

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Evaluation einer kardialen Beteiligung bei Patienten
mit Sarkoidose mittels kardialem PET/MRT**

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

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

vorgelegt von

Mezger, Katharina Lydia Klara

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Greulich
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Seith

Tag der Disputation: 01.07.2024

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1. Einleitung.....	9
1.1. Sarkoidose - eine unterschätzte Erkrankung?	9
1.2. Welche Formen der Sarkoidose gibt es?	10
1.3. Wie wird Sarkoidose diagnostiziert?	11
1.4. Wann muss an eine kardiale Beteiligung bei Sarkoidose Patienten gedacht werden?	12
1.5. Welche Rolle spielt die CMR in der Diagnostik der kardialen Beteiligung bei Sarkoidose	13
1.6. Welche Rolle spielt die PET-Bildgebung bzw. die Hybridbildgebung bei der Diagnostik einer kardialen Sarkoidose?	16
1.7. Ziele der Studie	19
2. Material und Methoden.....	20
2.1. Studienteilnehmer	20
2.1.1. Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer.....	20
2.1.2. Welches Kollektiv diente als Kontrollgruppe?	21
2.2. Ethikantrag	21
2.3. Ablauf der CMR/FDG-PET- Untersuchung	21
2.3.1. Was mussten die Patienten vor der Untersuchung beachten? ...	21
2.3.2. Untersuchungsprotokoll.....	22
2.3.2.1. Allgemeines zum CMR/FDG-PET Protokoll	22
2.3.2.2. Besonderheiten des CMR- Protokolls.....	22

2.3.2.3. Besonderheiten des FDG-PET Protokolls	24
2.3.2.4. PET-Protokoll – FDG-Aktivität	24
2.3.3. Wie wurde die Diagnose der kardialen Sarkoidose gestellt?... 25	
2.3.4. Wie erfolgte die Einteilung in aktiv und chronisch?	25
2.3.5. Wie wurden die Daten gesammelt?	26
2.4. Auswertung und Datenanalyse	27
3. Ergebnisse.....	28
3.1. Patientenkollektiv	28
3.1.1. Organbeteiligung	29
3.1.2. Kardiale Risikofaktoren	30
3.1.2. Medikamentöse Therapie.....	31
3.1.4. Kontrollgruppe	33
3.2. Ergebnisse der CMR.....	33
3.3. Ergebnisse der CMR/FDG-PET-Untersuchung.....	35
3.3.1. Diagnose kardiale Sarkoidose mittels CMR.....	35
3.3.2. Differenzierung einer aktiven von einer chronischen kardialen Sarkoidose mittels PET	36
3.3.3. Chronische kardiale Sarkoidose.....	36
3.3.4. Keine kardiale Beteiligung.....	38
3.3.5. Vergleich zwischen aktiver und chronischer kardialer Sarkoidose..	39
3.3.6. Welche Symptome hatten die Patienten mit kardialer Sarkoidose?	39
3.3.7. Gibt es Unterschiede in ACE, sIL-2 bei Patienten mit und ohne kardiale Sarkoidose?	40
4. Diskussion	47

4.1.	Wie häufig wurde eine kardiale Sarkoidose diagnostiziert und welchen Mehrwert hat das Mapping im CMR dabei?	47
4.2.	Aktivität der Sarkoidose.....	50
4.3.	Stellenwert der Hybridbildgebung (CMR/FDG-PET) für die Diagnosestellung	54
4.4.	Limitationen	55
4.5.	Ausblick.....	56
5.	Zusammenfassung	57
6.	Literaturverzeichnis	59
7.	Erklärung zum Eigenanteil.....	64
8.	Veröffentlichungen.....	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnose der kardialen Sarkoidose.....	25
Abbildung 2: Jahre seit der Erstdiagnose der Sarkoidose.....	28
Abbildung 3: Organbeteiligung (mehrere möglich).....	29
Abbildung 4: Symptome (mehrere möglich).....	30
Abbildung 5: CMR/FDG-PET– kardiale Sarkoidose.....	37
Abbildung 6: CMR/FDG-PET- keine kardiale Sarkoidose.....	38
Abbildung 7: Mehrwert des Mapping.....	48
Abbildung 8: Unterscheidung zwischen aktiver und chronischer Sarkoidose mittels FDG-PET.....	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basischarakteristika der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer.....	31
Tabelle 2: Basischarakteristika der Kontrollgruppe.....	33
Tabelle 3: CMR- Ergebnisse der Sarkoidose-Patienten.....	33
Tabelle 4: Hybrid CMR/FDG-PET Ergebnisse der Sarkoidose-Patienten mit suffizienter diätetischer Vorbereitung.....	41
Tabelle 5: Extrakardiale Befunde und Klinische Befunde.....	45

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
APC	Antigen-präsentierende Zellen
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CMR	Kardiale Magnetresonanztomografie
CS	Kardiale Sarkoidose
Echo	Echokardiografie
EKG	Elektrokardiogramm
HLA	Humane Leukozytenantigene
IF	Interferon
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
FDG	¹⁸ F-Fluorodesoxyglucose
LGE	Late Gadolinium Enhancement
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunden
PAMPs	Pathogen-assoziierte molekulare Muster
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
ROI	Regionen von Interesse (Region of interest)
sIL-2R	Löslicher Interleukin 2 Rezeptor
SUV	Standardisierter Uptake-Wert
TBR	„myocardial tissue-to-background ratio“
Th-	T-Helfer-Zellen
TNMR	“target-to-normal myocardium ratio“

1. Einleitung

1.1. Sarkoidose - eine unterschätzte Erkrankung?

Die Sarkoidose, auch Morbus Boesnier-Boeck-Schaumann genannt, ist eine entzündliche Erkrankung mit Bildung von nicht-verkäsenden Granulomen, die jedes Organsystem betreffen kann [2]. Die Ursache der Sarkoidose ist unbekannt. Darüber hinaus tritt die Erkrankung weltweit und in jedem Alter auf, jedoch variiert die Inzidenz je nach Bevölkerungsgruppe, Alter und Geschlecht [3]. Am häufigsten tritt die Erkrankung im Alter von 20-39 Jahren auf [4]. Interessanterweise variiert die Prävalenz zwischen 1-5/100.000 Einwohnern in asiatischen Ländern bis hin zu 140-160/100.000 Einwohnern in den skandinavischen Ländern und Kanada [5]. Zudem gibt es bestimmte Bevölkerungsgruppen, die besonders stark von Sarkoidose betroffen sind. Dies sind zum einen Frauen, die weltweit deutlich häufiger an Sarkoidose erkranken als Männer [3], aber auch Afroamerikaner(innen) sind besonders häufig betroffen [4]. Warum die Sarkoidose in verschiedenen Bevölkerungsgruppen mit unterschiedlicher Häufigkeit vorkommt, ist unklar. Es wird vermutet, dass genetische Faktoren, unter anderem bestimmte HLA-Merkmale, Einfluss auf die Häufigkeit der Erkrankung haben. Hierzu passt auch, dass Gene identifiziert werden konnten, die für eine Sarkoidose prädisponieren, z.B. HLA-DQB1 und HLA-DRB1 [3, 6]. Auch Umweltfaktoren scheinen die Erkrankung zu beeinflussen [3, 6]. Die am häufigsten betroffenen Organe (Lunge, Haut und Augen) stehen alle in direktem Kontakt zur Außenwelt. Zudem konnte beobachtet werden, dass Menschen mit niedrigerem sozioökonomischem Status zwar nicht häufiger erkranken, aber bei Erstdiagnose oft schwerer von Sarkoidose betroffen sind [3]. Pathophysiologisch kommt es durch pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMPs) unklarer Herkunft zur Aktivierung von Makrophagen [7]. Daraufhin wird eine entzündliche Kaskade in Gang gesetzt. Ein unbekanntes Antigen wird durch Antigen-präsentierende Zellen (APCs) präsentiert, die daraufhin T-Zellen aktivieren [7]. Hiernach werden verschiedene Zytokine, unter anderem Interleukine (IL-2, IL-12 und IL-18) und Interferone (z.B. IFN- γ ,) ausgeschüttet.

Diese Zytokine sorgen dafür, dass die T-Zellen zu Typ-1-T-Helferzellen differenzieren und es zur Ausbildung von Granulomen kommt [3, 7].

1.2. Welche Formen der Sarkoidose gibt es?

Prinzipiell unterscheidet man zwei Formen der Sarkoidose: die akute Form und die chronische Form. Die akute Verlaufsform tritt in ca. 10-20% der Fälle auf [8]. Häufig tritt dabei Fieber, eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und ein Leistungsknick auf. Eine Sonderform der akuten Sarkoidose ist das Löfgren-Syndrom. Typisch ist dabei eine Trias aus Erythema nodosum, Sprunggelenksarthritis und bihilärer Lymphadenopathie [8, 9]. Die Prognose der akuten Form ist gut. Innerhalb von zwei Jahren kommt es in etwa 95% der Fälle zu einer Spontanremission der Erkrankung [8]. Vor allem das Löfgren-Syndrom ist mit einer sehr guten Prognose vergesellschaftet [10, 11]. Von einer chronischen Verlaufsform spricht man, wenn die Erkrankung über mehr als zwei Jahre besteht [8]. Die Prognose der chronischen Sarkoidose ist schlechter als die der akuten Verlaufsformen. Zwar kommt es auch hier in zwei Drittel der Fälle zu einer Spontanremission, allerdings schreitet die Krankheit bei bis zu 30 % der Patienten weiter fort [12] und etwa 5% der Patienten versterben daran [3, 13]. Die chronische Form der Sarkoidose ist häufig ein Zufallsbefund im Röntgen-Thorax, wobei typischerweise eine bihiläre Lymphadenopathie imponiert. Zu Beginn weist die Erkrankung meist nur wenige Symptome auf und im Verlauf von Monaten kann es zu Belastungsdyspnoe und Husten kommen. Darüber hinaus treten auch unspezifische Allgemeinsymptome wie Fatigue, Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß auf, bei denen differenzialdiagnostisch immer auch an eine maligne Erkrankung gedacht werden muss. In über 90% der Fälle ist dabei die Lunge betroffen, aber auch Haut, Augen und Leber sind in über 10% beteiligt [14]. Auch wenn über 90% der Patienten eine Lungenbeteiligung aufweisen, so haben 30% als Erstmanifestation keine pulmonalen Symptome [13] und bei der Hälfte der Patienten ist außer der Lunge noch mindestens ein weiteres Organ betroffen [13]. Da die Sarkoidose eine Systemerkrankung ist, kann auch das Herz betroffen sein, entweder in Kombination mit anderen Organen oder auch in isolierter Form.

1.3. Wie wird Sarkoidose diagnostiziert?

Bei jüngeren Erwachsenen mit Kurzatmigkeit, Husten oder unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Fatigue, Fieber oder Gewichtsverlust sollte an eine Sarkoidose gedacht werden. In einem nicht unerheblichen Anteil ist es allerdings auch ein Zufallsbefund [12]. Die Sarkoidose ist eine Ausschlussdiagnose. Drei Diagnosekriterien müssen erfüllt sein: Erstens passende klinische Symptome und radiologische Auffälligkeiten, zweitens der pathologische Nachweis nicht-verkäsender Granulome und drittens ein Ausschluss alternativer Diagnosen, wobei die Kriterien je nach klinischer Präsentation unterschiedlich gewichtet werden [3, 12, 15]. Bis auf das Löfgren-Syndrom sollte bei jedem Verdacht eine Biopsie erfolgen [3]. Das Angiotensin- Converting- Enzym (ACE) wird von Makrophagen, die an der Granulombildung beteiligt sind, produziert und ist in bis zu 80% der Fälle erhöht [16]. Erhöhte ACE-Werte sind jedoch weder sensitiv noch spezifisch genug, um die Diagnose einer Sarkoidose zu stellen beziehungsweise auszuschließen [3]. Trotzdem ist ACE einer der am häufigsten bestimmten Biomarker im Rahmen der Sarkoidosediagnostik [17]. Der lösliche Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) ist ein weiterer diagnostischer Biomarker. Durch die IL-2- Ausschüttung kommt es zur Aktivierung von IL-2- Rezeptoren. Neben membrangebundenen Rezeptoren liegen diese teilweise auch als lösliche IL-2- Rezeptoren vor und sind bei verschiedenen Erkrankungen aus dem Autoimmunspektrum (zum Beispiel rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus Erythematodes oder Sarkoidose), die mit vermehrter T-Zell-Aktivierung einhergehen, erhöht [17]. Darüber hinaus deuten neuere Arbeiten auch darauf hin, dass sIL-2-R nicht nur hinweisend für die Krankheitsaktivität einer bestätigten Sarkoidose ist, sondern auch zunehmend Bedeutung für die Diagnosestellung einer Sarkoidose erhält. So war die Sensitivität und Spezifität für sIL-2-R in der Diagnosestellung einer Sarkoidose mit 88 % beziehungsweise 85% höher als bei ACE (hier: Sensitivität 62% und Spezifität 76%) [17]. Bei circa 15% der Sarkoidose-Patienten kommt es zu einer Hyperkalzämie, was durch die erhöhte Produktion von Calcitriol in den aktivierten Makrophagen [18] zustande kommt. Daher ist die Sarkoidose auch eine wichtige Differenzialdiagnose bei Patienten mit laborchemisch erhöhten Calcium- Werten.

1.4. Wann muss an eine kardiale Beteiligung bei Sarkoidose Patienten gedacht werden?

Eine kardiale Beteiligung bei Sarkoidose-Patienten lässt sich je nach Patientenkollektiv und Untersuchungsmodalität bei 5 % bis 55% nachweisen [19], wobei es deutliche geografische Unterschiede zu geben scheint. So konnte in Japan bei bis zu 60% der Sarkoidose-Patienten eine kardiale Beteiligung nachgewiesen werden, während dies in Autopsie-Studien in den USA nur bei 25 bis 30% der Patienten der Fall war [20]. Eine kardiale Beteiligung ist von hoher prognostischer Relevanz, da der Herztod die zweithäufigste Todesursache nach dem Lungenversagen ist [21]. Daher sollten alle Patienten mit einer Sarkoidose auf Hinweise für eine Herzbeteiligung untersucht werden.

Generell können sämtliche Strukturen des Herzens von der Sarkoidose betroffen sein. Am häufigsten ist jedoch das Reizleitungssystem beziehungsweise das Myokard vor allem des linken Ventrikels betroffen [21]. Deshalb kommt es vermehrt zu atrialen und ventrikulären Arrhythmien. Die häufigste Rhythmusstörung, die im Rahmen einer kardialen Sarkoidose auftritt, ist ein AV-Block. So konnte ein AV-Block III° bei bis zu 30% der Patienten nachgewiesen werden und ventrikuläre Tachykardien traten bei bis zu 23% der untersuchten Patienten auf [22, 23]. Erschwerend ist, dass bis zu 40% erstmalig durch maligne Herzrhythmusstörungen symptomatisch werden und in bis zu 65% der Fälle durch diese Herzrhythmusstörungen ein plötzlicher Herztod verursacht wird [22]. Hinzu kommt die Gefahr, dass sich auf dem Boden einer kardialen Sarkoidose eine schwere nicht-ischämische Kardiomyopathie entwickeln kann, bis hin zur terminalen Herzinsuffizienz [21, 23].

