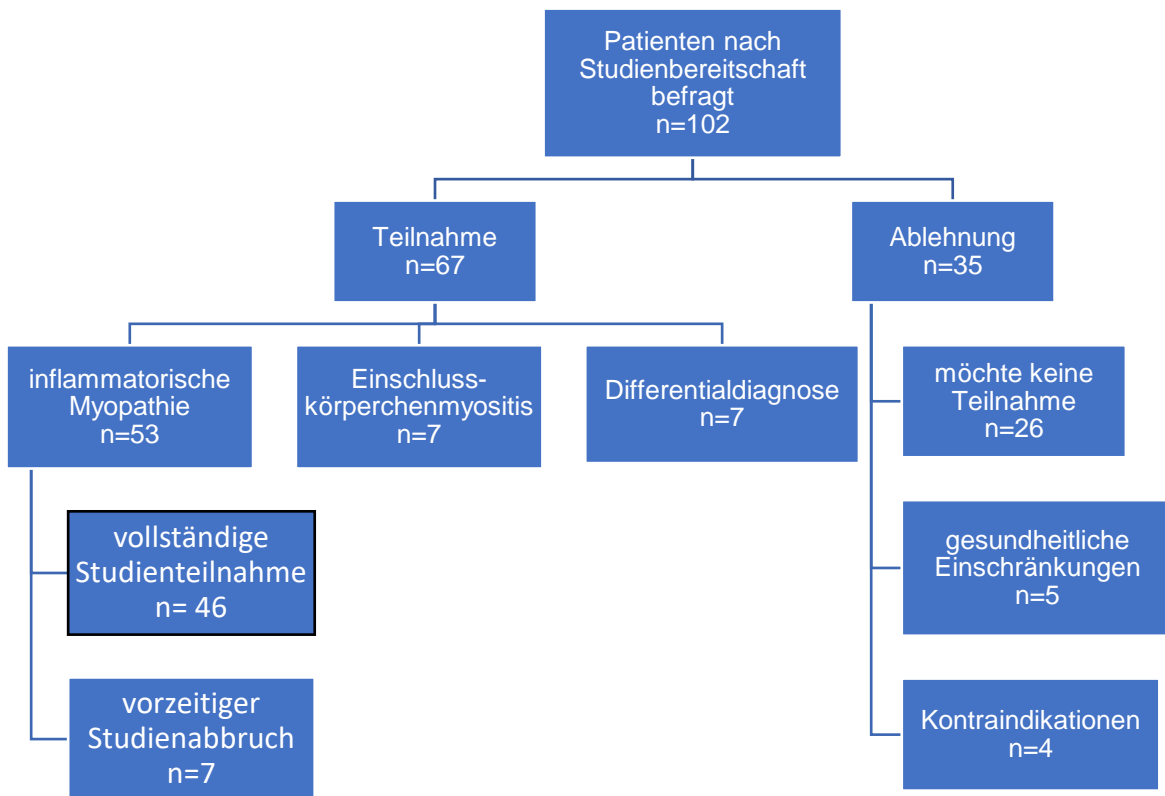


Abbildung 2: Die Entwicklung des Studienkollektivs als Organigramm dargestellt. Im Rahmen der Studie erfolgte die Datenerhebung an der Universitätsklinik Ulm und im Universitäts- und Rehabilitationsklinikum Ulm im Zeitraum von 2009-2013.

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten

Im Rahmen der Studie erfolgte die Datenerhebung an der Universitätsklinik Ulm und im Universitäts- und Rehabilitationsklinikum Ulm im Zeitraum von 2009-2013. BMI: Body Mass Index, CVRF: kardiovaskuläre Risikofaktoren, CK: Kreatinkinase, CK-MB: Kreatinkinase MB, CRP: C-reaktives Protein

	Studienkollektiv (n=53)
Alter	54,3
Frauen/Männer [%]	30 (57%) / 23 (43%)
BMI [kg/m ²]	26,33
Bekannte Diagnose/Neudiagnose	26/27
Inflammatorische Myopathien davon	
Polymyositis [%]	34 (64%)
Dermatomyositis [%]	13 (24%)
Nicht-spezifische Myositis [%]	4 (8%)
Granulomatöse Myositis [%]	2 (4%)
Symptomatik	
Muskelschmerzen [%]	41 (79%)
Muskelschwäche [%]	44 (85%)
Erschöpfung [%]	36 (69%)
CVRF	
Arterielle Hypertonie [%]	21 (40%)
Hyperlipoproteinämie [%]	9 (17%)
Diabetes Mellitus [%]	4 (8%)
Nikotin [%]	10 (19%)
Familiäre Disposition [%]	13 (25%)

Kardiale Vorerkrankungen	
Rhythmusstörungen [%]	4 (8%)
Weitere Herzerkrankungen [%]	6 (12%)
Herzfrequenz	74,5 ± 12,25
Labor	
CK [U/l]	207,02 ± 180,77
CKMB [U/l]	7,15 ± 6,73
Troponin T high sensitive [ng/l]	7,55 ± 6,47
NT-proBNP [ng/l]	71,25 ± 58,23
CRP [mg/l]	3,50 ± 4,01

3.2. Kardio-MRT-Ergebnisse

Die Ergebnisse der durchschnittlichen links- und rechtsventrikulären Funktion von den Probanden, sind als Übersicht in der Tabelle 2 dargestellt.

Es zeigte sich sowohl in der Baseline- als auch in der Follow-Up-Untersuchung eine konstant gute links- bzw. rechtsventrikuläre Funktion bei allen Probanden.

Man beobachtete eine signifikante Reduktion der linksventrikulären Masse ($96,12\text{g} \pm 31,48$ zu $90,21\text{g} \pm 28,21$; $p=0,004$) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion ($66,56\% \pm 6,17$ zu $64,40\% \pm 5,79$; $p=0,006$) in der Follow-Up Untersuchung.

Alle restlichen volumetrischen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Bei der Kardio-MRT-Untersuchung fand man in der Baseline Untersuchung bei 33 Probanden ein Late Enhancement. Dabei handelte es sich um 22 Probanden mit Polymyositis, 7 Probanden mit Dermatomyositis und 4 Probanden mit nicht-spezifischer/granulomatöser Myositis. In der Folgeuntersuchung zeigte sich ein LGE bei 30 Probanden. Davon waren 21 Probanden mit Polymyositis, 4 Probanden mit Dermatomyositis und 4 Probanden mit granulomatöser/nicht-spezifischer Myositis. In der Tabelle 3 werden die volumetrischen Parameter nach LGE verglichen.

Beim Vergleich der volumetrischen Parameter nach LGE zeigt sich eine signifikante Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Patienten mit LGE im Vergleich zu Patienten ohne LGE ($64,8\% \pm 2,5$ zu $69,4\% \pm 2,5$; $p=0,016$). Die relative Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion war gering im Vergleich zwischen der Baseline und Follow-Up Untersuchung.