Hinweisend auf eine kardiale Sarkoidose können Symptome wie Palpitationen, Synkopen und Brustschmerzen sein [20]. Darüber hinaus können auch im Verlauf auftretende Rhythmusstörungen oder Symptome einer Herzinsuffizienz auf eine kardiale Beteiligung hindeuten. Insbesondere bei jungen Patienten unter 50 Jahren, die mit Rhythmusstörungen oder kardialen Symptomen auffallen, sollte an eine kardiale Sarkoidose gedacht werden, auch wenn bislang keine extrakardiale Sarkoidose diagnostiziert wurde [21]. Als

Basisdiagnostik wird ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und eine Echokardiografie (Echo) durchgeführt. Auch eine Langzeit-EKG Untersuchung ist sinnvoll. Bei über 60% sind dabei im EKG Störungen des Reizleitungssystems, das heißt AV- oder Schenkelblockierungen sichtbar [21]. Zeigen sich dabei Auffälligkeiten, so ist neben dem Ausschluss einer möglichen ischämischen Genese, unabhängig von der Sarkoidose, eine weitere diagnostische Abklärung des Myokards, zum Beispiel mittels kardialer Magnetresonanztomografie (CMR) und/oder 18F-Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomografie (FDG-PET) erforderlich. Ergeben sich sowohl im EKG als auch in der bildgebenden Diagnostik keine Auffälligkeiten, so ist eine kardiale Sarkoidose sehr unwahrscheinlich [20]. Beschriebene Auffälligkeiten des Myokards bei kardialer Sarkoidose sind leider nicht pathognomisch: häufig treten eine Ausdünnung des interventrikulären Septums, eine vor allem linksventrikulär vorkommende Wandverdickung, Aneurysmen, diastolische und systolische Dysfunktion beider Ventrikel oder Wandbewegungsstörungen, die nicht den Versorgungsbereichen einer Koronararterie entsprechen, auf [24].

1.5. Welche Rolle spielt die CMR in der Diagnostik der kardialen Beteiligung bei Sarkoidose

In den letzten Jahren hat sich die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) zu der wichtigsten nicht-invasiven Bildgebungsmodalität für die Myokardcharakterisierung in der Kardiologie entwickelt. Die gleichzeitige Darstellung von Morphologie, Funktion, Gewebecharakterisierung und Durchblutung gelingt ohne ionisierende Strahlenbelastung [25-27], was die Methode insbesondere auch für jüngere Patienten und auch mögliche Follow-Up Untersuchungen interessant macht. Durch die CMR können Fragestellungen wie Myokarditis, Beteiligung bei Systemerkrankungen, zum Beispiel Amyloidose oder Sarkoidose, aber auch myokardiale Ischämien nicht-invasiv mit hoher diagnostischer Genauigkeit evaluiert werden [27]. Nicht für alle Patienten ist die Durchführung einer CMR möglich. Kontraindikationen für die Durchführung einer CMR sind das Vorhandensein bestimmter, nicht MRT-tauglicher Implantate wie zum Beispiel Neurostimulatoren, Clips nach neurochirurgischen Operationen,

bestimmte Herzschrittmacher, Klaustrophobie und eine schwere Niereninsuffizienz. Es gibt jedoch auch bestimmte Implantate wie neuere Schrittmacher, die explizit als MRT-tauglich ausgewiesen sind. Gelenkprothesen beziehungsweise Platten und Schrauben, die länger als sechs Wochen implantiert sind, stellen dagegen keine Kontraindikation dar [28].

Die Entstehung von Bildern einer MRT beruht darauf, dass mit Hilfe von starken Magnetfeldern und Radiofrequenzen Protonen, genauer gesagt Wasserstoffionen in Wassermolekülen durch wechselnde Anregung und Relaxation eines Magnetfeldes in Schwingung versetzt werden. Dabei entstehen Signale (so genannte longitudinale beziehungsweise T1- und transversale beziehungsweise T2-Relaxationszeit), welche außerhalb des Körpers detektiert und zu einem Bild rekonstruiert werden können [29, 30]. Durch unterschiedliche T1- und T2- Relaxationszeiten verschiedener Gewebe und Pathologien können Kontrastunterschiede wahrgenommen und in Bilder umgewandelt werden [29]. Zum Beispiel ist ein erhöhtes T2-Signal im MRT ein Hinweis für vermehrt Wasser beziehungsweise Ödem in diesem Bereich, was auf eine Entzündung hinweisen kann.

Mithilfe eines extrazellulären Kontrastmittels (Gadolinium) lassen sich krankhafte Veränderungen sichtbar machen [29]. Es verteilt sich beim Gesunden im extrazellulären Raum und kann die intakte Zellmembran nicht überwinden [27, 31]. Der Einsatz von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln ermöglicht die Darstellung des sogenannte „late gadolinium enhancement“ (LGE), also das verzögerte Auswaschen von Gadolinium [32]. LGE tritt überall dort auf, wo der reguläre Zellverband nicht mehr intakt ist, beziehungsweise die Zellmembranen der Myozyten zerstört sind. Hier kann das extrazelluläre Kontrastmittel in die Zellen eindringen und dort länger verbleiben, was in der CMR hell erscheint, wohingegen es in Myokardarealen mit gesundem Myokard und dementsprechend intakter Zellarchitektur rasch wieder ausgewaschen wird. Das gesunde Myokard erscheint schwarz [33]. Der diagnostische Nutzen sowohl für die Detektion von ischämischen als auch nicht-ischämischen Narben ist unumstritten, aber diese etablierte Technik zur myokardialen

Gewebecharakterisierung hat Schwächen bei der Erkennung von diffusen myokardialen Veränderungen in denen (noch) kein hoher Kontrast zwischen geschädigtem und gesundem Myokard vorliegt [25, 34]. Dieses Problem wurde mit den neueren Mapping-Techniken adressiert. Dabei wird sowohl für die T1- als auch für die T2-Wichtung die Relaxation einzelner Pixel im Voxel, also der dreidimensionalen Darstellung eines Pixels, dargestellt und quantifiziert. [25, 35]. So lassen sich mittels T2-gewichteter Mapping-Aufnahmen Entzündung beziehungsweise Ödem quantifizieren, was ein entscheidender Vorteil gegenüber herkömmlichen, häufig artefaktbehafteten T2-gewichteten Bildern (ohne Mapping) ist, die in erster Linie rein visuell beurteilt werden müssen [25, 36]. Durch den quantitativen Charakter lassen sich auch diffuse Prozesse darstellen [34]. Erhöhte Werte in den T1-gewichteten Mapping-Aufnahmen lassen sich zurückführen auf myokardiale Gewebsveränderungen, entweder als Ausdruck von vermehrtem Wasser, wenn Entzündungen oder Ödeme vorliegen, oder aber fibrotische Veränderungen mit Zunahme des Interstitiums [37, 38].

Mittels CMR lässt sich auch eine subklinische kardiale Sarkoidose nicht-invasiv nachweisen [39]. Abhängig vom Stadium der Erkrankung (akute vs. chronische Verlaufsform) lassen sich unterschiedliche Befunde erheben [21]. Morphologische Veränderungen werden mit hoher Genauigkeit und im Vergleich zum Echo untersucherunabhängig erfasst, wie zum Beispiel Aneurysmen, Wandausdünnungen oder -verdickungen, Wandbewegungsstörungen, eine eingeschränkte Ejektionsfraktion des rechten oder linken Ventrikels oder auch ein Perikarderguss [21, 40]. Der wesentliche Vorteil der CMR liegt aber in der exzellenten Gewebecharakterisierung. So findet sich in Bereichen von Fibrose und Entzündung aufgrund des erweiterten Extrazellulärraums ein verzögertes Auswaschen von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel (LGE). Eine multifokale und ungleichmäßige Verteilung ist bei kardialer Sarkoidose nicht unüblich [41]. Bedacht werden sollte jedoch, dass alle aufgeführten Befunde nicht spezifisch für eine kardiale Sarkoidose sind, sondern auch bei anderen nicht-ischämischen Kardiomyopathien auftreten können. Schlussendlich sind die Veränderungen im Rahmen einer kardialen Sarkoidose nicht streng von einer Myokarditis zu trennen. Die Literatur spricht deshalb auch von einer „sarcoid myocarditis“ [42,

43]. Die CMR mit LGE ist in der Lage auch kleine Narbenbereiche aufzudecken, welche mit anderen Bildgebungsmodalitäten nicht nachweisbar sind [40]. Wünschenswert wäre allerdings, dass die Patienten mit kardialer Sarkoidose bereits frühzeitig erfasst werden, also in einem Stadium, in dem sich diffuse und potenziell reversible myokardiale Veränderungen finden, bevor diese im weiteren Verlauf in irreversible Narbenareale münden, welche dann erst mit der Technik des LGE sichtbar gemacht werden können. [44]. Mithilfe der Mapping-Verfahren scheint eine Möglichkeit gefunden, die nicht-invasiv frühe, potenziell reversible myokardiale Veränderungen erfassen kann [45]. Die frühzeitige Diagnostik myokardialer Veränderungen hat auch prognostische Relevanz, denn der Nachweis von Narben mittels LGE in der CMR ist ein signifikanter Prädiktor für ein negatives Outcome bei kardialer Sarkoidose [45, 46] und durch eine frühzeitige Therapie könnte eine Narbenbildung eventuell verhindert werden [44].

Ist das LGE sowohl für den Nachweis von Narben und auch als Prädiktor für ein negatives Outcome unumstritten, so gibt es für die neueren Mapping-Verfahren weniger Daten. Patienten mit Sarkoidose scheinen im Vergleich zu Gesunden erhöhte native T1- und T2-Werte zu haben und ein erhöhtes Extrazellulärvolumen [47, 48]. Mapping-Verfahren eignen sich auch zur Verlaufsbeurteilung, weil beispielsweise unter immunsuppressiver Therapie die nativen T1- und T2-Werte bei Therapieansprechen abfallen [48]. Nichtsdestotrotz bleibt die Diagnostik einer kardialen Beteiligung bei Sarkoidose nach wie vor eine Herausforderung.

1.6. Welche Rolle spielt die PET-Bildgebung bzw. die Hybridbildgebung bei der Diagnostik einer kardialen Sarkoidose?

Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) ist ebenso wie die CMR eine weit verbreitete nichtinvasive Untersuchungsmethode in der kardialen Diagnostik. Sie ist eine Standarduntersuchung im Hinblick auf die Quantifizierung der Perfusion des Myokards [49], zum Beispiel im Rahmen der nicht-invasiven Abklärung einer koronaren Herzkrankheit [33]. Hierfür werden vor allem die

Tracer Rubidium (^{82}Rb) oder Ammoniak (NH_3) verwendet [49]. Darüber hinaus lässt sich auch die Stoffwechselaktivität messen, wobei hier andere Tracer, die vor allem ^{18}F -Fluor-desoxyglucose (FDG) enthalten, verwendet werden [32]. Auch aktive Entzündungen, wie sie bei einer Sarkoidose auftreten, lassen sich dadurch darstellen [50, 51]. FDG enthält ^{18}F Fluor, welches instabil ist. Durch diese Instabilität zerfällt es in Positronen, die im Endeffekt zur Emission von Gammastrahlung führen, welche durch einen Detektor wahrgenommen wird [29]. Dabei ist zu bedenken, dass die Strahlung auf ihrem Weg zum Detektor verschiedene Gewebe durchdringt und hierdurch abgeschwächt wird, weshalb eine PET durch eine weitere Untersuchung wie CT oder CMR ergänzt werden muss, um diese Abschwächung zu korrigieren [52] und damit absolute Aktivität messen zu können [53]. Zudem muss bedacht werden, dass PET-Aufnahmen über mehrere Minuten erfolgen, sodass gerade im Fall von kardialen Aufnahmen Bewegungsartefakte durch Atmung und Herzschlag entstehen. Durch die Möglichkeit EKG-getriggelter Aufnahmen sowie gleichzeitiger Aufnahme von CMR- und PET-Bildern im Rahmen einer Hybrid-Bildgebung, kann die Korrektur der Bewegungsartefakte verbessert werden. Ein Vorteil der CMR im Rahmen einer PET/MR-Untersuchung ist, dass ohne zusätzliche Strahlenbelastung wiederholt Bilder angefertigt werden können, während bei einer PET/CT-Untersuchung aufgrund der Strahlenbelastung in der Regel nur eine Aufnahme erfolgt, welche für die Schwächungskorrektur verwendet wird [54].

Um eine aussagekräftige kardiale PET-Untersuchung zu erhalten ist eine optimale Vorbereitung entscheidend. Dies liegt daran, dass die Energiegewinnung des Myokards über zwei Wege erfolgen kann: einerseits die β -Oxydation von freien Fettsäuren, andererseits die Glykolyse. Während bei hohen Blutzuckerwerten das Myokard bevorzugt auf Glucose zurückgreift, kommt es in Zeiten, in denen wenig Glucose zur Verfügung steht, zur Energiegewinnung mittels β -Oxidation aus Fettsäuren. Damit eine ausreichende Aufnahme von FDG in den entzündeten Bereichen erfolgt und das Myokard an sich kein FDG aufnimmt, müssen die Patienten vor der Untersuchung eine Diät einhalten, bei der möglichst wenig Glucose aufgenommen wird, weshalb sie kohlenhydratarm (Low-Carb) und fettreich essen sollen [32]. Eine weitere

Möglichkeit, damit die Energiegewinnung der Myozyten vorwiegend aus β -Oxydation erfolgt, ist das Fasten [49]. Unterstützend hierbei kann die Gabe von unfraktioniertem Heparin erfolgen [32]. Heparin steigert die Lipolyse und erhöht die freien Fettsäuren. In Studien konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Heparin den Glucoseverbrauch des Herzens stärker reduziert als die kohlenhydratarme, fettreiche Diät und Fasten allein oder in Kombination [55, 56]. Durch die ausgeprägte Stoffwechselaktivität der Makrophagen und T-Lymphozyten bei entzündlichen Prozessen kommt es zu einer Anreicherung von FDG in den entsprechenden Bereichen, da diese einen hohen Energiebedarf haben, den sie mittels Glykolyse decken [57]. Verschiedene klinische Studien konnten nachweisen, dass die Anreicherung von FDG repräsentativ für eine aktive granulomatöse Entzündung bei Sarkoidose ist [51]. Darüber hinaus lassen sich mittels PET-Untersuchung auch Narben- und Entzündungsgebiete unterscheiden [58], da eine chronische Sarkoidose im Gegensatz zur aktiven Sarkoidose keine vermehrte Aufnahme von FDG in der PET aufweist [59]. Zusätzlich konnten Studien zeigen, dass Patienten mit Perfusionsdefekten das höchste Risiko für ventrikuläre Arrhythmien oder Tod hatten, sodass die „Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine“, die „European Association of Cardiovascular Imaging“, und die „American Society of Nuclear Cardiology“ FDG-PET-Untersuchungen empfehlen für die Beurteilung der kardialen Sarkoidose [60]. Dabei konnte eine Metaanalyse von FDG-PET-Untersuchungen eine Sensitivität von 89% und Spezifität von 78% für die Diagnose kardiale Sarkoidose feststellen [61].

Die Hybrid-Bildgebung hat sich bereits im Rahmen von PET/CT als wertvoll erwiesen. Durch Einsatz einer CMR statt einer CT kann man Strahlenbelastung verringern und erzielt gleichzeitig einen höheren Weichteilkontrast [62]. Erst in den letzten Jahren konnten Geräte entwickelt werden, bei denen PET und CMR als simultane Verfahren möglich sind [63]. Durch die Kombination beider Verfahren (Hybridbildgebung) können in kürzerer Zeit nicht nur mehr, sondern auch sich ergänzende Informationen zu Stoffwechsel, Anatomie und Funktion [64] gewonnen werden und der Patientenkomfort erhöht sich [50]. Darüber

hinaus können die Schwächen der jeweiligen Untersuchungen durch eine Kombination der beiden Techniken überwunden werden. Zum Beispiel ist in frühen Stadien die Identifikation einer kardialen Sarkoidose allein mittels CMR oft schwierig, da es noch nicht zur Narbenbildung gekommen ist und die CMR somit noch kein LGE zeigt, aber bereits Entzündung vorhanden ist, die in der FDG-PET nachgewiesen werden kann. Eine solche Entzündung könnte mittels immunsuppressiver Therapie behandelt werden, damit nicht nur die Bildung von Narben verhindert, sondern auch die Prognose der Patienten verbessert werden kann [21].

1.7. Ziele der Studie

Ziel dieser monozentrischen, nicht- randomisierten Beobachtungsstudie war es, prospektiv Patienten mit bekannter extrakardialer Sarkoidose im Hinblick auf eine Herzbeteiligung mittels kombinierter CMR/FDG-PET zu untersuchen. Dabei lag der Fokus nicht allein darauf, eine kardiale Beteiligung mittels Hybrid-CMR/FDG-PET nachzuweisen. Vielmehr wurde ein Algorithmus entwickelt, um die aktive von der chronischen Form der Sarkoidose zu differenzieren und den Mehrwert der Hybridbildgebung mittels CMR/FDG-PET im Vergleich zu Mapping-Techniken und der etablierten LGE-Technik zu prüfen.

2. Material und Methoden

2.1. Studienteilnehmer

2.1.1. Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer

Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden über Diagnoselisten der Universitätsklinik Tübingen sowie über das Sarkoidosenetzwerk identifiziert. Das Sarkoidosenetzwerk ist ein Selbsthilfeverein, welcher durch Betroffene gegründet wurde und zum Ziel hat, anderen Betroffenen zu helfen [65]. Insgesamt 43 Patienten, mit bioptisch gesicherter extrakardialer Sarkoidose, konnten im Zeitraum zwischen Dezember 2017 und September 2019 in die Studie eingeschlossen werden. Dabei wurden die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer anhand folgender Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien ausgewählt:

Einschlusskriterien

- Bioptisch gesicherte extrakardiale Sarkoidose
- Keine koronare Herzkrankheit, kein Myokardinfarkt und keine Revaskularisation in der Anamnese
- Erfolgreiche CMR/FDG-PET-Untersuchung
- Alter ≥ 18 Jahre
- Schriftliche Einwilligung des Patienten

Ausschlusskriterien

- Nicht einwilligungsfähige Patienten
- Schwangere und stillende Frauen
- Nicht MR-taugliche Implantate und/oder Metalle im und am Körper
- Gehörerkrankung oder erhöhte Empfindlichkeit für laute Geräusche
- Eingeschränkte Temperaturempfindung und/oder erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Erwärmung des Körpers

- Klaustrophobie
- Kontraindikation gegen Gadolinium-haltiges Kontrastmittel
- Ausschlusskriterien gemäß Strahlenschutzverordnung
- Eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit des Patienten
- Adipositas mit >150 kg Körpergewicht

Der Studieneinschluss erfolgte als Screening-Untersuchung für eine kardiale Beteiligung bei bereits vorhandener extrakardialer Sarkoidose unabhängig von klinischen Symptomen oder EKG-Veränderungen.

2.1.2. Welches Kollektiv diente als Kontrollgruppe?

In der Kontrollgruppe waren 18 gesunde Freiwillige, davon waren 50% männlich und das Alter betrug zum Untersuchungszeitpunkt 49 Jahre (40-51) (Median (Interquartilsabstand (IQR))). Die Kontrollgruppe wurde dazu verwendet, die Referenzwerte für die T1- und T2-Mapping-Sequenzen festzulegen, eine PET-Untersuchung fand in der Kontrollgruppe nicht statt.

2.2. Ethikantrag

Die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen hat der Durchführung der Studie unter der Projekt-Nummer 251/2018BO2 mit dem Schreiben vom 13.03.2018 zugestimmt.

2.3. Ablauf der CMR/FDG-PET- Untersuchung

Die bildgebende Untersuchung der Patienten erfolgte mittels CMR/FDG-PET an der Universitätsklinik Tübingen. Hierfür wurde ein 3-Tesla-Ganzkörper-PET/MR (Biography mMR; Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) verwendet.

2.3.1. Was mussten die Patienten vor der Untersuchung beachten?

Alle Patienten wurden angewiesen, vor der Untersuchung für 24 Stunden Kohlenhydrate, Zucker, Milchprodukte und stärkehaltige Lebensmittel zu

vermeiden bei gleichzeitig fettreicher Ernährung. Darüber hinaus wurde auch darauf geachtet, dass die Patienten eine Fastenzeit von mindestens zwölf Stunden einhielten, um eine möglichst effektive Suppression der physiologischen Glucose- und damit FDG-Aufnahme des Myokards zu erreichen.

2.3.2. Untersuchungsprotokoll

2.3.2.1. Allgemeines zum CMR/FDG-PET Protokoll

Die Patienten wurden mit einem integrierten 3 Tesla Ganzkörper PET/MR (Biography mMR; Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) untersucht. Zunächst erfolgten T1-gewichtete Aufnahmen mit einer Dual Echo Gradienten-Echo Sequenz, die auch für die Schwächungskorrektur des PET-Signals verwendet wurden. Bei Gradienten-Echo-Sequenzen können schnelle Aufnahmen in kurzer Zeit gemacht und Bewegungsartefakte reduziert werden. So können zum Beispiel verschiedene Phasen des Herzzyklus dargestellt werden sowie Aufnahmen mit Atemstillstand erfolgen. Dabei wird die Messzeit durch die Verwendung von Sequenzen, welche die Längsmagnetisierung in einem geringeren Winkel auslenken, verkürzt [66].

Vor der Untersuchung erhielten die Patienten hierfür 244 ± 11 MBq ^{18}F -FDG intravenös. Im Anschluss daran erfolgte die Aufnahme der PET nach einer Uptake Zeit von 67 ± 9 min (Mittelwert \pm einfache Standardabweichung) nach Gabe von ^{18}F -FDG. Die Aufnahme der PET-Daten erfolgte EKG-gesteuert in der Enddiastole. Die CMR-Aufnahmen erfolgten zeitgleich, wie weiter unten genauer beschrieben.

2.3.2.2. Besonderheiten des CMR- Protokolls

Die CMR-Aufnahmen erfolgten anhand der Empfehlungen für CMR der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) [67]. Durch EKG-gesteuerte Aufnahmen wurden die Bilder den verschiedenen Phasen des Herzzyklus zugeordnet beziehungsweise die Aufnahmen erfolgten zum immer gleichen Zeitpunkt des Herzzyklus. Die Cine-, Mapping- und LGE-Aufnahmen erfolgten in der kurzen Achse im Abstand von 10 mm mit einer Schichtdicke von

6 mm. Dabei wurden die Aufnahmen von der Herzbasis zur Herzspitze angefertigt. Die Cine-Aufnahmen erfolgten in Steady-State-Free-Precession-Sequenz (SSFP).

Die nativen T1- und T2-Mapping-Aufnahmen erfolgten mit produkttypischen Sequenzen in Atemanhaltetechnik (MyoMaps, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland: T1 MOLLI 5(3)3 Sequenz; T2 spoiled Gradienten-Echo (FLASH), T2 Präparaton von 0 Millisekunden (ms), 30 ms, 50 ms). Die Abstände zwischen den einzelnen Schichten betragen 10 mm bei einer Schichtdicke von 8 mm, sodass sich eine Lücke von 2 mm ergab. Die Aufnahmen erfolgten so, dass der gesamte linke Ventrikel abgebildet wurde, ausgehend von der Herzbasis bis zur Herzspitze. Die Matrix bestand aus 256 x 142 Pixel, das Field of View (FOV) war 284 x 340mm. Die Repetitionszeit („time repetition“, TR) war abhängig vom Herzzyklus, während die Echozeit („time echo“, TE) bei den T1-Mapping-Aufnahmen 1,15 ms betrug und bei den T2-Mapping-Aufnahmen 1,32 ms. Alle Bilder der verschiedenen CMR-Techniken erfolgten in der kurzen Achse in identischer Schichtposition, um sie exakt vergleichen zu können.

LGE-Aufnahmen erfolgten im Mittel etwa 10 Minuten nach Gabe von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel mit in Segmenten aufgeteilter phasen-sensitiver Inversion Recovery Sequenz (PSIR). Als Kontrastmittel erhielten die Patienten Gadobutrol (Gadovist, Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland) in einer Dosis von 0,15 mmol pro Kilogramm Körpergewicht.

Um die kardiale Funktion darzustellen, wurden die Cine-Bilder verwendet. Dafür wurden die epi- und endokardialen Grenzen in der kurzen Achse in allen CMR-Bildern bestimmt. Die Messung von Volumen und Ejektionsfraktion erfolgte durch Verrechnung der epi- und endokardialen Ränder. Die Berechnung der linksventrikulären Gewebemasse erfolgte durch Abzug des endokardialen vom epikardialen Volumen am Ende der Diastole und Multiplikation mit 1,05 g/cm³. Die Software CVI 42 in der Version 5.11 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada) wurde für die Quantifizierung der Mapping-Aufnahmen und des LGE verwendet. Auffälligkeiten im LGE wurden definiert als zwei oder mehr Standardabweichungen über dem Mittelwert des gesunden Myokards [1].

2.3.2.3. Besonderheiten des FDG-PET Protokolls

Die FDG-PET-Aufnahmen erfolgten in Übereinstimmung mit den aktuellen Empfehlungen zur Bildgebung bei kardialer Beteiligung der Sarkoidose des „Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine“, der „European Association of Cardiovascular Imaging“ und der „American Society of Nuclear Cardiology“ [60]. Für die schrittweise Rekonstruktion der Bilder mittels der PET-Daten wurde ein 3D-Algorithmus, der so genannte 3D ordered-subset expectation maximization (OSEM) Algorithmus, verwendet. Dabei erfolgt die Rekonstruktion in drei Schritten mit insgesamt 21 Teilschritten, einem 4 mm Gaussian Filter und einer Matrix von 344 x 344. Um einen direkten Vergleich zwischen PET- und CMR-Bildern zu ermöglichen, erfolgte die Rekonstruktion und Fusion der PET-Bilder analog den CMR-Bildern in der kurzen Achse von der Herzbasis zur Herzspitze.

Die Schwächungskorrektur der PET erfolgte unter Verwendung der CMR-Daten anhand eines von Martinez-Müller et al. beschriebenen, an Segmenten orientierten, Vier-Kompartimente-Algorithmus [68].

2.3.2.4. PET-Protokoll – FDG-Aktivität

Es wurden verschiedene, so genannte „regions of interest“ (ROI) gemäß Dweck et al. [69] bestimmt:

1. Bereiche im Herzmuskel mit vermehrter Aufnahme von FDG (ROI 1)
2. Blut (ROI 2)
3. Bereiche im Herzmuskel ohne FDG-Anreicherung (ROI 3)

Es erfolgte die Bestimmung der standardisierten Uptake-Werte („standardized uptake values“, SUV). Weiter wurden Verhältnisse daraus berechnet. Zur Bestimmung der „maximum myocardial tissue-to-background ratio“ (TBRmax) wurde die maximale SUV (SUVmax) des Myokards mit vermehrter Aufnahme von FDG (ROI 1) korrigiert mit dem durchschnittlichen SUV (SUVmean) des Blutes. Dabei wurde, um Artefakte durch Flussänderungen zu vermeiden, die SUVmean im Bereich der aufsteigenden Aorta gemessen (ROI 2).

Für die Berechnung der so genannten „maximum target-to-normal myocardium ratio“ (TNMRmax) wurde die SUVmax aus den Bereichen mit vermehrter FDG-Aufnahme (ROI 1), also entzündetem Myokard korrigiert mittels dem SUVmean von normalem Myokard ohne vermehrte Aufnahme von FDG (ROI 3). Die TNMRmax dient der Beurteilung der Entzündungsaktivität [70].

Pathologische FDG-Aufnahme außerhalb des Myokards wurde mit Angabe der Lokalisation erfasst.

2.3.3. Wie wurde die Diagnose der kardialen Sarkoidose gestellt?

Die Diagnose einer kardialen Beteiligung wurde mittels CMR gestellt. Hierbei wurden sowohl der Nachweis von LGE als auch erhöhte T1- und/ oder T2-Werte im Mapping oberhalb der 95. Perzentile der Kontrollgruppe als kardiale Beteiligung gewertet (CMR+).

2.3.4. Wie erfolgte die Einteilung in aktiv und chronisch?

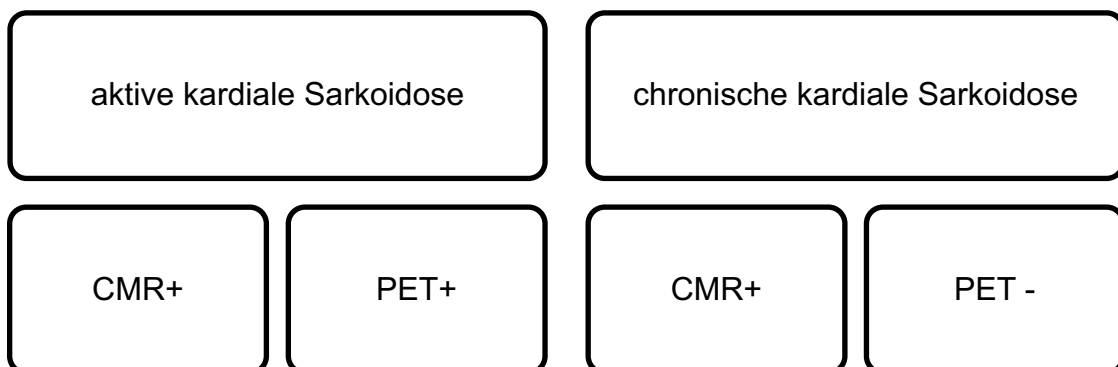


Abbildung 1: Diagnose der kardialen Sarkoidose

aktive kardiale Sarkoidose: CMR+ und PET+, chronische kardiale Sarkoidose: CMR + und PET-.