Tabelle 2: Korrelation der Kardio-MRT Parameter zum Baseline Zeitpunkt und zur Follow-Up Untersuchung

Im Rahmen der Studie erfolgte die Datenerhebung an der Universitätsklinik Ulm und im Universitäts- und Rehabilitationsklinikum Ulm im Zeitraum von 2009-2013. LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEDVi: linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, LVESV: linksventrikuläres endsystolisches Volumen, LV-Masse: linksventrikuläre Masse, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RVEDV: rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, RVEDVi: rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, RVESV: rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen, RV-Masse: rechtsventrikuläre Masse, LGE: Late Gadolinium Enhancement

	Baseline	Follow-Up	p-Wert
LVEDV [ml]	145,32 ± 36,52	146,39 ± 38,29	0,740
LVEDVi [ml/m ²]	75,95 ± 15,90	76,48 ± 16,90	0,751
LVESV [ml]	50,11 ± 18,04	52,46 ± 17,95	0,161
LV-Masse [g]	96,12 ± 31,48	90,21 ± 28,21	0,004
LVEF [%]	66,56 ± 6,17	64,40 ± 5,79	0,006
RVEDV [ml]	130,28 ± 33,93	127,60 ± 37,86	0,229
RVEDVi [ml/m ²]	67,83 ± 13,50	66,32 ± 15,40	0,184
RVESV [ml]	48,70 ± 17,53	48,53 ± 18,17	0,897
RV-Masse [g]	31,13 ± 11,38	30,70 ± 8,87	0,772
RVEF [%]	63,54 ± 5,82	62,43 ± 5,73	0,136
LGE [%]	33 (62%)	30 (65%)	0,570

Tabelle 3: Vergleich der volumetrischen Kardio-MRT Parameter bei Patienten mit und ohne LGE

Im Rahmen der Studie erfolgte die Datenerhebung an der Universitätsklinik Ulm und im Universitäts- und Rehabilitationsklinikum Ulm im Zeitraum von 2009-2013. LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEDVi: linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, LV-Masse: linksventrikuläre Masse, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RVEDV: rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, RVEDVi: rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, RV-Masse: rechtsventrikuläre Masse,

	LGE ja	LGE nein	p-Wert
LVEDV [ml]	141,2 ± 13,4	152,2 ± 21,0	0,339
LVEDVi [ml/m ²]	75,0 ± 6,3	77,5 ± 8,2	0,612
LV-Masse [g]	89,9 ± 27,9	106,3 ± 36,1	0,095
LVEF [%]	64,8 ± 2,5	69,4 ± 2,5	0,016
RVEDV [ml]	125,7 ± 12,2	137,9 ± 19,7	0,252
RVEDVi [ml/m ²]	66,5 ± 5,1	70,1 ± 7,3	0,397
RV-Masse [g]	29,7 ± 3,3	33,5 ± 7,9	0,288
RVEF [%]	62,5 ± 2,1	65,2 ± 3,2	0,134

3.3. Strain-Ergebnisse

Die Ergebnisse der Strain-Werte werden unterteilt in Patienten mit und ohne LGE und in männliches und weibliches Geschlecht. Zusätzlich werden die Resultate mit einem herzgesunden Normalkollektiv verglichen. Außerdem wurden die Unterschiede in den Ergebnissen in Baseline und Follow-Up Untersuchungen betrachtet.

3.3.1. Strain-Ergebnisse nach LGE

In der Tabelle 4 zeigt sich, dass Patienten mit LGE signifikant niedrigere linksventrikuläre und rechtsventrikuläre longitudinale Strain Werte im Vergleich zu Patienten ohne LGE aufzeigen. Zusätzlich ist ein signifikanter Unterschied in dem diastolischen longitudinalen Strain rate Wert für den linken Ventrikel zu beobachten. Alle anderen Parameter für den linken und rechten Ventrikel haben keinen statistisch signifikanten Unterschied und sind nahezu identisch in beiden Gruppen. Die Veränderung der genannten Parameter ist sowohl in der Baseline Untersuchung als auch in der Follow Up Untersuchung nachzuweisen.

Tabelle 4: Vergleich der Strain Werte nach LGE

Im Rahmen der Studie erfolgte die Datenerhebung an der Universitätsklinik Ulm und im Universitäts- und Rehabilitationsklinikum Ulm im Zeitraum von 2009-2013.

RV: rechtsventrikulär

	LGE ja	LGE nein	p-Wert
Peak strain radial [%]	38,9 ± 2,7	41,6 ± 3,8	0,254
Peak strain circumferential [%]	-19,7 ± 1,0	-20,0 ± 1,0	0,662
Peak strain longitudinal [%]	-17,8 ± 0,8	-19,7 ± 1,1	0,005
Peak radial strain rate [1/s]	2,6 ± 0,3	2,8 ± 0,4	0,34
Peak circumferential strain rate [1/s]	-1,3 ± 0,1	-1,3 ± 0,2	0,717
Peak longitudinal strain rate [1/s]	-1,1 ± 0,1	-1,2 ± 0,1	0,295
Peak diastolic strain rate radial [1/s]	-2,6 ± 0,3	-2,8 ± 0,3	0,587
Peak diastolic strain rate circumferential [1/s]	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,1	0,645
Peak diastolic strain rate longitudinal [1/s]	1,1 ± 0,1	1,3 ± 0,1	0,008
RV peak strain longitudinal [%]	-28,3 ± 1,6	-31,3 ± 1,4	0,014
RV peak systolic strain rate longitudinal [1/s]	-1,8 ± 0,2	-2,0 ± 0,2	0,196

3.3.2. Strain-Ergebnisse nach Untersuchungszeitpunkt

Es zeigt sich in dem Zeitraum zwischen der Baseline und Follow-Up Untersuchung ein signifikanter Unterschied bei einigen Strain Werten. So beobachtet man eine signifikante Reduktion in dem globalen linksventrikulären radialen Strain ($39,9\% \pm 7,1$ zu $36,8\% \pm 7,0$; $p > 0,001$), globalen linksventrikulären circumferentiellen Strain ($-19,8\% \pm 2,3$ zu $-18,8\% \pm 2,4$; $p < 0,001$) und globalen linksventrikulären longitudinalen Strain ($-18,6\% \pm 2,4$ zu $-17,4\% \pm 2,4$; $p < 0,001$). Auch bei dem globalen rechtsventrikulären longitudinalen Strain ($-29,4\% \pm 3,8$ zu $-26,5 \pm 4,0$; $p < 0,001$) ist eine signifikante Reduktion zu beobachten. Zusätzlich ist bei dem linksventrikulären systolischen longitudinalen Strain Rate ($-1,12 / \text{sec} \pm 0,25$ zu $-1,03 / \text{sec} \pm 0,25$; $p = 0,011$) und linksventrikulären diastolischen longitudinalen Strain Rate ($1,15 / \text{sec} \pm 0,26$ zu $0,95 / \text{sec} \pm 0,24$; $p < 0,001$) eine statistisch signifikante Abnahme zu sehen.

Die relative Reduktion der genannten Strain Werte ist innerhalb der Zeitspanne im Vergleich zu der relativen Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion höher.

3.3.3. Strain-Ergebnisse nach Geschlecht

In der Baseline- als auch in der Follow-Up Untersuchung zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden. Dabei zeigt sich in der Baseline Untersuchung, dass Männer signifikant negativere radiale Strain Werte und signifikant weniger negativere circumferentielle und longitudinale Strain Werte als Frauen aufzeigen. Dieser Trend setzt sich auch in der Follow-Up Untersuchung fort mit dem Unterschied, dass die absoluten Werte im Vergleich zur Baseline Untersuchung schlechter sind. Neben den linksventrikulären Strain Werten, zeigen sich auch in den rechtsventrikulären Strain Werten speziell dem longitudinalen Strain signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Neben den Strain Werten zeigen sich auch bei den Kardio-MRT Parametern signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Alle Werte und deren Signifikanzen sind in der Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Vergleich der Strain Werte nach Geschlecht

Im Rahmen der Studie erfolgte die Datenerhebung an der Universitätsklinik Ulm und im Universitäts- und Rehabilitationsklinikum Ulm im Zeitraum von 2009-2013. RV: rechtsventrikulär, LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LV-Masse: linksventrikuläre Masse, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RVEDV: rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, RV-Masse: rechtsventrikuläre Masse, RVEF: rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion

	weiblich	männlich	p-Wert
Peak strain radial [%]	42,2 ± 2,5	37,2 ± 3,3	0,015
Peak strain circumferential [%]	-20,6 ± 0,8	-18,9 ± 0,8	0,011
Peak strain longitudinal [%]	-19,4 ± 0,8	-17,6 ± 1,1	0,008
Peak radial strain rate [1/s]	2,7 ± 0,3	2,6 ± 0,4	0,663
Peak circumferential strain rate [1/s]	-1,4 ± 0,2	-1,3 ± 0,1	0,394
Peak longitudinal strain rate [1/s]	-1,2 ± 0,1	-1,1 ± 0,1	0,152
Peak diastolic strain rate radial [1/s]	-2,8 ± 0,3	-2,6 ± 0,3	0,315
Peak diastolic strain rate circumferential [1/s]	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,2	0,743
Peak diastolic strain rate longitudinal [1/s]	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,084
RV peak strain longitudinal [%]	-31,2 ± 1,0	-27,5 ± 1,8	< 0,001
RV peak systolic strain rate longitudinal [1/s]	-1,9 ± 0,2	-1,8 ± 0,2	0,393
LVEDV [ml]	129 ± 13	164 ± 16	< 0,001
LVEF [%]	67,8 ± 2,4	65,2 ± 3,0	0,164
LV-Masse [g]	78,2 ± 5,7	116,6 ± 15,7	< 0,001
RVEDV [ml]	112 ± 10	151 ± 15	< 0,001
RVEF [%]	65,6 ± 2,6	61,2 ± 2,1	< 0,001
RV-Masse [g]	28,6 ± 5,6	34,0 ± 3,9	0,119

3.3.4. Strain-Ergebnisse verglichen mit der Kontrollgruppe

Am Ende des Untersuchungszeitraum, hatten Patienten mit idiopathisch inflammatorischen Muskelerkrankungen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Kardio-MRT Parametern und waren nahezu identisch in beiden Gruppen.

Beim Vergleich der Strain Werte beobachtet man signifikant niedrigere Werte für den globalen linksventrikulären radialen Strain ($42,4\% \pm 7,6$ zu $36,8\% \pm 7,0$; $p=0,003$) und signifikant weniger niedrige Werte für den globalen linksventrikulären circumferentiellen Strain ($-20,9\% \pm 2,4$ zu $-18,8\% \pm 2,4$; $p<0,001$) und den globalen linksventrikulären longitudinalen Strain ($-20,1\% \pm 2,2$ zu $-17,4\% \pm 2,4$; $p<0,001$).

Außerdem beobachtet man eine nicht-signifikante Reduktion der linksventrikulären Masse ($102,0 \text{ g} \pm 28,5$ zu $90,2 \text{ g} \pm 28,5$; $p=0,102$). Wenn man die linksventrikuläre Masse mit dem linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex zusammenhängt (LV-Masse/LVEDVi), so zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($1,448 \text{ g/ml/m}^2 \pm 0,35$ zu $1,195 \text{ g/ml/m}^2 \pm 0,31$; $p=0,003$).

4. Diskussion

Die Herzbeteiligung ist eine häufige Komplikation in idiopathisch inflammatorischen Myopathien und es wurde gezeigt, dass es mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (Bennenbassat et al., 1985). Die Prävalenz der kardialen Beteiligung bei Myositiden ist nicht genau zu benennen, aufgrund der großen Schwankung in der Frequenz und in dem Ausmaß der Herzbeteiligung. Zum Teil ist es abhängig davon, welches diagnostische Mittel man benutzt (Lundberg, 2006). Zum anderen liegt es daran, dass die Herzbeteiligung meist subklinisch abläuft und die Aussagekraft der gängigen diagnostischen Mittel wie EKG und Echokardiographie begrenzt ist, aufgrund der schlechten Sensitivität und Spezifität (Agrawal et al., 1989; Deveza et al., 2016). Die Prävention und die Therapie der myokardialen Beteiligung bei Patienten mit inflammatorischen Myopathien sollte frühestmöglich beginnen, um Folgeerkrankungen zu verhindern und die Prognose des Patienten zu verbessern. Hält man sich die hohe kardiale Mortalität (23,8%) bei Myositis-Erkrankungen vor Augen, so ist eine frühe Diagnose der Herzbeteiligung bei entzündlichen Myopathien unerlässlich, um betroffene Patienten sicher und schnell zu detektieren. Für Patienten mit idiopathisch inflammatorischen Myopathien liegen bisher wenige Studien zum prognostischen Wert der Kardio-MRT vor.

In unserer Studie zeigte sich in der Studienpopulation im gesamten Untersuchungszeitraum eine konstant gute hämodynamische Funktion des Herzens. Jedoch haben wir eine signifikante Reduktion der myokardialen Deformationsparameter im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gezeigt. Dadurch dass die hämodynamischen Funktionsparameter, insbesondere die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, konstant gut blieben und eine Reduktion der myokardialen Deformationsparameter beobachtet wurde, kann man daraus folgendes schließen: Eine Veränderung der Strain-Werte findet lange vor einer Veränderung der Ejektionsfraktion bzw. der volumetrischen Funktion des Herzen statt. Unsere Ergebnisse suggerieren, dass die Herzbeteiligung bei inflammatorischen Myopathien ein langfristiger Prozess ist und das Strain Parameter eine kardiale Beteiligung bei asymptomatischen Patienten zeigen

können. Eine aktuelle Studie zeigt, dass es keine Korrelation zwischen Lebensalter und Strain Werten gibt (Alcidi et al., 2017). Das stützt die Auffassung, dass die Veränderung der Strain Werte bei subklinischer kardialer Beteiligung ein langfristiger Prozess ist.

4.1. Globaler longitudinaler Strain und linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Viele aktuelle Studien haben gezeigt, dass myokardiale Deformationsparameter, insbesondere der globale longitudinale Strain (GLS), ein besserer prognostischer und diagnostischer Parameter ist als die alleinige Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (Szymanski et al., 2014). Dies betrifft vor allem Patienten mit einer subklinischen kardialen Beteiligung und einer relativ erhaltenen linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Zhong und Kollegen haben die frühe Herzbeteiligung bei Patienten mit Dermatomyositis und Polymyositis untersucht. Dabei haben sie eine Kohorte mit Myositis-Patienten und eine gesunde Kontrollgruppe gebildet, die eine konventionelle Echokardiographie und eine Speckle-Tracking Echokardiographie erhalten hat. Dabei haben sie gezeigt, dass die konventionelle Echokardiographie, mit der Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, keine Herzbeteiligung detektierte. Mit der Speckle-Tracking Echokardiographie konnten sie jedoch eine signifikante Reduktion des links- und rechtsventrikulären GLS (LVGLS: $-20,3\% \pm 2,5$ zu $-23,4\% \pm 1,7$; RVGLS: $-19,4\% \pm 4,2$ zu $-24,8\% \pm 2,0$; beide $p < 0,001$) feststellen (Zhong et al., 2018).

Diese Ergebnisse sind womöglich übertragbar auf die Kardio-MRT mit dem Feature-Tracking. Wir haben nämlich gezeigt, dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und andere volumetrische Parameter in unseren Kohorten konstant gut blieben. Im Gegensatz dazu, war der GLS bei Patienten mit entzündlichen Myopathien im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert ($-17,4\% \pm 2,4$ zu $-20,1\% \pm 2,2$; $p < 0,001$). Wir haben jedoch nicht nur eine Reduktion des GLS festgestellt, sondern auch eine signifikante Reduktion des globalen radialen Strain (GRS) ($36,8\% \pm 7,0$ zu $42,4\% \pm 7,6$; $p = 0,003$) und des globalen

circumferentiellen Strain (GCS) ($-18,8\% \pm 2,4$ zu $-20,9\% \pm 2,4$; $p < 0,001$) gezeigt. Dies könnte womöglich daran liegen, dass die Echokardiographie im Gegensatz zu der Kardio-MRT ein untersucherabhängiges Verfahren darstellt und die Sensitivität der Bildqualität unterlegen ist.

Neben den Myositis-Erkrankungen wurde der diagnostische Wert des GLS auch bei anderen Herzerkrankungen gefunden, wie bei Herzklappenerkrankungen, hypertropher Kardiomyopathie und Chemotherapie induzierte Kardiomyopathie. Hier ist auch eine frühe Herzbeteiligung durch den GLS zu detektieren, während die linksventrikuläre Ejektionsfraktion noch erhalten ist (Smiseth et al., 2016).