Die Bestimmung der Aktivität der Sarkoidose erfolgte mittels FDG-PET. Dazu wurden 3D-Bilder in der kurzen Achse mittels Software (syngo.via, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) rekonstruiert. Zeigte sich eine komplette Suppression des Glucosestoffwechsels, also keine Anreicherung von FDG im Myokard, so wurde dies als negativ klassifiziert (PET-). Traten fokale

beziehungsweise fokal auf diffuse FDG-Anreicherungen auf, so wurde diese als positiv gewertet (PET+), wobei die fokal auf diffuse FDG-Anreicherung eine fokale FDG-Aufnahme im Bereich einer diffusen anzeigt.

Patienten, bei denen die myokardiale FDG-Aufnahme die Aufnahme des Tracers in der Leber überstieg, wurden von weiteren Analysen ausgeschlossen, da hier eine unzureichende Suppression des myokardialen Glucosstoffwechsels angenommen wurde.

Der Ausschluss einer kardialen Beteiligung der Sarkoidose erfolgte durch eine unauffällige CMR (CMR-), also kein LGE- Nachweis und keine erhöhten T1- und/ oder T2-Werte in den Mapping-Untersuchungen. Eine kardiale Sarkoidose lag vor, wenn Auffälligkeiten im CMR entdeckt wurden. Konnte darüber hinaus ein positiver Befund im PET nachgewiesen werden, so handelte es sich um eine aktive, bei PET-negativen Befunden um eine chronische Sarkoidose (Abbildung 1).

Um die PET und CMR-Bilder direkt vergleichen zu können, erfolgte die Rekonstruktion der Bilder anhand des 17-Segmentenmodells der American Heart Association (AHA) [71]. Die Mapping-Untersuchungen erfolgten nicht in den vier apikalen Segmenten, da es hier in bisherigen Studien gehäuft zu Artefakten und damit ungenauen Werten kam. Es wurden jeweils die sechs basalen und mittventrikulären Segmente mittels Mapping-Untersuchung ausgewertet. Bei allen CMR/FDG-PET-Untersuchungen erfolgte eine ergänzende Beurteilung der extrakardialen Strukturen [1].

2.3.5. Wie wurden die Daten gesammelt?

Die Sammlung von Daten erfolgte in einer Microsoft Excel® Tabelle. Die Datenerhebung bezüglich Symptome, Risikofaktoren, Laborwerten, Vorerkrankungen, Biopsien mit Nachweis von Sarkoidose, EKG-Befunden, Medikamenten, erfolgte nach einem standardisierten Fragebogen aus der Anamnese mit dem Patienten, dem klinikinternen System und aus von Patienten mitgebrachten Unterlagen, wie Arztbriefen, Laborbefunden und Medikamentenplänen.

2.4. Auswertung und Datenanalyse

Die Auswertung der PET- und CMR- Bilder erfolgte gemeinsam durch zwei erfahrene Untersucher am Universitätsklinikum Tübingen. Diese waren verblindet gegenüber den klinischen Daten der Patienten.

Zur Beschreibung der Patienten wurden absolute Zahlen sowie Prozentangaben verwendet. Die Variablen wurden wie folgt angegeben:

- normalverteilte Daten: Mittelwert \pm einfache Standardabweichung,
- nicht-normalverteilte Daten: Median mit Interquartilsabstand (IQR)
- kategoriale Daten: absolute Zahlen (Prozent)

Für den Vergleich von kontinuierlichen Variablen wurde der Wilcoxon-Test oder der Kruskal-Wallis-Test mit Steel-Dwass Post-hoc Test verwendet, während für kategoriale Daten der Fisher-Freeman-Halton Test verwendet wurde.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels JMP (Version 14, SAS Institute Inc., Cary NC, USA) und SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Es wurden mehrere Vergleiche unter Verwendung der Bonferroni-Analyse angestellt.

3. Ergebnisse¹

3.1. Patientenkollektiv

Insgesamt 43 Patienten mit bioptisch gesicherter extrakardialer Sarkoidose erklärten sich dazu bereit, an der Studie teilzunehmen. Die Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt 48 Jahre (37-57) alt (Median (IQR)). 65 % der Teilnehmer waren Männer (N= 28) und 35 % Frauen (N= 15).

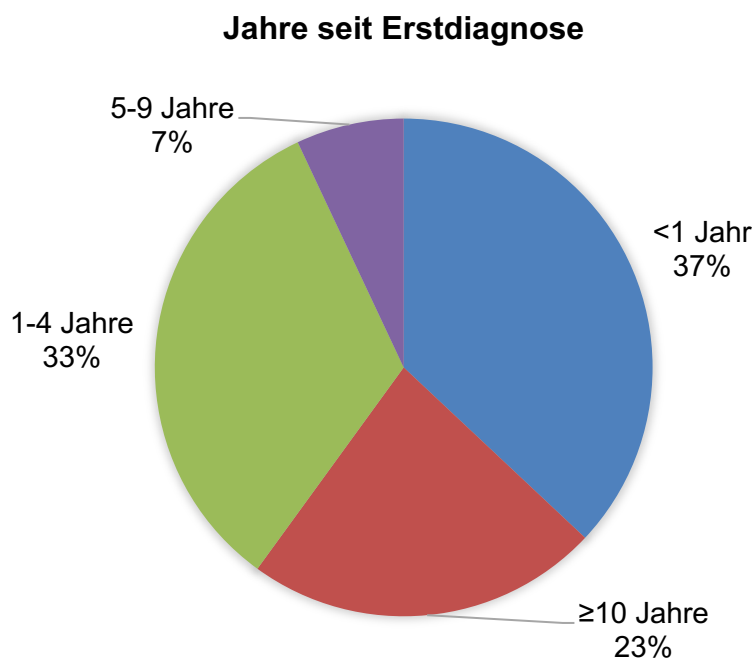


Abbildung 2: Jahre seit der Erstdiagnose der Sarkoidose

Die Mehrzahl der eingeschlossenen Teilnehmer (63 %) wies eine Erstdiagnose der Sarkoidose von ≥ 1 Jahr auf, bei fast einem Viertel der Patienten (23 %) bestand die Diagnose schon mehr als 10 Jahre.

¹ Die Ergebnisse wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht: Greulich S, Gatidis S, Gräni C, et al. Hybrid Cardiac Magnetic Resonance/Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Differentiate Active From Chronic Cardiac Sarcoidosis [published online ahead of print, 2021 Oct 7]. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;S1936-878X(21)00685-9. doi:10.1016/j.jcmg.2021.08.018

Bei 37 % der Patienten (N= 16) lag die Erstdiagnose weniger als ein Jahr zurück, während bei 23 % der Patienten (N= 10) bereits zehn oder mehr Jahre seit der Erstdiagnose vergangen waren (Abbildung 2 & Tabelle 1).

3.1.1. Organbeteiligung

Bei 93 % der Studienteilnehmer (N= 40) war eine Beteiligung der Lunge und bei 95 % der Teilnehmer eine Beteiligung der Lymphknoten (N= 41) zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bekannt. Bei etwas mehr als der Hälfte (N= 24) der Patienten mit einer Beteiligung der Lunge wurde diese histologisch mittels Biopsie der Lunge gesichert. Bei 20 Teilnehmern konnte die Sarkoidose in Lymphknotenbiopsien nachgewiesen werden. 33 % der Teilnehmer (N= 14) wiesen eine histologisch oder klinisch gesicherte Beteiligung der Haut auf (Abbildung 3 & Tabelle 1). Bei zwei Teilnehmern (5 %) war nur ein Organ von der

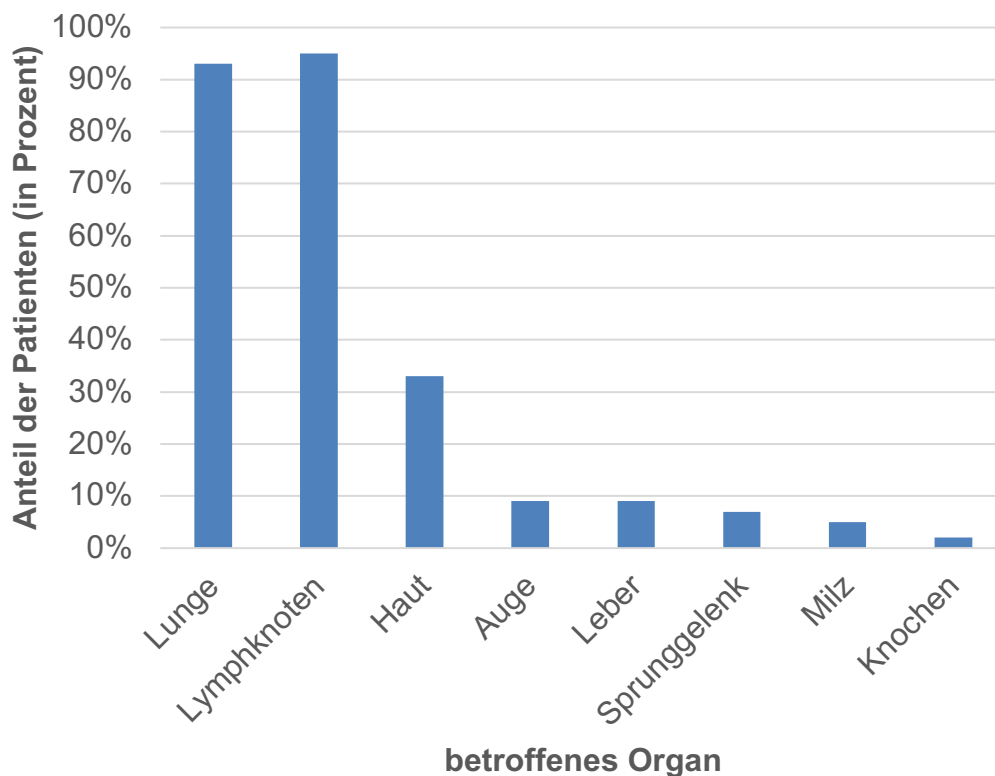


Abbildung 3: Organbeteiligung (mehrere möglich)

Am häufigsten beteiligte Organe waren Lunge (>90%), Lymphknoten (>90%) und Haut (>30%).

Sarkoidose betroffen. 47 % der Patienten (N = 20) wiesen zwei, 48 % der Patienten (N= 21) mehr als zwei betroffene Organe auf (Tabelle 1).

3.1.2. Kardiale Risikofaktoren

Jeweils 35 % der Patienten (N= 15) hatten eine arterielle Hypertonie, eine positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und/ oder waren (Ex-)Raucher (Tabelle 1).

Lediglich ein Teil der Patienten hatte Symptome, die auf eine kardiale Sarkoidose hinweisen könnten. 42% (N= 18) berichteten, an Dyspnoe zu leiden, während 26% (N= 11) pectanginöse Beschwerden angaben, 21% (N= 9) wiesen EKG-Veränderungen auf (Abbildung 4 & Tabelle 1).

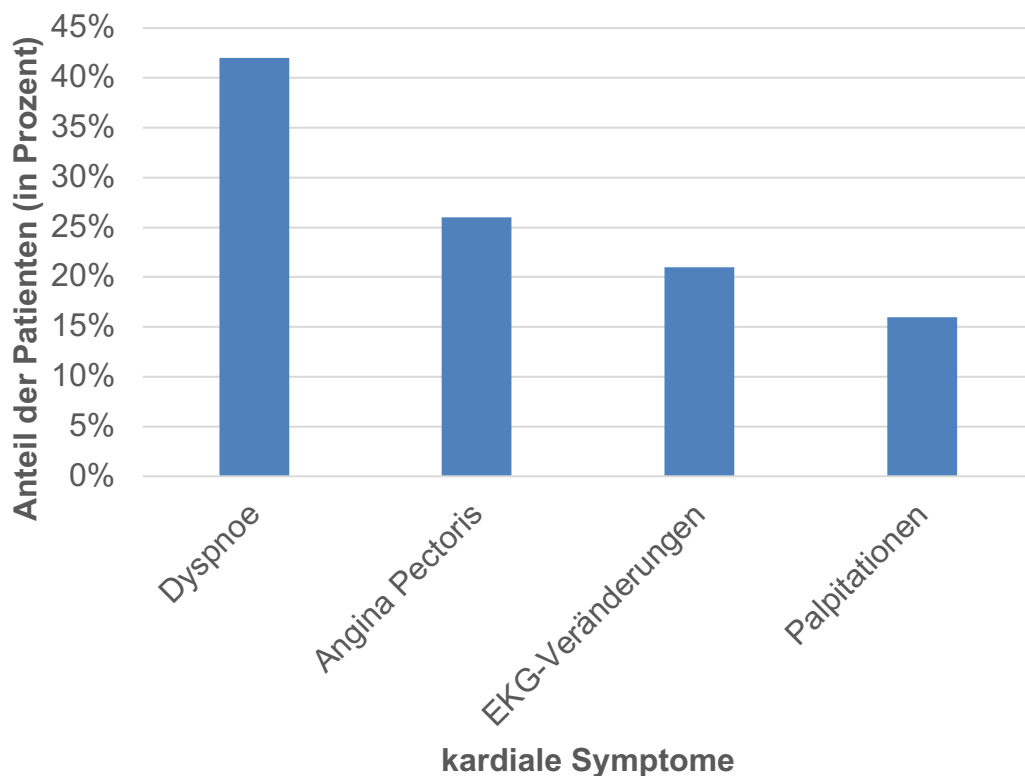


Abbildung 4: Symptome (mehrere möglich)

Über 40% der Patienten hatten Dyspnoe, mehr als ein Viertel der Patienten hatte pectanginöse Beschwerden, 21% zeigten EKG-Veränderungen und etwas mehr als 15% hatten Palpitationen.

3.1.2. Medikamentöse Therapie

51 % der Patienten (N= 22) standen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses unter immunsuppressiver Therapie. 44 % (N= 19) nahmen Steroide ein. Andere Immunsuppressiva wurden nur von wenigen Patienten eingenommen: 7 % nahmen Azathioprin (N= 3), 5 % Methotrexat (N= 2) und lediglich ein Patient nahm einen TNF-alpha-Blocker (Tabelle 1).

Tabelle 1: Basischarakteristika der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer [1]

	n=43
Alter (Jahre)	48 (37-57)
Geschlecht (männlich)	28 (65%)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Diabetes	3 (7%)
Arterielle Hypertonie	15 (35%)
Rauchen ^a	15 (35%)
Hyperlipidämie	6 (14%)
Positive Familienanamnese (FA)	15 (35%)
Übergewicht (BMI \geq 30 kg/m ²)	10 (16%)
Symptome (mehrere möglich)	
Angina Pectoris	11 (26%)
Dyspnoe	18 (42 %)
Palpitationen	7 (16%)
EKG-Veränderungen	9 (21%)
Manifestation der Sarkoidose (mehrere möglich)	
Sprunggelenk	3 (7%)
Auge	4 (9%)
Knochen	1 (2%)
Milz	2 (5%)
Leber	4 (9%)
Lunge	40 (93%)
Lymphknoten	41 (95%)
Haut	14 (33%)

Anzahl betroffener Organe

Ein Organ	2 (5%)
Zwei Organe	20 (47%)
Drei oder mehr Organe	21 (48%)

Jahre seit Erstdiagnose

<1	16 (37%)
1-4	14 (33%)
5-9	3 (7%)
≥10	10 (23%)

Laborergebnisse

ACE (U/l)	41 (29-77)
sIL2R (U/ml)	573 (465-866)

Dauermedikation

Betablocker	4 (9%)
Angiotensinrezeptorblocker	11 (26%)
Kalziumkanalblocker	4 (9%)
Statin	1 (2%)
Diuretika	7 (16%)
<i>Immunsuppressive Therapie^a (jeglicher Art)</i>	22 (51%)
Steroide	19 (44%)
Steroide – tägliche Dosis (mg)	10 (5-25)
Azathioprin	3 (7%)
Methotrexat	2 (5%)
TNF-alpha-Blocker	1 (2%)

Werte sind angegeben als Häufigkeit (Prozent %), Median (unterer - oberer Interquartilsabstand) oder Mittelwert ± einfache Standardabweichung, je nachdem, was angemessen/passend ist. ^a = Raucher oder Ex-Raucher, BMI = Body-Mass-Index, EKG = Elektrokardiogramm, CMR = kardiale Magnetresonanztomographie, sIL2R = löslicher Interleukin2-Rezeptor.

^a Einnahme mehrerer Immunsuppressiva möglich

3.1.4. Kontrollgruppe

Die gesunde Kontrollgruppe und die Patientengruppe wiesen eine ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung auf. In der Kontrollgruppe waren 18 Personen. Das mittlere Alter lag bei 49 Jahren (40-51), 50 % der Teilnehmer in der Kontrollgruppe waren Männer (N= 9) (Tabelle 2).

Tabelle 2: Basischarakteristika der Kontrollgruppe

	n=18
Alter (Jahre)	49 (40-51)
Geschlecht (männlich)	9 (50%)

3.2. Ergebnisse der CMR

Zunächst fiel auf, dass die Pumpfunktion des linken Ventrikels (LV-EF) in der Kontrollgruppe signifikant höher war als in der Studiengruppe (LV-EF: 68 ± 4 % vs. 64 ± 6 %, $p= 0,003$). Darüber hinaus waren signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (jeweils Kontroll- vs. Studiengruppe) im linksventrikulären endsystolischen Volumen (LV- ESV) und der linksventrikulären Masse (LV- Masse) sichtbar (LV- ESV: 51 ± 11 ml vs. 60 ± 18 ml, $p= 0,04$; LV- Masse: 98 ± 21 g vs. 114 ± 24 g, $p= 0,01$) (Tabelle 3).

Tabelle 3: CMR- Ergebnisse der Sarkoidose-Patienten [1]

	Kontrollgruppe (n=18)	Alle Patienten (n=43)	p
Alter (Jahre)	49 (40-51)	48 (37-57)	0,20
männlich (%)	50	65	0,90
LV-EF (%)	68 ± 4	64 ± 6	0,003
LV-EDV (ml)	160 ± 29	163 ± 36	0,7
LV-ESV (ml)	51 ± 11	60 ± 18	0,04
LV-SV (ml)	109 ± 20	103 ± 22	0,4

LV-Masse (g)	98±21	114±24	0,01
Vorhandensein von LGE	-	16 (37%)	
Lage von LGE:			
epikardial	-	2 (5%)	
intramural	-	14 (33%)	
transmural	-	2 (5%)	
subendokardial	-	2 (5%)	
LGE % LV Masse	-	7	

Mapping

Nativ T1 basale Schicht (ms)	1210 (1188-1216)	1230 (1218-1243)	<0,001
Nativ T1 mittventrikulär Schicht (ms)	1204 (1190-1220)	1227 (1205-1246)	0,002
Nativ T2 basale Schicht (ms)	39 (38-40)	40 (38-44)	0,05
Nativ T2 mittventrikulär Schicht (ms)	40 (39-40)	41 (38-45)	0,05

Werte sind gegeben als Häufigkeit (Prozent %), Median (unterer - oberer Interquartilsabstand) oder Mittelwert ± einfache Standardabweichung. CMR = kardiale Magnetresonanztomographie, LV= linker Ventrikel, EF = Ejektionsfraktion, EDV = enddiastolisches Volumen, ESV = endsystolisches Volumen, SV = Schlagvolumen, LGE = Late Gadolinium Enhancement, g = Gramm, ms = Millisekunden.

Bei 37 % der Patienten (N= 16) konnte LGE nachgewiesen werden (Tabelle 3). Dabei wiesen 33 % der Patienten (N= 14) LGE in der Wandmitte auf, während sich bei 5 % (N= 2) epikardiales, transmurales und/ oder subendokardiales LGE nachweisen ließ. Der Anteil des LGE an der Gesamtmyokardmasse betrug 7%.

In den Mapping-Untersuchungen (Tabelle 3) zeigten sich signifikante Unterschiede (Median (IQR)) zwischen der Studien- und Kontrollgruppe für die nativen T1-Werte (Nativ T1 basale Schicht: 1230 ms (1218-1243) vs. 1210 ms (1188-1216), $p < 0,001$; Nativ T1 mittventrikuläre Schicht: 1227 ms (1205-1246) vs. 1204 ms (1190-1220), $p = 0,002$). Beim Vergleich der nativen T2-Werte zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede (Studien- vs. Kontrollgruppe) zwischen den beiden Gruppen (Nativ T2 basale Schicht: 40 ms (38-44) vs. 39 ms (38-40), $p = 0,05$; Nativ T2 mittventrikuläre Schicht: 41 ms (38-45) vs. 40 ms (39-40), $p = 0,05$).

3.3. Ergebnisse der CMR/FDG-PET-Untersuchung

Bei sieben Patienten überstieg die myokardiale FDG-Aufnahme die Aufnahme von FDG in der Leber, sodass eine unzureichende Suppression des Glucosestoffwechsels angenommen wurde. Diese Patienten wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Die endgültige Patientenzahl mit komplett auswertbaren Datensätzen bestand somit aus 36 Patienten.

Unter den ausgeschlossenen Patienten waren vier Patienten, die in der CMR auffällig waren: zwei Patienten hatten LGE und zwei weitere zeigten Auffälligkeiten im Mapping.

3.3.1. Diagnose kardiale Sarkoidose mittels CMR

Von den 36 Patienten, die suffizient vorbereitet waren, konnte bei 50 % (N= 18) mittels CMR eine kardiale Beteiligung nachgewiesen werden. Dabei hatten 39 % (N= 14) LGE in der CMR, welches mit einer kardialen Sarkoidose vereinbar ist. Insgesamt 27 % (N= 10) wiesen in den Mapping-Untersuchungen erhöhte native T1-Werte auf, während 6 % der Patienten (N= 2) erhöhte native T2-Werte

zeigten. Besonders erwähnenswert ist, dass vier Patienten identifiziert werden konnten, die zwar LGE negativ waren, aber Auffälligkeiten im Mapping zeigten und somit positiv waren. Alle vier Patienten wiesen erhöhte T1-Werte auf, zusätzlich konnten bei einem Patienten erhöhte T2-Werte nachgewiesen werden (Tabelle 4 & Abbildung 5).

3.3.2. Differenzierung einer aktiven von einer chronischen kardialen Sarkoidose mittels PET

Die kombinierte CMR/FDG-PET -Untersuchung zeigte bei 36 % der Patienten (N= 13) eine aktive kardiale Sarkoidose, definiert als CMR+ sowie vermehrte FDG-Aufnahme in der PET (PET+) (Abbildung 5).

Die Aufnahme von FDG zeigte sich hauptsächlich (62 %) als fokale Anreicherung. Bei 38 % (N= 5/13) konnte eine fokale auf diffuse Aufnahme nachgewiesen werden. Unter den 13 Patienten mit aktiver kardialer Sarkoidose hatten 62 % (N= 8/13) erhöhte native T1- Werte während nur zwei Patienten erhöhte native T2- Werte aufwiesen. Außerdem konnte bei 77 % der untersuchten Patienten (N= 10/13) in der CMR LGE nachgewiesen werden (Tabelle 4).

3.3.3. Chronische kardiale Sarkoidose

Eine chronische Sarkoidose ohne FDG-Aufnahme in der PET, aber mit Auffälligkeiten in der CMR, wie Nachweis von LGE oder erhöhte native T1- und/oder T2-Werte im Mapping, konnte bei fünf Patienten diagnostiziert werden (CMR+ PET-). Vier dieser Patienten hatten einen Nachweis von LGE im CMR. In den Mapping-Untersuchungen konnten bei zwei der fünf Patienten erhöhte T1-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Die nativen T2-Werte waren bei diesen Patienten allerdings nicht erhöht (Tabelle 4 & Abbildung 5).

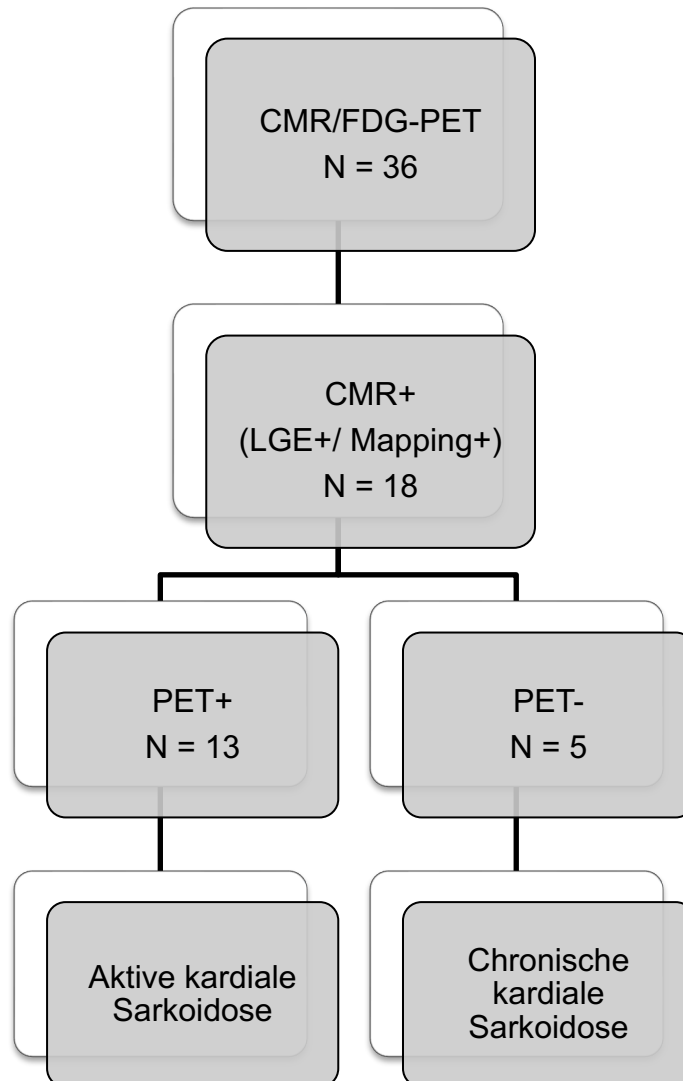


Abbildung 5: CMR/FDG-PET– kardiale Sarkoidose

Von 36 Patienten, bei denen die CMR/FDG-PET ausgewertet werden konnte, waren 18 Patienten CMR+ und von diesen 18 Patienten hatten 13 eine aktive kardiale Sarkoidose mit einer myokardialen FDG-Anreicherung.

3.3.4. Keine kardiale Beteiligung

Bei 18 Studienteilnehmern waren keine Auffälligkeiten in der CMR zu sehen (CMR-). Bei 14 dieser Patienten konnte in der PET eine erfolgreiche Unterdrückung der FDG-Aufnahme durch das Myokard erreicht werden (PET-). Vier Patienten zeigten Auffälligkeiten in der FDG-PET (PET+), wobei jeweils zwei Patienten eine fokale beziehungsweise eine fokal auf diffuse FDG-Aufnahme aufwiesen. Da bei diesen Patienten in der CMR weder ein positives LGE noch Auffälligkeiten in den Mapping-Untersuchungen nachgewiesen werden konnten (CMR-), wurden diese vier Patienten als falsch-positiv gewertet (Tabelle 4 & Abbildung 6).

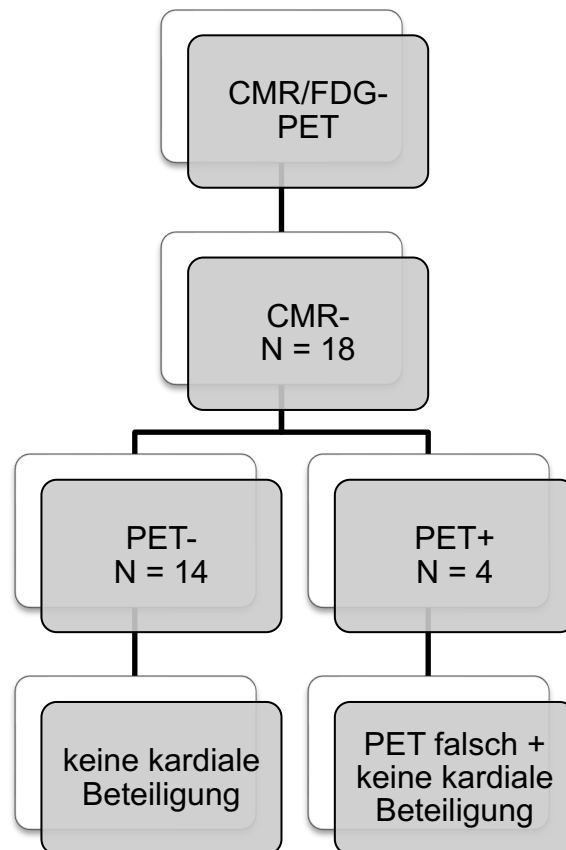


Abbildung 6: CMR/FDG-PET- keine kardiale Sarkoidose

18 Patienten waren in der CMR unauffällig, 4 davon zeigten in der PET Auffälligkeiten.

3.3.5. Vergleich zwischen aktiver und chronischer kardialer Sarkoidose

Die maximale „myocardial tissue-to-background ratio“ (TBRmax) zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit aktiver kardialer Sarkoidose und Patienten mit einer chronischen Beteiligung (TBRmax aktiv: 1,9 (1,3-2,9) vs. TBRmax chronisch: 1,1 (1-1,2), $p=0,02$). Beim Vergleich der TBRmax- Werte von Patienten mit aktiver oder chronischer kardialer Sarkoidose versus Patienten ohne kardiale Sarkoidose waren keine signifikanten Unterschiede sichtbar (TBRmax aktiv: 1,9 (1,3-2,9) vs. TBRmax keine kardiale Sarkoidose: 1,2 (1-2,4), $p=0,3$; TBRmax chronisch: 1,1 (1-1,2), vs. keine kardiale Sarkoidose: 1,2 (1-2,4), $p=0,7$) (Tabelle 4).