Der GLS bietet zweifelsfrei wichtige zusätzliche Informationen hinsichtlich der Diagnose einer frühen Herzbeteiligung bei verschiedenen Erkrankungen, jedoch kann es die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als diagnostischer und prognostischer Parameter nicht ersetzen. Stattdessen sollte die Ejektionsfraktion und der GLS komplementär betrachtet und gemeinsam genutzt werden.

Die myokardialen Deformationsparameter, insbesondere der GLS, sind ein interessantes Thema hinsichtlich der Detektion einer frühen Herzbeteiligung und sollten Gegenstand zukünftiger Studien und Untersuchungen sein.

4.1.1. Klinischer Nutzen

In einer Studie von Russo und Kollegen wurde der klinische Nutzen des GLS mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion verglichen (Russo et al., 2014). In der Studienpopulation, dass aus Freiwilligen der Allgemeinbevölkerung bestand, hatten 4,2% der Probanden eine abnormale linksventrikuläre Ejektionsfraktion, wohingegen 16,8% eine reduzierte GLS aufzeigten. Der GLS ist nicht nur sensitiver bei der Detektion von subklinischer Herzbeteiligung als die Ejektionsfraktion, sondern es wurde auch gezeigt, dass der GLS einen besseren prädiktiven Wert hat für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt und ischämischer Schlaganfall. Beim Vergleich zwischen dem GLS und der Ejektionsfraktion bestätigt eine andere Studie, dass der prognostische Nutzen des GLS überlegen ist (Stanton et al., 2009).

Diese Studien wurden mit Freiwilligen der Allgemeinbevölkerung durchgeführt und es wäre ein interessantes Forschungsthema, wenn man die Veränderungen der myokardialen Deformationsparameter mit dem klinischen Outcome von Patienten mit idiopathisch inflammatorischen Myopathien vergleicht.

4.2. Entwicklung der myokardialen Deformationsparameter

In unserer Studie haben wir die Probanden zu zwei unabhängigen Kardio-MRT-Terminen eingeladen und es lagen $234,7 \pm 79,5$ Tage zwischen den Untersuchungen. Wie bereits erwähnt, ist die subklinische Herzbeteiligung und damit die Veränderung der myokardialen Deformationsparameter ein langfristiger Prozess. Daraus lässt sich schließen, dass zwei Kardio-MRT-Untersuchungen nicht genug Informationen liefern können, um das Patientenrisiko zu evaluieren. Wiederholte kardiale Bildgebungen kann die Progredienz der kardialen Beteiligung bei inflammatorischen Myopathien anzeigen und daraus folgend kann man die Therapie der Myositis-Erkrankung anpassen oder die Prognose des Patienten abschätzen.

In einer prospektiven Studie wurde die linksventrikuläre Funktion nach Herzschrittmacherimplantation mittels Ejektionsfraktion und GLS überprüft. Dabei hat man die Probanden vor der Implantation, ein Monat und zwölf Monate nach der Implantation untersucht. Es wurde gezeigt, dass der GLS bereits nach einem Monat Hinweise auf eine Schrittmacher-induzierte linksventrikuläre Dysfunktion geben kann, wohingegen die Ejektionsfraktion unauffällig blieb (Ahmed et al., 2017).

Wir haben in der Follow-Up Untersuchung eine signifikante Reduktion des GRS ($39,9\% \pm 7,1$ zu $36,8\% \pm 7,0$; $p > 0,001$), GCS ($-19,8\% \pm 2,3$ zu $-18,8\% \pm 2,4$; $p < 0,001$) und GLS ($-18,6\% \pm 2,4$ zu $-17,4\% \pm 2,4$; $p < 0,001$) beobachtet. Eine signifikante Reduktion haben wir auch in dem rechtsventrikulären GLS ($-29,4\% \pm 3,8$ zu $-26,5 \pm 4,0$; $p < 0,001$) gesehen. Auch wenn die Veränderung der Werte in Absolutzahlen gering ist, so ist dennoch die Signifikanz und der Trend zur Verschlechterung zu beachten.

Ein limitierender Faktor ist die Tatsache, dass es keine etablierten Grenz- und Normalwerte der Strain Parameter gibt, speziell für Patienten mit idiopathisch inflammatorischen Myopathien. Dies ist jedoch von großer Bedeutung, da in dem klinischen Alltag die Myositis-Patienten mit subklinischer kardialer Beteiligung sicher erfasst werden können und die Therapie dementsprechend angepasst werden kann.

Es ist festzuhalten, dass die Feature-Tracking Kardio-MRT ein großes Potential bei der Langzeitbeobachtung von Risikopatienten besitzt. Um es in der klinischen Praxis einsetzen zu können ist es jedoch wichtig, Zeitintervalle für die Kardio-MRT-Untersuchungen zu bestimmen und aussagekräftige Grenz- und Normalwerte festzulegen.

4.3. Zusammenhang zwischen Strain Werten und LGE

In einer Studie von Spartera und Kollegen wurde die Beziehung zwischen dem Umfang des LGE, als Marker für Myokardfibrose, und myokardialen Deformationsparametern bei Patienten mit Myokardfibrose untersucht (Spartera et al., 2017). Es wurde eine Korrelation zwischen dem LGE und dem GLS gezeigt und zwar je höher das LGE in einem Myokardareal ist, desto eingeschränkter ist der GLS. Eine weitere Studie bestätigte die inverse Relation zwischen dem LGE und dem GLS (Hoffmann et al., 2014).

Außerdem ist es durch die Kombination mit dem LGE und myokardialen Deformationsparametern möglich zielgenau Pathologien in regionalen Myokardarealen zu detektieren. Bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie wurde gezeigt, dass der regionale longitudinale und circumferentielle Strain in LGE-positiven Arealen reduziert ist (Sakamoto et al., 2018). Die Autoren suggerierten, dass die Veränderung in den regionalen Strain Parametern gemeinsam mit dem LGE Frühzeichen einer Myokardfibrose zeigen können. Wie bereits Rosenbohm und Kollegen zeigten, spielt das LGE eine große Rolle bei der kardialen Diagnostik von Patienten mit inflammatorischen Myopathien (Rosenbohm et al., 2015).

In unseren Ergebnissen zeigte sich eine Konkordanz zu den Resultaten aus den vorgestellten Studien. Es gab einen signifikanten Unterschied in der linksventrikulären Ejektionsfraktion zwischen Probanden mit und ohne LGE ($64,8\% \pm 2,5$ zu $69,4\% \pm 2,5$; $p=0,016$). Jedoch waren sowohl die Ejektionsfraktion als auch alle anderen hämodynamischen Funktionsparameter nicht pathologisch verändert in beiden Gruppen. Während in der Baseline Untersuchung bei 62% der Probanden ein LGE vorzufinden war, so stieg dieser Wert in der Follow-Up Untersuchung leicht an (65%). Innerhalb der Myositis-Subgruppen gab es keine relevanten Unterschiede in den LGE-Befunden.

In den Strain Werten wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Probanden mit und ohne LGE in dem linksventrikulären GLS ($-17,8\% \pm 0,8$ zu $-20,0\% \pm 1,1$; $p=0,003$) und dem rechtsventrikulären GLS ($-28,3\% \pm 1,6$ zu $-31,3\% \pm 1,4$; $p=0,01$) beobachtet.

Aufgrund der Tatsache, dass bei über der Hälfte der Probanden ein LGE zu beobachten war und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bzw. der links- und rechtsventrikuläre GLS in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich war, lässt sich eine folgende These ableiten: Das LGE kann gemeinsam mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion und dem GLS frühzeitig einen wichtigen diagnostischen Hinweis auf eine subklinische kardiale Beteiligung bei Patienten mit entzündlichen Myopathien geben. Dadurch dass die hämodynamischen Parameter nicht pathologisch verändert waren und es sich somit um einen klinisch unauffälligen Prozess handelt unterstützt es die These. Der prognostische Nutzen dieser Parameter wurde bereits in einer Studie zur Risikostratifizierung bei schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE) gezeigt (Mordi et al., 2015).