Darüber hinaus waren auch statistisch signifikante Unterschiede in den gemessenen SUVmax- Werten zwischen Patienten mit aktiver und chronischer kardialer Sarkoidose beziehungsweise zwischen Patienten mit aktiver kardialer Sarkoidose und jenen ohne kardiale Beteiligung nachweisbar (SUVmax aktiv vs. chronisch: 3 (2,8-3,4) vs. 1,3 (0,9-1,7), $p=0,004$; SUVmax aktiv vs. keine kardiale Sarkoidose: 3 (2,8-3,4) vs. 1,3 (1-2), $p=0,004$). Beim Vergleich der SUVmax zwischen Patienten mit chronischer vs. Patienten ohne kardiale Sarkoidose waren keine Unterschiede nachweisbar (1,3 (0,9-1,7) vs. 1,3 (1-2), $p=0,9$) (Tabelle 4).

3.3.6. Welche Symptome hatten die Patienten mit kardialer Sarkoidose?

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit aktiver kardialer Sarkoidose, chronischer kardialer Sarkoidose und ohne kardiale Beteiligung in der Häufigkeit von kardialen Symptomen wie Dyspnoe, Angina Pectoris und Palpitationen oder EKG-Veränderungen. Unter den zehn Patienten mit Angina pectoris waren acht Patienten, bei denen keine kardiale Sarkoidose nachweisbar war. Ein ähnliches Bild ergab sich auch für das Symptom Dyspnoe, welches sich sowohl bei Patienten mit aktiver und chronischer kardialer Sarkoidose als auch bei Patienten ohne eine kardiale Beteiligung nachweisen

ließ. Drei Patienten mit aktiver kardialer Sarkoidose und vier Patienten ohne Hinweis auf kardiale Beteiligung der Sarkoidose hatten EKG-Veränderungen (Tabelle 5).

3.3.7. Gibt es Unterschiede in ACE, sIL-2 bei Patienten mit und ohne kardiale Sarkoidose?

In den Laboruntersuchungen des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) und des löslichen Interleukin-2-Rezeptors (sIL2R) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit aktiver oder chronischer kardialer Sarkoidose oder ohne kardiale Beteiligung (Tabelle 5).

Tabelle 4: Hybrid CMR/FDG-PET Ergebnisse der Sarkoidose-Patienten mit suffizienter diätetischer Vorbereitung [1]

Eigenschaften	Total n=36 (100%)	aCS n=13 (36%)	cCS n=5 (14%)	Keine CS n=18 (50%)	p-Wert all 3	p-Wert aCS vs. cCS	p-Wert aCS vs. keine CS	p-Wert cCS vs. keine CS
Vorhandensein von LGE (%)	14 (39%)	10 (77%)	4 (80%)	-	-	1	-	-
Ergebnisse des kardialen PET	17 (47%)	13 (100%)	-	4 (22%)	-	-	<0,0001	-
- Erfolgreiche Unterdrückung, keine Auffälligkeiten	19 (52%)	-	5 (100%)	14 (78%)	-	-	-	0,5
- fokal	10 (28%)	8 (62%)	-	2 (11%)	-	-	0,006	-
- fokal auf diffus	7 (19%)	5 (38%)	-	2 (11%)	-	-	0,099	-
- diffus	-	-	-	-	-	-	-	-
PET positive Segmente	7 (4-9)	7 (4-10)	-	6,5 (3,8-7,8)	-	-	0,6	-

	Total	aCS	cCS	Keine CS	p-Wert all 3	p-Wert aCS vs. cCS	p-Wert aCS vs. keine CS	p-Wert cCS vs. keine CS
“Maximum myocardial tissue-to-background-ratio” (TBRmax)	1,3 (1,1-2,2)	1,9 (1,3-2,9)	1,1 (1-1,2)	1,2 (1-2,4)	0,04	0,02	0,3	0,7
“Maximum target-to-normal-myocardium ratio” (TNMRmax)	2,1 (1,4-2,4)	2,1 (1,4-2,4)	-	-	-	-	-	-
SUVmax in LGE oder maximaler myokardialer Aufnahme (ROI 1)	2 (1,1-3)	3 (2,8-3,4)	1,3 (0,9-1,7)	1,3 (1-2)	<0,001	0,004	0,004	0,9
SUVmean Blut (ROI 2)	1,1 (0,96-1,2)	1,1 (1-1,3)	1,1 (0,9-1,1)	1,1 (0,9-1,2)	0,8	0,8	0,9	1
SUVmax in normalem Myokard (ROI 3)	1,4 (1,1-1,9)	1,8 (1,3-2,5)	1,1 (0,9-1,4)	1,3 (0,8-1,6)	0,02	0,047	0,07	0,8

	Total	aCS	cCS	Keine CS	p-Wert all 3	p-Wert aCS vs. cCS	p-Wert aCS vs. keine CS	p-Wert cCS vs. keine CS
Mapping								
Nativ T1 basale Schicht (ms)	1228 (1218-1242)	1245 (1224-1282)	1229 (1199-1268)	1220 (1212-1236)	0,05	0,6	0,03	1
NativeT1 mittventrikuläre Schicht (ms)	1229 (1200-1248)	1245 (1209-1281)	1243 (1204-1269)	1222 (1197-1231)	0,05	1	0,09	0,2
Nativ T1 basal und/oder gesamte mittventrikuläre Schicht positiv (Patientenanzahl)	10 (27%)	8 (62%)	2 (40%)	-	-	0,6	-	-
Nativ T2 basale Schicht (ms)	40 (38-42)	43 (42-47)	40 (38-44)	40 (38-41)	0,02	0,3	0,006	1
Nativ T2 mittventrikuläre Schicht (ms)	41 (39-43)	43 (42-47)	40 (39-44)	41 (38-42)	0,07	0,3	0,05	0,7

	Total	aCS	cCS	Keine CS	p-Wert all 3	p-Wert aCS vs. cCS	p-Wert aCS vs. keine CS	p-Wert cCS vs. keine CS
Nativ T2 basal und/oder gesamte mittventrikuläre Schicht positiv (Patientenanzahl)	2 (6%)	2 (15%)	-	-	-	-	-	-
LGE negative Patienten: Mehrwert des Mappings								
CS-Diagnose aufgrund T1+ der gesamten basalen oder mittleren Schicht	4 (11%)	3 (23%)	1 (20%)	-	-	1	-	-
CS-Diagnose aufgrund T2+ der gesamten basalen oder mittleren Schicht	1 (3%) *	1 (8%) *	-	-	-	-	-	-
<p>Werte sind angegeben als Häufigkeit (Prozent %), Median (untere – oberer Interquartilsabstand) oder Mittelwert ± einfache Standardabweichung [Gesamtbereich] je nachdem, was angemessen ist. CS = kardiale Sarkoidose, aCS = akute kardiale Sarkoidose, cCS = chronische kardiale Sarkoidose.</p> <p>* Die LGE-negativen Patienten mit positiven Befunden in T2 zeigten ebenso erhöhte T1-Werte</p>								

Tabelle 5: Extrakardiale Befunde und Klinische Befunde [1]

	Total n=36 (100%)	aCS n=13 (36%)	cCS n=5 (14%)	Keine CS n=18 (50%)	p- Wert all 3	p-Wert aCS vs. cCS	p-Wert aCS vs. keine CS	p-Wert cCS vs. keine CS
Extrakardiale PET-Befunde								
- Lunge	12 (33%)	2 (15%)	2 (40%)	8 (44%)	0,2	-	-	-
- Lymphknoten	21 (58%)	5 (40%)	4 (80%)	12 (67%)	0,2	-	-	-
Klinische Befunde								
Laborergebnisse								
- ACE (U/l)	58 ± 59 [2; 240]	42 ± 34 [6; 97]	87 ± 88 [34; 189]	62 ± 66 [2; 240]	0,8	-	-	-
- sIL2R (U/ml)	754 ± 443 [5; 1613]	643 ± 274 [284; 1180]	851 ± 667 [369; 1613]	808 ± 505 [5; 1595]	0,8	-	-	-

	Total	aCS	cCS	Keine CS	p-Wert all 3	p-Wert aCS vs. cCS	p-Wert aCS vs. keine CS	p-Wert cCS vs. keine CS
EKG-Veränderungen	7 (19%)	3 (23%)	-	4 (28%)	0,6	-	-	-
Symptome								
- Angina Pectoris	10 (27%)	1 (8%)	1 (20%)	8 (44%)	0,08	-	-	-
- Dyspnoe	14 (39%)	4 (31%)	2 (40%)	8 (44%)	0,8	-	-	-
- Palpitationen	6 (17%)	4 (31%)	-	2 (11%)	0,3	-	-	-
Werte sind angegeben als Häufigkeit (Prozent %), Median (untere – oberer Interquartilsabstand) oder Mittelwert ± einfache Standardabweichung [Gesamtbereich]; CS = kardiale Sarkoidose, aCS = akute kardiale Sarkoidose, cCS = chronische kardiale Sarkoidose.								

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Stellenwert der Hybridbildgebung mittels kardialer Magnetresonanztomografie (CMR) und 18F-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomografie (FDG-PET) für die Diagnosestellung einer kardialen Beteiligung bei Patienten mit bekannter extrakardialer Sarkoidose untersucht.

Hierzu wurden moderne Techniken der myokardialen Bildgebung (Mapping-Technik und Late Gadolinium Enhancement (LGE) der CMR, FDG-PET und Hybrid-Bildgebung mittels CMR/FDG-PET) dazu verwendet, bei Patienten mit bekannter extrakardialer Sarkoidose nicht nur eine mögliche kardiale Beteiligung nachzuweisen, sondern auch, wenn vorhanden, eine weitere Differenzierung zwischen aktiver kardialer Sarkoidose und chronischer, nicht-aktiver kardialer Sarkoidose, vorzunehmen.

4.1. Wie häufig wurde eine kardiale Sarkoidose diagnostiziert und welchen Mehrwert hat das Mapping im CMR dabei?

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte bei 50% der Patienten eine kardiale Beteiligung der Sarkoidose festgestellt werden. Von den 36 Patienten bei denen die Hybridbildgebung ausgewertet werden konnte, wurde bei 14 (39%) LGE nachgewiesen. Besonders erwähnenswert ist, dass in unserer Studie vier Studienteilnehmer in der CMR kein LGE zeigten und nur durch die zusätzliche Verwendung der Mapping-Techniken die kardiale Beteiligung bei bekannter extrakardialer Sarkoidose diagnostiziert werden konnte (Siehe Abschnitt 3.3.1). Bei drei dieser vier Patienten wurde eine aktive kardiale Sarkoidose mittels erhöhter Stoffwechselaktivität in der PET nach Gabe von FDG festgestellt. Diese Zahlen legen nahe, dass eine kardiale Beteiligung deutlich häufiger ist als bisher angenommen. Hier kann durch Einsatz neuer Bildgebungsverfahren und -techniken früher und präziser eine kardiale Beteiligung nachgewiesen werden. In der Literatur wird die Häufigkeit einer kardialen Beteiligung mit 5-60% angegeben [19],[20],[72],[73]. Bereits vorangegangene Studien zeigten, dass durch Verwendung der Mapping-Techniken zwischen Gesunden und Patienten

mit kardialer Sarkoidose unterschieden werden kann. Dabei wiesen diejenigen Patienten mit kardialer Sarkoidose erhöhte native T1- und T2-Werte auf [47, 48].

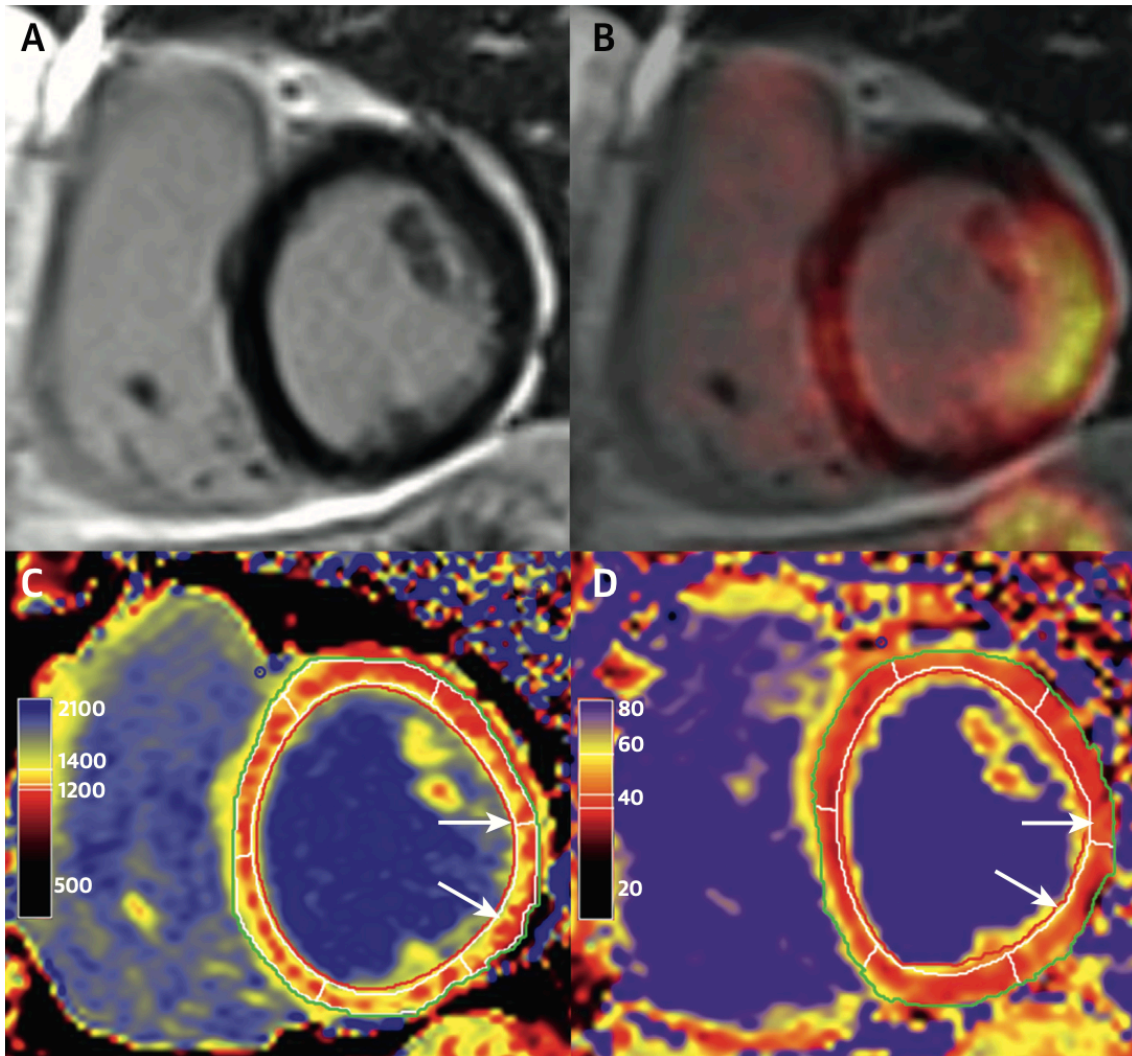


Abbildung 7: Mehrwert des Mapping [1]

Durchgeführte Hybrid CMR/FDG-PET bei einem 68-jährigen Patienten. A) kein Nachweis von LGE B) FDG-Aufnahme in der posterolateralen Wand im PET mit C) dazu passenden erhöhten T1- (1270ms, normal <1211ms) und D) T2-Werten (48ms, normal <40ms), vereinbar mit akuter kardialer Sarkoidose.

Der Nachweis von LGE zeigt Nekrose oder Fibrose an, das heißt einen bereits erfolgten irreversiblen Schaden des Myokards [36]. Mittels LGE können auch kleinere Bereiche, die von kardialer Sarkoidose betroffen sind, sichtbar gemacht werden, ohne dass weitere Auffälligkeiten wie eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) oder myokardiale Wandbewegungsstörungen vorhanden sein müssen. Mapping-Techniken liefern darüber hinaus quantitative Ergebnisse der Gewebecharakterisierung. So kommt es bei Fibrose und/oder myokardialem Ödem zu einer Zunahme der T1-Relaxationszeiten [30]. Des Weiteren können mittels T2 Mapping ödematöse Veränderungen zuverlässiger nachgewiesen werden als mit konventionellen T2-gewichteten Bildern [36]. In unserer Studie wäre ohne die Mapping-Technik bei vier Patienten keine kardiale Sarkoidose festgestellt worden. Die Patienten mit auffälligem Mapping, bei denen noch kein LGE nachweisbar ist und damit keine irreversiblen fibrotischen myokardialen Schäden, könnten möglicherweise besonders stark von einer frühzeitigen immunsuppressiven Therapie profitieren. Daher könnte der Einsatz des Mappings über den reinen diagnostischen Mehrwert auch bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine immunsuppressive Therapie hilfreich sein. Darüber hinaus kann Mapping aufgrund der quantitativen Gewebescharakterisierung zum Monitoring der Patienten geeignet sein, da eine Normalisierung beziehungsweise ein Rückgang der Mapping- Werte auf ein Therapieansprechen hindeutet [48]. Im Hinblick auf den Stellenwert der Mapping- Techniken bei fehlendem Nachweis von LGE sind weitere Studien erforderlich, um ihre Bedeutung bei fehlendem Nachweis von LGE zu evaluieren.

Passend zu den bisher veröffentlichten Daten [47] konnten wir bei den Patienten mit LGE-Nachweis ebenfalls erhöhte native T1- Werte im Mapping nachweisen. Interessanterweise konnten wir nur bei einem geringen Teil (N=2) mit aktiver kardialer Sarkoidose (N=13 Patienten) erhöhte T2- Werte sehen, obwohl man bei aktiven Entzündungen aufgrund des mit der Entzündung einhergehenden Ödems erhöhte Werte erwarten würde [47]. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung könnte darin bestehen, dass die meisten Patienten zum Untersuchungszeitpunkt unter immunsuppressiver Therapie standen. Hierbei

wurden überwiegend Steroide eingesetzt, die einen anti-entzündlichen und damit auch Ödem-reduzierenden Effekt haben. Eine weitere mögliche Erklärung besteht darin, dass bei kardialer Beteiligung einer Sarkoidose zu einem gewissen Teil gleichzeitig entzündliche und fibrotische Prozesse stattfinden. Um diese Fragen zu beantworten sind weitere Studien erforderlich, die vor allem den Wert des Mappings untersuchen und gerade jene Patienten genauer betrachten könnten, die Auffälligkeiten im Mapping zeigen, aber keinen LGE-Nachweis haben.

4.2. Aktivität der Sarkoidose

Für die Unterscheidung zwischen aktiver und chronischer kardialer Sarkoidose wurde die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mit dem Tracer ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose (FDG) eingesetzt. Die FDG-PET wurde in den letzten Jahren zunehmend häufiger, vor allem zur Abklärung einer Myokarditis, verwendet und ist hierfür heutzutage als Standarduntersuchung etabliert.

Eine aktive kardiale Sarkoidose, die mit dem Nachweis von Sarkoidose-typischen Veränderungen in der CMR und gleichzeitigem Nachweis von Stoffwechselaktivität in der PET einhergeht, konnten wir in unserer Studie bei den meisten Patienten mit kardialer Beteiligung sehen. Insgesamt 13 von 17 Patienten mit Auffälligkeiten in der FDG-PET hatten auch Auffälligkeiten in der CMR. Bei zehn Patienten ließ sich LGE nachweisen.

In den Mapping-Untersuchungen konnten bei acht Patienten erhöhte T1-Werte, jedoch nur bei zwei Patienten erhöhte T2-Werte nachgewiesen werden. Die Diagnose einer aktiven kardialen Sarkoidose hat hohe therapeutische Relevanz. Nach der Feststellung einer aktiven kardialen Beteiligung können vor allem in frühen Stadien durch eine immunsuppressive Therapie Folgeschäden wie Fibrose oder Nekrose reduziert, beziehungsweise ihre Entstehung vermieden werden.

Da T2-Mapping freies Wasser (Ödem) und somit entzündliche Veränderungen repräsentiert, könnte man annehmen, dass T2-Mapping die FDG-PET ersetzen könnte. Anders als pathophysiologisch zu erwarten wäre,

konnte allerdings nur bei wenigen Patienten, die eine mittels FDG-PET diagnostizierte, aktive Sarkoidose hatten, erhöhte T2-Werte im Mapping nachgewiesen werden. So war die FDG-PET bei 13 Patienten auffällig und hinweisend auf eine aktive Sarkoidose. Demgegenüber ließen sich erhöhte T2-Werte im CMR nur bei zwei Patienten nachweisen. Dazu passt auch, dass Dweck et al zeigen konnten, dass die FDG-PET für die Diagnose einer kardialen Sarkoidose sensitiver zu sein scheint als T2-Mapping [69]. Selbst wenn wir bei unseren Untersuchungen auf das T2- Mapping verzichtet- und lediglich LGE und T1- Mapping verwendet hätten, wäre keine Diagnose einer kardialen Sarkoidose übersehen worden. Damit scheint angesichts der erhobenen Daten aktuell kein diagnostischer Mehrwert des T2- Mappings im Vergleich zur Kombination von T1- Mapping, LGE sowie Einsatz von FDG-PET vorhanden zu sein. Ein Grund für die geringe Aussagekraft des T2-Mappings könnte sein, dass das Ödem bei einer kardialen Sarkoidose geringer ausgeprägt ist als das Ödem, welches durch eine Myokarditis oder bei einem Myokardinfarkt entsteht. Möglicherweise ist die Aussagekraft des T2-Mappings zur alleinigen Diagnostik der kardialen Sarkoidose auch dadurch reduziert, dass neben entzündlichen auch bereits fibrotische Bezirke vorhanden sein könnten und diese gegenüber den entzündlichen Bezirken dominieren.

Alle 13 Patienten mit aktiver kardialer Sarkoidose wiesen per Definition eine auffällige FDG-Anreicherung in der PET auf. Meist (62%) handelte es sich dabei um eine fokale Anreicherung des Tracers. Passend dazu konnten vorangegangene Studien zeigen, dass eine fokale FDG-Aufnahme typisch für eine kardiale Sarkoidose ist [74], weshalb dies auch als diagnostisches Kriterium bei den Kriterien der „Heart-Rhythm-Society“ (HRS) aufgeführt wird [60]. Patienten mit aktiver kardialer Sarkoidose hatten in den Bereichen, in denen LGE nachweisbar war, im Vergleich zu Patienten mit chronischer Sarkoidose beziehungsweise Patienten ohne Nachweis von Sarkoidose am Herzen, signifikant erhöhte maximale standardisierte Uptake-Werte (standardized uptake values: SUVmax). Erhöhte SUVmax Werte bei Patienten mit aktiver kardialer Sarkoidose sind bekannt [69]. Der Nachweis einer erhöhten SUVmax bei Patienten mit aktiver kardialer Sarkoidose ist insofern bedeutsam, da es bereits

prognostische Untersuchungen gibt, welche zeigen konnten, dass diese Patienten gefährdet sind, unerwünschte kardiale Ereignisse zu erleiden [75]. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass ein Absinken der SUVmax unter immunsuppressiver Therapie auf ein Therapieansprechen hinweist [76-79]. Daraus könnte man schlussfolgern, dass die FDG-PET besser für die Diagnostik eines akuten Entzündungsgeschehens bei kardialer Sarkoidose geeignet zu sein scheint als die Methode des CMR T2 Mapping. Alle Patienten in unserer Studie, die zwar FDG-PET positiv waren aber keine Auffälligkeiten im CMR zeigten (CMR-), wurden als falsch-positiv gewertet, da es prinzipiell auch bei gesunden Menschen Auffälligkeiten in der FDG-PET geben kann. Ähnlich wie andere Studien [80, 81] haben wir diese Patienten als falsch-positiv [69] haben.

Andererseits könnte es jedoch auch sein, dass sich diese Patienten in einem sehr frühen Stadium der aktiven kardialen Sarkoidose befinden. In der bereits erwähnten Studie von Dweck et al. konnte nachgewiesen werden, dass es zwischen diffuser Aufnahme von FDG und kardialen Ereignissen einen Zusammenhang gibt. Ergänzend sei hierbei erwähnt, dass die einzig verwendete CMR-Technik in dieser Studie das LGE war [69], wodurch möglicherweise diffuse Prozesse, wie sie sich in der bei uns verwendeten CMR Mapping Technik nachweisen lassen, übersehen wurden. Möglicherweise haben manche Patienten jedoch weder in den Mapping-Untersuchungen noch im LGE Veränderungen, sondern lediglich Auffälligkeiten in der FDG-PET. Aufgrund der niedrigen Spezifität der Untersuchung macht es Sinn, diese Patienten als falsch-positiv zu klassifizieren.

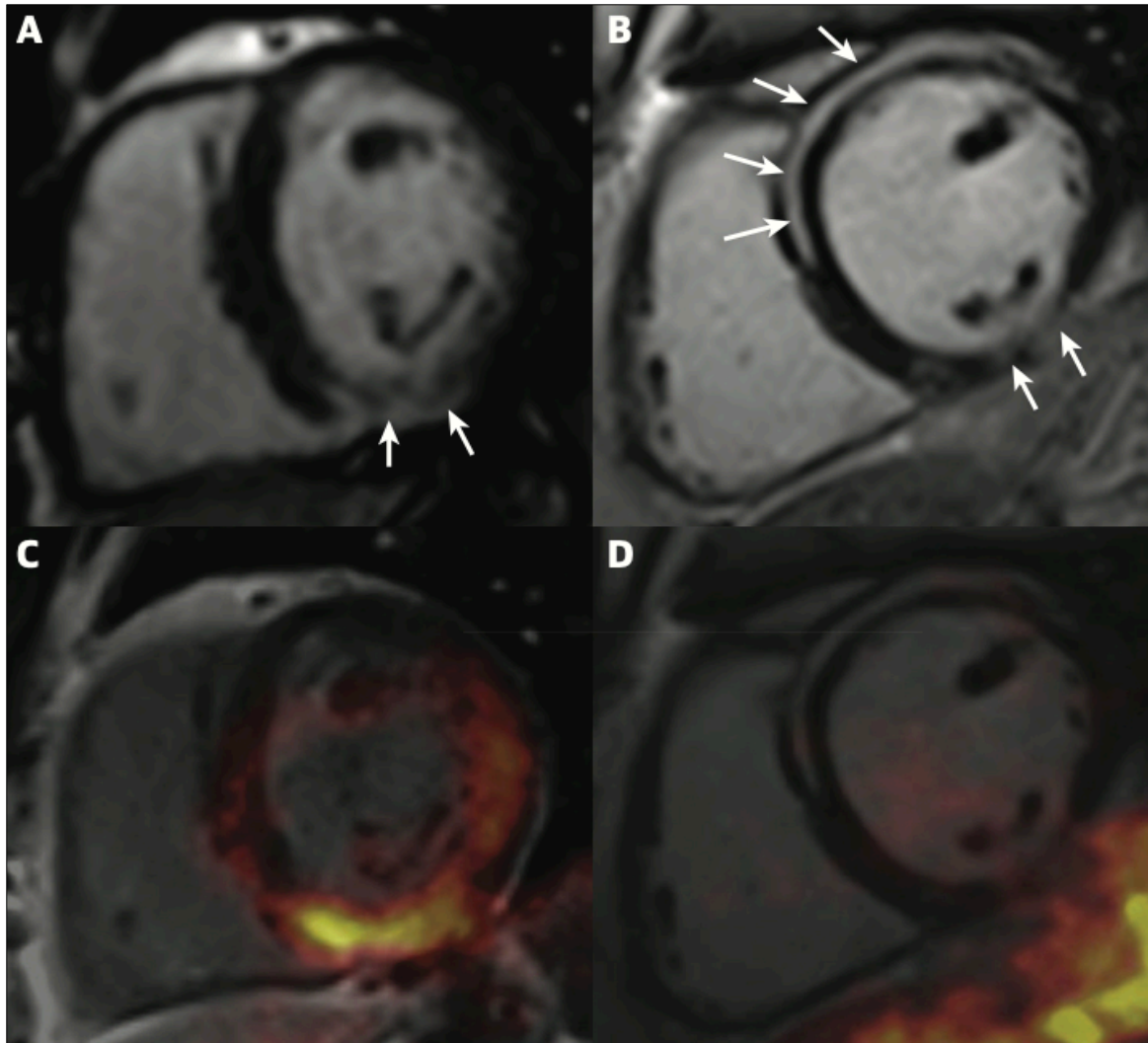


Abbildung 8: Unterscheidung zwischen aktiver und chronischer Sarkoidose mittels FDG-PET [1]

Links (A+C) – **akute** Sarkoidose: A) LGE-Nachweis bei einem 46-jährigen Patienten mit LGE in den inferioren Segmenten (Pfeile), in C) passend dazu FDG-Aufnahme in diesen Segmenten

Rechts (B+D) – **chronische** Sarkoidose: B) ausgeprägter LGE-Nachweis bei einer 30-jährigen Patientin intramural anteroseptal über anterior bis nach anterolateral sowie inferior (Pfeile), in D) keine korrespondierende FDG-Aufnahme

4.3. Stellenwert der Hybridbildgebung (CMR/FDG-PET) für die Diagnosestellung

Ein zentraler Bestandteil der Arbeit lag darin, den Stellenwert der Hybrid-Bildgebung mittels CMR/FDG-PET für die Diagnosestellung einer kardialen Beteiligung bei bekannter extrakardialer Sarkoidose zu untersuchen. Sowohl CMR als auch FDG-PET für sich allein sind Untersuchungen, die bei der Abklärung einer möglichen kardialen Sarkoidose durchgeführt werden. Diese beiden Untersuchungen sind in den Kriterien der „Heart Rhythm Society“ (HRS) beziehungsweise des „Japanese Ministry of Health and Welfare“ (JMHW) separat aufgeführt. Hierbei spricht der Nachweis von LGE in der CMR und/oder Auffälligkeiten in der PET für eine kardiale Sarkoidose [19, 82]. Abweichend von den publizierten Diagnosekriterien der HRS und JMHW wurde in der vorliegenden Arbeit eine kardiale Beteiligung bei Sarkoidose dann als gesichert angesehen, wenn die CMR auffällig war durch Nachweis von LGE oder erhöhte Mapping-Werte. Die FDG-PET wurde allein für die Unterscheidung zwischen aktiver und chronischer Form der kardialen Sarkoidose verwendet und nicht zur eigentlichen Diagnosestellung.