Es fällt auf, dass das LGE prozentuell nur sehr langsam zugenommen hat in der Follow-Up Untersuchung. Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, dass es sich bei der subklinischen Herzbeteiligung um einen langsamen Prozess handelt.

Es wäre interessant herauszufinden, ob die regionale LGE-Verteilung im Myokard bei Myositis-Patienten konkordant abläuft mit den regionalen Strain Parametern oder ob das Vorhandensein eines LGE bereits ausreicht, um eine Reduktion des

globalen Strain Wertes auszulösen. Das sollte in klinischen Studien untersucht werden, denn so wäre es möglich gefährdete Myokardareale zu detektieren bevor sie klinisch apparent werden. Dies ist insofern wichtig, da das Vorhandensein eines LGE und reduzierte Strain Parameter auf das Auftreten eines irreversiblen kardialen Remodeling hindeuten (Holmes et al., 2017).

4.4. Geschlechtsunterschiede

Es ist bekannt, dass Frauen und Männer unterschiedliche volumetrische und Strain Werte besitzen. Die Herzvolumina und die Herzmuskelmasse ist bei Männern höher, wohingegen Frauen höhere Werte in der linksventrikulären Ejektionsfraktion haben (Chung et al., 2006). In aktuellen Studien beobachtete man bei den Deformationsparametern folgende Unterschiede zwischen den Geschlechtern: Männer haben weniger negativere longitudinale und circumferentielle Strain Werte und positivere radiale Strain Werte als Frauen (Andre et al., 2015; Nagata et al., 2017). Die exakten zugrunde liegenden Mechanismen, die diese geschlechtstypischen Unterschiede erklären, sind unklar.

In unseren Ergebnissen wurden ähnliche geschlechtsspezifische Resultate beobachtet. Frauen haben signifikant höhere Werte in dem GRS ($42,2\% \pm 2,5$ zu $37,2\% \pm 3,3$; $p=0,015$), GCS ($-20,6\% \pm 0,8$ zu $-18,9\% \pm 0,8$; $p=0,011$) und links- ($-19,4\% \pm 0,8$ zu $-17,6\% \pm 1,1$; $p=0,008$) bzw. rechtsventrikulärem ($-31,2\% \pm 1,0$ zu $-27,5\% \pm 1,8$; $p<0,001$) GLS als Männer. Wie bereits erwähnt, sind Frauen häufiger von idiopathisch inflammatorischen Erkrankungen betroffen, jedoch haben Männer eine ungünstigere Prognose (Silva et al., 2016). Aus diesen Ergebnissen ist es jedoch nicht möglich zu sagen, dass Männer niedrigere Strain-Werte besitzen, weil sie eine ungünstigere Prognose haben und somit häufiger eine Herzbeteiligung aufweisen. Um dies beantworten zu können sind umfassende Studien nötig, die die geschlechtstypischen Merkmale der Myositis Erkrankungen aufzeigen.

4.5. Limitationen

Ein limitierender Faktor in dieser Studie ist die Anzahl der Probanden in der Studienpopulation und das Studiendesign. Dass es sich bei den idiopathisch inflammatorischen Myopathien um eine seltene Erkrankung handelt und die Studie unizentral durchgeführt wurde, waren die Probandenzahlen gering. Außerdem handelt es sich um eine retrospektive, nicht-randomisierte Arbeit und die Probanden wurden selektiv ausgewählt. Es ist eine größere Studiengruppe mit einem prospektiven Studiendesign notwendig, um unsere Ergebnisse zu validieren. Dabei ist es von Vorteil, wenn die Probandenrekrutierung multizentrisch geschieht und der Untersuchungszeitraum länger ist.

Der Untersuchungszeitraum zwischen den MRT-Terminen dieser Studie war kurz. Somit ist keine zuverlässige Angabe über den Langzeitverlauf der Herzbeteiligung bei diesen Probanden möglich.

Bei den LGE-Aufnahmen wurden keine neuen innovativen Techniken, wie das T1- und T2-Mapping, durchgeführt. Mit dem T1-Mapping ist es möglich, das myokardiale Extrazellulärvolumen besser nachzuweisen. Dies erlaubt eine genaue Detektion und Quantifikation der myokardialen Fibrose. Somit wäre eine genauere Quantifizierung des LGE möglich. Durch das T2-Mapping ist eine exaktere Detektion von Myokardödemen möglich.

Die Funktionsanalyse erfolgte durch manuelle Segmentierung der endo- und epikardialen Konturen. Dabei wurden die Papillarmuskeln nicht miteinbezogen und trotz guter Aufnahmen ist eine Unschärfe zwischen den Übergängen nicht komplett auszuschließen. Aufgrund dessen stellte sich eine Abgrenzung zwischen Herzhöhle und Herzwand in manchen Fällen schwierig dar. Es kann durch eine fehlerhafte Segmentierung eine Fehleinschätzung der volumetrischen Funktionen stattfinden.

4.6. Schlussfolgerung

Das Ziel dieser Studie war es, den diagnostischen Nutzen der myokardialen Deformationsparameter bei Myositis-Patienten zu beschreiben. Es sollte geprüft werden, ob Strain Werte gemeinsam mit anderen Parametern eine Herzbeteiligung bei diesen Patienten detektieren können. Im klinischen Alltag erfolgt die Diagnose heutzutage mittels Echokardiographie und EKG, jedoch können diese Methoden eine kardiale Beteiligung nicht frühzeitig und zuverlässig detektieren. Wie zuvor erwähnt, hat man mit der Kardio-MRT bei anderen Erkrankungen bereits eine subklinische Herzbeteiligung erfassen können.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen zum einen daraufhin, dass die Kardio-MRT mit der Feature Tracking Funktion ein gutes und ergänzendes Hilfsmittel bei der Detektion einer frühen kardialen Beteiligung bei entzündlichen Myopathien darstellt. Der diagnostische Nutzen der Strain Parameter entfaltet sich durch die Kombination mit anderen diagnostischen Hilfsmitteln, wie das LGE und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und kann diese Hilfsmittel nicht vollständig ersetzen. Zum anderen liefern unsere Ergebnisse den Hinweis darauf, dass es sich bei der kardialen Beteiligung einer Myositis-Erkrankung um einen langfristigen Prozess handelt.

Aus den vorliegenden Ergebnissen ist der diagnostische Nutzen der Strain Parameter ersichtlich. Um den klinischen Nutzen dieses diagnostischen Mittels herauszufinden, sind Studien notwendig, die Patienten in Abhängigkeit von den Strain Werten behandeln. Man sollte dabei beobachten, ob die Intensivierung bzw. Veränderung der Therapie, auf Grundlage der Strain-Werte, einen Effekt auf die Langzeitprognose der Patienten hat und ob dadurch die Häufigkeit der kardialen Ereignisse abnimmt.

5. Zusammenfassung

Als eine der Hauptursachen für die Mortalität der Myositis Patienten, stellt die kardiale Beteiligung einen ernstzunehmenden und ungünstigen Prognosefaktor dar. Die Herzbeteiligung wird in dem klinischen Alltag häufig mit der Echokardiographie und dem Elektrokardiogramm durchgeführt. Aufgrund der unzureichenden Sensitivität und Spezifität dieser Verfahren, ist ein alternatives Verfahren notwendig. Das Ziel dieser Studie war, die Herzbeteiligung bei Patienten mit idiopathisch inflammatorischen Myopathien (IIM) mit der kardialen Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) zu untersuchen. Dabei sollten verschiedene diagnostische Parameter, wie der Strain Wert und das Late Gadolinium Enhancement (LGE), miteinander verglichen und ihre prognostische Aussagekraft beurteilt werden.