Bislang existiert in der Literatur keine Studie mittels Hybridbildgebung von CMR und FDG-PET unter Einschluss von neuen CMR Mapping-Techniken. Durch die Einführung der Hybridbildgebung wird die zeitgleiche Aufnahme sowohl von CMR als auch FDG-PET ermöglicht. Dadurch können Veränderungen im direkten Vergleich simultan betrachtet werden. Das führt dazu, dass die Sensitivität erhöht wird: In der CMR werden Veränderungen im Myokard diagnostiziert, während die FDG-PET diese in aktiv und chronisch unterscheidet. Der Vorteil hierbei ist, dass dies innerhalb einer Untersuchung geschieht und man insgesamt, im Vergleich zur Durchführung von zwei getrennten Untersuchungen (CMR und PET), eine kürzere Untersuchungszeit hat, weniger Strahlung benötigt wird und der Patientenkomfort sich erhöht.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich mittels Hybrid CMR/FDG-PET nicht nur eine kardiale Sarkoidose nachweisen lässt, sondern darüber

hinaus auch eine Unterscheidung zwischen aktiver und chronischer kardialer Sarkoidose gelingt.

4.4. Limitationen

In der vorliegenden Arbeit wurde ein stark selektionsiertes Patientenkollektiv untersucht, bei dem bereits eine extrakardiale Sarkoidose bekannt war. Zudem wurde insgesamt nur eine geringe Anzahl an Patienten (N= 43) untersucht. Trotz der nur geringen Patientenzahl ist die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie eine der größten, welche den Stellenwert der Hybrid- (CMR/FDG-PET) Bildgebung im Hinblick auf die Diagnosestellung einer kardialen Beteiligung bei Sarkoidose untersuchte und darüber hinaus auch zwischen aktiver Entzündung und fehlender Entzündungsaktivität im Sinne einer chronischen Form unterschieden hat. Bisher gibt es keine einheitliche Standarddiagnostik zur Abklärung der kardialen Sarkoidose. Eine Myokardbiopsie als definitive Diagnostik (und aktuell nach wie vor Goldstandard) wurde in unserer Studie nicht durchgeführt. Allerdings ist deren Sensitivität bei kardialer Sarkoidose gering. Vor allem durch die fleckige Verteilung der Entzündungsherde im Myokard ist ein beträchtlicher „sampling error“ vorhanden. Das heißt, es ist zwar von Sarkoidose betroffenes Myokard vorhanden, aber durch die fleckige Verteilung wird durch eine Biopsie möglicherweise nur gesundes Myokard entnommen. Damit bleibt trotz vorhandener Erkrankung eine histopathologische Diagnose aus.

Die FDG-PET ist aktuell die nicht-invasive Standarduntersuchung zur Beurteilung von Inflammation. Myozyten sowie die an der Inflammation beteiligten Zellen verwenden Glucose als Hauptenergielieferanten, weshalb eine adäquate Vorbereitung der Patienten von immenser Bedeutung ist, um die physiologische myokardiale FDG-Aufnahme zu supprimieren. Eine unzureichende Vorbereitung führt deswegen zu falsch-positiven Ergebnissen. In dieser Studie wurden Patienten ausgeschlossen, die eine diffuse FDG-Aufnahme zeigten, da dies ein Hinweis für unzureichende Suppression des myokardialen Glucosestoffwechsels sein kann. Des Weiteren wurden Patienten als falsch-positiv gewertet, wenn sich in der CMR keine Auffälligkeiten zeigten und ausschließlich die FDG-PET positiv war. Diese Patienten könnten jedoch auch in

einer sehr frühen Phase des Entzündungsgeschehens sein, bei dem noch keine Veränderungen am Myokard wie Ödem oder Fibrose aufgetreten sind. Bei einigen Patienten wurde die CMR/FDG-PET unter immunsuppressiver Medikation durchgeführt, was die Sensitivität reduziert, denn unter Therapie kommt es bekanntermaßen bei Therapieansprechen zu einer Reduktion der SUVmax [76] und auch zu einer Reduktion der nativen T1- und T2-Werte im Mapping [48]. Trotzdem ließen sich bei der Mehrzahl der Patienten aktive Entzündungsherde nachweisen, was auch durch eine Metaanalyse unterstützt wird, bei der trotz immunsuppressiver Therapie der diagnostische Stellenwert der FDG-PET erhalten blieb [61].

4.5. Ausblick

In Zukunft sind weitere Untersuchungen nötig, um die gezeigten Ergebnisse zu bestätigen. Ebenso sollte evaluiert werden, ob wirklich noch mehr Patienten als bisher vermutet, eine kardiale Beteiligung haben oder ob dies an unserem selektierten Patientengut lag. Möglicherweise wird die Hybridbildgebung der neue Standard für die Diagnosestellung einer kardialen Beteiligung bei Sarkoidose. Künstliche Intelligenz und intelligente Algorithmen können darüber hinaus vielleicht selbst dann eine zuverlässige Diagnosestellung zulassen, wenn sich in Anamnese, körperlicher Untersuchung und EKG keine weiteren Auffälligkeiten ergeben haben. Wir verwendeten die CMR/FDG-PET allein für die Diagnostik. Es stellt sich aber die Frage, ob dies ausreichend ist oder ob die Hybridbildgebung auch für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs und des Therapieansprechens benötigt wird. Ist hier vielleicht eine alleinige FDG-PET oder CMR ausreichend? Genügt bei einer FDG-PET-Untersuchung die Reduktion der SUVmax- Werte um ein ausreichendes Therapieansprechen zu bestätigen oder benötigt man zusätzlich eine CMR im Verlauf, gerade im Hinblick auf zusätzliche Verwendung der Mapping-Technik mit Normalisierung der nativen T1- und/oder T2-Werte? Diese Punkte sollten Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

5. Zusammenfassung

Dies war eine monozentrische Studie, in welcher der Benefit einer kombinierten kardialen CMR/FDG-PET-Untersuchung zur Abklärung einer kardialen Sarkoidose, inklusive der Differenzierung zwischen aktiver und chronischer Form, gezeigt werden konnte. Die CMR ist der Goldstandard, wenn es um die Beurteilung der Morphologie und Funktion des Herzens geht, wohingegen in der kardialen FDG-PET bei entsprechendem Untersuchungsprotokoll die Stoffwechselaktivität (und damit die Inflammation) sichtbar gemacht werden kann. In der vorliegenden Arbeit konnten wir nachweisen, dass beide Untersuchungen sich ergänzende Informationen im Hinblick auf das Vorhandensein von Sarkoidose und dem Entzündungsgeschehen liefern.

Obwohl es bei vielen Patienten weder durch die Anamnese noch durch das EKG Hinweise für eine kardiale Beteiligung gab, konnte bei 50% der Patienten eine kardiale Beteiligung der Sarkoidose mittels Hybrid-CMR/FDG-PET unter Verwendung von LGE und Mapping-Techniken festgestellt werden. Mittels CMR wurde die Diagnose der kardialen Beteiligung gestellt und mithilfe der FDG-PET erfolgte die Einteilung der Sarkoidose in aktiv (PET +) und chronisch (PET-). 36 % zeigten eine aktive kardiale Sarkoidose, während 14 % eine chronische kardiale Sarkoidose hatten.

Mittels Mapping konnten bei den Patienten mit kardialer Beteiligung erhöhte T1-Werte nachgewiesen werden. Bei vier Patienten konnte nur durch die zusätzliche Verwendung der Mapping-Technik eine kardiale Beteiligung festgestellt werden, ohne dass LGE (als irreversibler Gewebeschaden) nachweisbar war, wobei drei der vier Patienten eine aktive kardiale Sarkoidose hatten. Die Mapping-Technik, welche bereits diffuse myokardiale Veränderungen erfassen kann, sollte in Zukunft zusätzlich zur alleinigen LGE-Technik in der CMR eingesetzt werden, um auch frühzeitig die Diagnose einer kardialen Sarkoidose zu stellen und dann gegebenenfalls eine entsprechende Therapie einzuleiten. Durch die zeitgleiche Durchführung von CMR und FDG-PET ergänzen sich die

Informationen beider Techniken, die Strahlenbelastung wird reduziert und der Patientenkomfort erhöht sich.

Zusammenfassend lässt sich anhand der vorliegenden Daten schlussfolgern, dass die Hybridbildgebung mittels CMR/FDG-PET bei Patienten mit Sarkoidose einen echten diagnostischen Mehrwert darstellt. Die Indikation sollte unabhängig von weiteren Untersuchungsbefunden wie EKG oder Echokardiografie bei bekannter extrakardialer Sarkoidose großzügig gestellt werden, auch wenn anamnestisch nicht zwingend Hinweise vorliegen, die für eine kardiale Beteiligung sprechen. Denn nicht nur die alleinige Diagnose einer kardialen Sarkoidose ist durch die Hybridbildgebung möglich, sondern auch die Differenzierung in aktive und chronische Form. Dies könnte auch direkte therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen, denn die Patienten mit aktiver kardialer Beteiligung haben vermutlich den größten Benefit einer immunsuppressiven Therapie.

6. Literaturverzeichnis

1. Greulich, S., et al., *Hybrid Cardiac Magnetic Resonance/Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Differentiate Active From Chronic Cardiac Sarcoidosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2022. **15**(3): p. 445-456.
2. Llanos, O. and N. Hamzeh, *Sarcoidosis*. Med Clin North Am, 2019. **103**(3): p. 527-534.
3. Iannuzzi, M.C., B.A. Rybicki, and A.S. Teirstein, *Sarcoidosis*. N Engl J Med, 2007. **357**(21): p. 2153-65.
4. Rybicki, B.A., et al., *Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization*. Am J Epidemiol, 1997. **145**(3): p. 234-41.
5. Arkema, E.V. and Y.C. Cozier, *Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors*. Curr Opin Pulm Med, 2020. **26**(5): p. 527-534.
6. Rossman, M.D., et al., *HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites*. Am J Hum Genet, 2003. **73**(4): p. 720-35.
7. Zissel, G., A. Prasse, and J. Muller-Quernheim, *Sarcoidosis--immunopathogenetic concepts*. Semin Respir Crit Care Med, 2007. **28**(1): p. 3-14.
8. Costabel, U., T.E. Wessendorf, and F. Bonella, *[Epidemiology and Clinical Presentation of Sarcoidosis]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2017. **234**(6): p. 790-795.
9. Karakaya, B., et al., *Lofgren's Syndrome: Diagnosis, Management, and Disease Pathogenesis*. Semin Respir Crit Care Med, 2017. **38**(4): p. 463-476.
10. Brown, F., P. Modi, and L.S. Tanner, *Lofgren Syndrome*, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL).
11. Bargagli, E. and A. Prasse, *Sarcoidosis: a review for the internist*. Intern Emerg Med, 2018. **13**(3): p. 325-331.
12. Soto-Gomez, N., J.I. Peters, and A.M. Nambiar, *Diagnosis and Management of Sarcoidosis*. Am Fam Physician, 2016. **93**(10): p. 840-8.
13. West, S.G., *Current management of sarcoidosis I: pulmonary, cardiac, and neurologic manifestations*. Curr Opin Rheumatol, 2018. **30**(3): p. 243-248.
14. Costabel, U. and G.W. Hunninghake, *ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Eur Respir J, 1999. **14**(4): p. 735-7.
15. Valeyre, D., et al., *Sarcoidosis*. Lancet, 2014. **383**(9923): p. 1155-67.
16. Bonfioli, A.A. and F. Orefice, *Sarcoidosis*. Semin Ophthalmol, 2005. **20**(3): p. 177-82.
17. Eurelings, L.E.M., et al., *Sensitivity and specificity of serum soluble interleukin-2 receptor for diagnosing sarcoidosis in a population of patients suspected of sarcoidosis*. PLoS One, 2019. **14**(10): p. e0223897.

18. Gwadera, L., et al., *Sarcoidosis and calcium homeostasis disturbances-Do we know where we stand?* Chron Respir Dis, 2019. **16**: p. 1479973119878713.
19. Birnie, D.H., et al., *HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis.* Heart Rhythm, 2014. **11**(7): p. 1305-23.
20. Bakker, A.L., et al., *Cardiac sarcoidosis: challenges in clinical practice.* Curr Opin Pulm Med, 2017. **23**(5): p. 468-475.
21. Skowasch, D., et al., *[Diagnostics and Treatment of Cardiac Sarcoidosis - Consensus Paper of the German Respiratory Society (DGP) and the German Cardiac Society (DGK)].* Pneumologie, 2020. **74**(1): p. 24-34.
22. Sekhri, V., et al., *Cardiac sarcoidosis: a comprehensive review.* Arch Med Sci, 2011. **7**(4): p. 546-54.
23. Kim, J.S., et al., *Cardiac sarcoidosis.* Am Heart J, 2009. **157**(1): p. 9-21.
24. Birnie, D.H., et al., *Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management.* Eur Heart J, 2017. **38**(35): p. 2663-2670.
25. Busse, A., et al., *Cardiac MRI-Update 2020.* Radiologe, 2020. **60**(Suppl 1): p. 33-40.
26. Russo, V., L. Lovato, and G. Ligabue, *Cardiac MRI: technical basis.* Radiol Med, 2020. **125**(11): p. 1040-1055.
27. Bauer, W.R., *[Cardiac MRI today].* Dtsch Med Wochenschr, 2021. **146**(5): p. 344-350.
28. Universitätsklinikum Ulm Innere Medizin II. *Kontraindikationen für ein MR-Untersuchung.* 2023; Available from: <https://www.uniklinik-ulm.de/innere-medizin-ii/forschungsschwerpunkte/bildgebung-mrt/kontraindikationen-fuer-eine-mr-untersuchung.html> (letzter Zugriff 01.07.2023).
29. Shah, S.N. and S.S. Huang, *Hybrid PET/MR imaging: physics and technical considerations.* Abdom Imaging, 2015. **40**(6): p. 1358-65.
30. Mayr, A., G. Reiter, and D. Beitzke, *[Cardiac magnetic resonance imaging : Trends and developments].* Radiologe, 2020. **60**(12): p. 1142-1152.
31. Hunold, P., K.F. Kreitner, and J. Barkhausen, *["Dead or alive?": how and why myocardial viability imaging by cardiac MRI works].* Rofo, 2007. **179**(10): p. 1016-24.
32. Ferda, J., M. Hromadka, and J. Baxa, *Imaging of the myocardium using (18)F-FDG-PET/MRI.* Eur J Radiol, 2016. **85**(10): p. 1900-1908.
33. Chen, W. and J. Jeudy, *Assessment of Myocarditis: Cardiac MR, PET/CT, or PET/MR?* Curr Cardiol Rep, 2019. **21**(8): p. 76.
34. Radunski, U.K., et al., *CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging.* JACC Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(7): p. 667-75.
35. Messroghli, D.R., et al., *Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI).* J Cardiovasc Magn Reson, 2017. **19**(1): p. 