Es nahmen insgesamt 46 Probanden mit einer histologisch geprüften idiopathisch inflammatorischen Myopathie an dieser Studie teil. Bei diesen Freiwilligen wurden an zwei unabhängigen Terminen eine Kardio-MRT Untersuchung durchgeführt. Durch die Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenz erfolgte die Gewebedarstellung und mittels der Cine Steady State Free Precession (Cine-SSFP) Sequenz wurde die funktionelle und volumetrische Analyse durchgeführt. Nach der Kontrastmittelgabe erfolgte für die Darstellung der LGE-Aufnahmen eine Inversion Recovery Gradienten-Echo Sequenz. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe gebildet aus 25 gesunden Freiwilligen. Die Auswertung der Daten erfolgte durch eine kommerziell erhältliche Software (Circle Cardiovascular Imaging 42).

Von der Basis- zur Folgeuntersuchung wurde bei unseren Probanden eine signifikante Reduktion der linksventrikulären Masse (LV-Masse) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) beobachtet. Außerdem wurde eine Zunahme des LGE registriert.

Man stellte eine signifikante Abnahme des linksventrikulären globalen radialen Strain (GRS), des linksventrikulären globalen circumferentiellen Strain (GCS) und des links- bzw. rechtsventrikulären globalen longitudinalen Strain (GLS) fest.

Zusätzlich wurde eine Abnahme aller myokardialen Deformationsparameter beobachtet.

Bei den Probanden mit LGE, wurde eine signifikante Abnahme des links- bzw. rechtsventrikulären GLS und des globalen longitudinalen diastolischen Strain Rate festgestellt. Außerdem hatten sie eine signifikant reduzierte LVEF.

Bei dem Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und dem Studienkollektiv wurde eine signifikante geringere GRS, GCS und GLS bei Patienten mit IIM festgestellt. Man beobachtete, dass Männer signifikant niedrigere GRS, GCS und links- bzw. rechtsventrikuläre GLS Werte im Vergleich zu Frauen aufzeigen.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Kardio-MRT ein gutes diagnostisches Mittel für die Detektion einer subklinischen kardialen Beteiligung bei Patienten mit IIM ist. Das Feature Tracking besitzt, gemeinsam mit anderen Parametern wie LGE und LVEF, einen hohen prognostischen Nutzen. Aus diesen Ergebnissen sollte der klinische Nutzen bei der Behandlung dieser Patienten in Studien untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Agrawal C S, Behari M, Shrivastava S, Ahuja G K, Bhandari S, Kothari S S: The heart in polymyositis-dermatomyositis. *J Neurol* 236: 249–250 (1989).
2. Ahmed F Z, Motwani M, Cunnington C, Kwok C S, Fullwood C, Oceandy D, Fitchet A, Goode G K, Luckie M, Zaidi A M, Khattar R, Mamas M A: One-Month Global Longitudinal Strain Identifies Patients Who Will Develop Pacing-Induced Left Ventricular Dysfunction over Time: The Pacing and Ventricular Dysfunction (PAVD) Study. *PloS one* 12: e0162072 (2017).
3. Alcidi G M, Esposito R, Evola V, Santoro C, Lembo M, Sorrentino R, Lo Iudice F, Borgia F, Novo G, Trimarco B, Lancellotti P, Galderisi M: Normal reference values of multilayer longitudinal strain according to age decades in a healthy population: A single-centre experience. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 19: 1390–1396 (2018).
4. Allanore Y, Vignaux O, Arnaud L, Puéchal X, Pavy S, Duboc D, Legmann P, Kahan A: Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related myocarditis evaluated by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 65: 249–252 (2006).
5. Amaral Silva M, Cogollo E, Isenberg D A: Why do patients with myositis die? A retrospective analysis of a single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol* 34: 820–826 (2016).
6. Amato A A, Gronseth G S, Jackson C E, Wolfe G I, Katz J S, Bryan W W, Barohn R J: Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol* 40: 581–586 (1996).
7. Andre F, Steen H, Matheis P, Westkott M, Breuninger K, Sander Y, Kammerer R, Galuschky C, Giannitsis E, Korosoglou G, Katus H A, Buss S J: Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 17: 25 (2015).
8. Barkhaus P E, Nandedkar S D, Sanders D B: Quantitative EMG in inflammatory myopathy. *Muscle Nerve* 13: 247–253 (1990).

9. Barsotti S, Neri R, Iacopetti V, d'Ascanio A, Tavoni A, Marta M, Pepe P, Carli L, Bombardieri S: Evaluation of serum levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-PROBNP) in patients with polymyositis and dermatomyositis (PM/DM). *Ann Rheum Dis* 71: 686.12-686 (2013).
10. Benbassat J, Gefel D, Larholt K, Sukenik S, Morgenstern V, Zlotnick A: Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis. A computer-assisted analysis of ninety-two cases. *Arthritis Rheum* 28: 249–255 (1985).
11. Bernatsky S, Joseph L, Pineau C A, Bélisle P, Boivin J F, Banerjee D, Clarke A E: Estimating the prevalence of polymyositis and dermatomyositis from administrative data: age, sex and regional differences. *Ann Rheum Dis* 68: 1192–1196 (2009).
12. Bernhardt P, Engels T, Knuf B, Strohm O: Cardiac magnetic resonance in outpatients in Germany-indications, complications and protocol suggestions from a high-volume center. *Int J Cardiol* 111: 86–91 (2006).
13. Bohan A, Peter J B: Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 292: 344–347 (1975).
14. Bronner I M, van der Meulen M F G, Visser M de, Kalmijn S, van Venrooij W J, Voskuyl A E, Dinant H J, Linssen W H J P, Wokke J H J, Hoogendijk J E: Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 65: 1456–1461 (2006).
15. Brown V E, Pilkington C A, Feldman B M, Davidson J E: An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology (Oxford)* 45: 990–993 (2006).
16. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G: Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 134: 1087–1095 (2001).
17. Catalán M, Selva-O'Callaghan A, Grau J M: Diagnosis and classification of sporadic inclusion body myositis (sIBM). *Autoimmun Rev* 13: 363–366 (2014).
18. Chung A K, Das S R, Leonard D, Peshock R M, Kazi F, Abdullah S M, Canham R M, Levine B D, Drazner M H: Women have higher left ventricular

- ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study. *Circulation* 113: 1597–1604 (2006).
19. Cruellas M G, Viana V S, Levy-Neto M, Souza F H, Shinjo S K: Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics* 68: 909–914 (2013).
 20. Danieli M G, Gambini S, Pettinari L, Logullo F, Veronesi G, Gabrielli A: Impact of treatment on survival in polymyositis and dermatomyositis. A single-centre long-term follow-up study. *Autoimmun Rev* 13: 1048–1054 (2014).
 21. Dankó K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G: Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore)* 83: 35–42 (2004).
 22. Denbow C E, Lie J T, Tancredi R G, Bunch T W: Cardiac involvement in polymyositis: a clinicopathologic study of 20 autopsied patients. *Arthritis Rheum* 22: 1088–1092 (1979).
 23. Deveza L M, Miozzi R, Souza F H C de, Shimabuco A Y, Favarato M H S, Grindler J, Shinjo S K: Electrocardiographic changes in dermatomyositis and polymyositis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 56: 95–100 (2016).
 24. Diederichsen L P, Simonsen J A, Diederichsen A C, Hvidsten S, Hougaard M, Junker P, Søndergaard K, Lundberg I E, Tvede N, Sandgaard N C F, Christensen A F, Dreyer L, Kay S, Eskerud K S, Petersen H, Ejstrup L, Jacobsen S: Cardiac Abnormalities in Adult Patients With Polymyositis or Dermatomyositis as Assessed by Noninvasive Modalities. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68: 1012–1020 (2016).
 25. Diessner G R, Howard F M, Winkelmann R K, Lambert E H, Mulder D W: Laboratory tests in polymyositis. *Arch Intern Med* 117: 757–763 (1966).
 26. Dimachkie M M, Barohn R J: Idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Neurol* 32: 227–236 (2012).

27. Dimachkie M M, Barohn R J, Amato A A: Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin* 32: 595-628 (2014).
28. Dobloug G C, Svensson J, Lundberg I E, Holmqvist M: Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: results from a Swedish nationwide population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 77: 40–47 (2018).
29. Domzalski C A, Morgan V C: Dermatomyositis: Diagnostic features and therapeutic pitfalls. *The American Journal of Medicine* 19: 370–382 (1955).
30. Dourmishev L A, Dourmishev A L: Dermatomyositis. Springer-Verlag, Berlin, 1. Auflage. S. 163–168 (2009).
31. Engel A G, Franzini-Armstrong C: Myology. McGraw-Hill, New York, 2. Auflage. S. 681–688 (1994).
32. Erlacher P, Lercher A, Falkensammer J, Nasonov E L, Samsonov M I, Shtutman V Z, Puschendorf B, Mair J: Cardiac troponin and β -type myosin heavy chain concentrations in patients with polymyositis or dermatomyositis. *Clinica Chimica Acta* 306: 27–33 (2001).
33. Ernste F C, Reed A M: Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clin Proc* 88: 83–105 (2013).
34. Euwer R L, Sontheimer R D: Dermatologic aspects of myositis. *Curr Opin Rheumatol* 6: 583–589 (1994).
35. Findlay A R, Goyal N A, Mozaffar T: An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 51: 638–656 (2015).
36. Finsterer J, Stöllberger C, Krugluger W: Positive troponin-T in noncompaction is associated with neuromuscular disorders and poor outcome. *Clin Res Cardiol* 96: 109–113 (2007).
37. Alakija P, Cooper L T, White J A, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy J-P, Paterson I, Filipchuk N G, Kumar A, Pauschinger M, Liu P: Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 53: 1475–1487 (2009).
38. Gaul C, Deschauer M, Tempelmann C, Vielhaber S, Klein H U, Heinze H J, Zierz S, Grothues F: Cardiac involvement in limb-girdle muscular dystrophy

- 21 : conventional cardiac diagnostic and cardiovascular magnetic resonance. *J Neurol* 253: 1317–1322 (2006).
39. Gdynia H J, Mogel H, Kühnlein P, Dorst J, Osterfeld N, Arnim C A von, Sperfeld A D: Diagnose und Differenzialdiagnose der granulomatösen Myositis. *Nervenarzt* 79: 470–474 (2008).
40. Ghirardello A, Bassi N, Palma L, Borella E, Domeneghetti M, Punzi L, Doria A: Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 15: 335 (2013).
41. Gillam L D, Wu J C, Solomon S D: *Essential Echocardiography: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Elsevier, Philadelphia, 1. Auflage. S. 55–60 (2018).
42. Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava J I, Sanchez L, Rosas E, Suarez-Almazor M, Cardona-Muñoz C, Ramos-Remus C: Cardiac manifestations in dermato-polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* 14: 373–379 (1996).
43. Gottdiener J S, Sherber H S, Hawley R J, Engel W K: Cardiac manifestations in polymyositis. *Am J Cardiol* 41: 1141–1149 (1978).
44. Griggs R C, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell J R, Rowland L P: Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 38: 705–713 (1995).
45. Hill D L, Barrows H S: Identical skeletal and cardiac muscle involvement in a case of fatal polymyositis. *Arch Neurol* 19: 545–551 (1968).
46. Hoffmann R, Altiok E, Friedman Z, Becker M, Frick M: Myocardial deformation imaging by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in comparison to late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance for analysis of myocardial fibrosis in severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 114: 1083–1088 (2014).
47. Holmes A A, Romero J, Levsky J M, Haramati L B, Phuong N, Rezai-Gharai L, Cohen S, Restrepo L, Ruiz-Guerrero L, Fisher J D, Taub C C, Di Biase L, Garcia M J: Circumferential strain acquired by CMR early after acute myocardial infarction adds incremental predictive value to late gadolinium enhancement imaging to predict late myocardial remodeling and

- subsequent risk of sudden cardiac death. *J Interv Card Electrophysiol* 50: 211–218 (2017).
48. Hoogendijk J E, Amato A A, Lecky B R, Choy E H, Lundberg I E, Rose M R, Vencovsky J, Visser M de, Hughes R A: 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 14: 337–345 (2004).
49. Hunter K, Lyon M G: Evaluation and management of polymyositis. *Indian J Dermatol* 57: 371–374 (2012).
50. Huttin O, Petit M A, Bozec E, Eschalier R, Juillièrè Y, Moulin F, Lemoine S, Selton-Suty C, Sadoul N, Mandry D, Beaumont M, Felblinger J, Girerd N, Marie P Y: Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction Calculation on Long-axis Views From Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Medicine (Baltimore)* 94: e1856 (2015).
51. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M, Gatto M, Punzi L, Doria A: The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun* 48-49: 122–127 (2014).
52. Jakubaszek M, Kwiatkowska B, Maślińska M: Polymyositis and dermatomyositis as a risk of developing cancer. *Reumatologia* 53: 101–105 (2015).
53. Kalam K, Otahal P, Marwick T H: Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 100: 1673–1680 (2014).
54. Karpati G, Hilton-Jones D: *Disorders of Voluntary Muscle*. Cambridge University Press, Cambridge, 8. Auflage. S. 427–451 (2010).
55. Kassardjian C D, Lennon V A, Alfugham N B, Mahler M, Milone M: Clinical Features and Treatment Outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy. *JAMA Neurol* 72: 996–1003 (2015).
56. Kellman P, Arai A E, McVeigh E R, Aletras A H: Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. *Magn Reson Med* 47: 372–383 (2002).

57. Khan N A J, Khalid S, Ullah S, Malik M U, Makhoul S: Necrotizing Autoimmune Myopathy: A Rare Variant of Idiopathic Inflammatory Myopathies. *J Investig Med High Impact Case Rep* 5: 2324709617709031 (2017).
58. Kiely P D, Bruckner F E, Nisbet J A, Daghir A: Serum skeletal troponin I in inflammatory muscle disease: relation to creatine kinase, CKMB and cardiac troponin I. *Ann Rheum Dis* 59: 750–751 (2000).
59. Lahouti A H, Christopher-Stine L: Polymyositis and dermatomyositis: novel insights into the pathogenesis and potential therapeutic targets. *Discov Med* 19: 463–470 (2015).
60. Lanzer P, Barta C, Botvinick E H, Wiesendanger H U, Modin G, Higgins C B: ECG-synchronized cardiac MR imaging: method and evaluation. *Radiology* 155: 681–686 (1985).
61. Lissner J: *Klinische Kernspintomographie*. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 2. Auflage. S. 153–154 (1990).
62. Liu H, Yang D, Wan K, Luo Y, Sun J Y, Zhang T J, Li W H, Greiser A, Jolly M P, Zhang Q, Chen Y C: Distribution pattern of left-ventricular myocardial strain analyzed by a cine MRI based deformation registration algorithm in healthy Chinese volunteers. *Sci Rep* 7: 45314 (2017).
63. Lundberg I E: The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford)* 45: 18–21 (2006).
64. Lynch P G: Cardiac involvement in chronic polymyositis. *Br Heart J* 33: 416–419 (1971).
65. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U: Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 109: 1250–1258 (2004).
66. Mangion K, Gao H, McComb C, Carrick D, Clerfond G, Zhong X, Luo X, Haig C E, Berry C A: Novel Method for Estimating Myocardial Strain: Assessment of Deformation Tracking Against Reference Magnetic Resonance Methods in Healthy Volunteers. *Sci Rep* 6: 38774 (2016).

67. Mantegazza R, Bernasconi P: Inflammatory Myopathies. In: Oksenberg J, Brassat D (Hrsg) Immunogenetics of Autoimmune Disease. Springer, Boston. S. 119–134 (2006).
68. Mavrogeni S, Sfikakis P P, Dimitroulas T, Koutsogeorgopoulou L, Karabela G, Katsifis G, Stavropoulos E, Gialafos E, Spiliotis G, Kolovou G, Kitas G D: Imaging Patterns of Cardiovascular Involvement in Mixed Connective Tissue Disease Evaluated by Cardiovascular Magnetic Resonance. *Inflamm Allergy Drug Targets* 14: 111–116 (2015).
69. Mavrogeni S, Sfikakis P P, Dimitroulas T, Kolovou G, Kitas G D: Cardiac and muscular involvement in idiopathic inflammatory myopathies: noninvasive diagnostic assessment and the role of cardiovascular and skeletal magnetic resonance imaging. *Inflamm Allergy Drug Targets* 13: 206–216 (2014).
70. McLaurin M D, Apple F S, Voss E M, Herzog C A, Sharkey S W: Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 43: 976–982 (1997).
71. Miller ML, Vleugels RA: Clinical manifestations and diagnosis of adult dermatomyositis and polymyositis. Wolters Kluwer Health (2017)
72. Mordi I, Bezerra H, Carrick D, Tzemos N: The Combined Incremental Prognostic Value of LVEF, Late Gadolinium Enhancement, and Global Circumferential Strain Assessed by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 8: 540–549 (2015).
73. Morrison I, McEntegart A, Capell H: Polymyositis with cardiac manifestations and unexpected immunology. *Ann Rheum Dis* 61: 1110–1111 (2002).
74. Murray S G, Schmajuk G, Trupin L, Lawson E, Cascino M, Barton J, Margaretten M, Katz P P, Yelin E H, Yazdany J A: population-based study of infection-related hospital mortality in patients with dermatomyositis/polymyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67: 673–680 (2015).

75. Murthy J M K: Drug treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Neurol India* 58: 3–5 (2010).
76. Needham M, Mastaglia F L: Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology* 6: 620–631 (2007).
77. Nordlund D, Klug G, Heiberg E, Koul S, Larsen T H, Hoffmann P, Metzler B, Erlinge D, Atar D, Aletras A H, Carlsson M, Engblom H, Arheden H: Multi-vendor, multicentre comparison of contrast-enhanced SSFP and T2-STIR CMR for determining myocardium at risk in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17: 744–753 (2016).
78. Nozaki K, Pestronk A: High aldolase with normal creatine kinase in serum predicts a myopathy with perimysial pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 904–908 (2009).
79. Oddis C V, Rider L G, Reed A M, Ruperto N, Brunner H I, Koneru B, Feldman B M, Giannini E H, Miller F W: International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 52: 2607–2615 (2005).
80. Oka M, Raasakka T: Cardiac involvement in polymyositis. *Scand J Rheumatol* 7: 203–208 (1978).
81. Oldroyd A, Lilleker J, Chinoy H: Idiopathic inflammatory myopathies - a guide to subtypes, diagnostic approach and treatment. *Clin Med (Lond)* 17: 322–328 (2017).
82. Oppenheim H Z: Dermatomyositis. *Berl klin Wochenschr* 36: 805–807 (1899).
83. Pilkington C, Tjärnlund A, Bottai M, Rider L G, Werth V P, Visser M de, Alfredsson L, Amato A A, Barohn R J, Liang M H, Singh J A, Miller F W, Lundberg I E: Progress Report on the Development of New Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Arthritis & Rheumatology* 66: 70-71 (2014).
84. Postolova A, Chen J K, Chung L: Corticosteroids in Myositis and Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 42: 103-118 (2016).

85. Prayson R A: Granulomatous myositis. Clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Clin Pathol* 112: 63–68 (1999).
86. Reiser M, Semmler W: *Magnetresonanztomographie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 3. Auflage: S. 6-81 (2002).
87. Ridgway J P: Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson* 12: 71 (2010).
88. Russo C, Jin Z, Elkind M S V, Rundek T, Homma S, Sacco R L, Di Tullio M R: Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail* 16: 1301–1309 (2014).
89. Sakamoto K, Oyama-Manabe N, Manabe O, Aikawa T, Kikuchi Y, Sasai-Masuko H, Naya M, Kudo K, Kato F, Tamaki N, Shirato H: Heterogeneity of longitudinal and circumferential contraction in relation to late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Jpn J Radiol* 36: 103–112 (2018).
90. Santmyire-Rosenberger B, Dugan E M: Skin involvement in dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 15: 714–722 (2003).
91. Schaumburg H H, Nielsen S L, Yurchak P M: Heart block in polymyositis. *N Engl J Med* 284: 480–481 (1971).
92. Schulze M, Kötter I, Ernemann U, Fenchel M, Tzaribatchev N, Claussen C D, Horger M: MRI findings in inflammatory muscle diseases and their noninflammatory mimics. *AJR Am J Roentgenol* 192: 1708–1716 (2009).
93. Sheard C: Dermatomyositis. *AMA Arch Intern Med* 88: 640–658 (1951).
94. Silverstein A, Siltzbach L E: Muscle involvement in sarcoidosis. Asymptomatic, myositis, and myopathy. *Arch Neurol* 21: 235–241 (1969).
95. Simon J P, Marie I, Jouen F, Boyer O, Martinet J: Autoimmune Myopathies: Where Do We Stand? *Front Immunol* 7: 234 (2016).
96. Smiseth O A, Torp H, Opdahl A, Haugaa K H, Urheim S: Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* 37: 1196–1207 (2016).

97. Spartera M, Damascelli A, Mozes F, Cobelli F de, La Canna G: Three-dimensional speckle tracking longitudinal strain is related to myocardial fibrosis determined by late-gadolinium enhancement. *Int J Cardiovasc Imaging* 33: 1351–1360 (2017).
98. Stanton T, Leano R, Marwick T H: Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2: 356–364 (2009).
99. Stern R, Godbold J H, Chess Q, Kagen L J: ECG abnormalities in polymyositis. *Arch Intern Med* 144: 2185–2189 (1984).
100. Sultan S M, Ioannou Y, Moss K, Isenberg D A: Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology (Oxford)* 41: 22–26 (2002).
101. Szymanski C, Lévy F, Tribouilloy C: Should LVEF be replaced by global longitudinal strain? *Heart* 100: 1655–1656 (2014).
102. Taylor A J, Wortham D C, Burge J R, Rogan K M: The heart in polymyositis: a prospective evaluation of 26 patients. *Clin Cardiol* 16: 802–808 (1993).
103. Tieu J, Lundberg I E, Limaye V: Idiopathic inflammatory myositis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 30: 149–168 (2016).
104. Vermaak E, Gavin S: Mortality In Polymyositis and Dermatomyositis: A Single Centre Study. *ACR/ARHP Annual Meeting*: 2059 (2013).
105. Walton J N, Adams R D: *Polymyositis*. Livingstone, Edinburgh and London: S. 69 (1958).
106. Weishaupt D, Köchli V D, Marincek B, Froehlich J M, Nanz D, Prueßmann K P: *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer, Berlin, Heidelberg, 7. Auflage. S. 1-22, 37-43, 46-51, 89-97 (2014).
107. Winkelmann R K, Mulder D W, Lambert E H, Howard F M, Diessner G R: Course of dermatomyositis-polymyositis: comparison of untreated and cortisone-treated patients. *Mayo Clin Proc* 43: 545–556 (1968).

108. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović Z B, Marwick T H: Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 26: 185–191 (2013).
109. Zhang L, Wang G, Ma L, Zu N: Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systematic review. *Clin Cardiol* 35: 686–691 (2012).
110. Zhong Y, Bai W, Xie Q, Sun J, Tang H, Rao L: Cardiac function in patients with polymyositis or dermatomyositis: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging* 34: 683–693 (2018).

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt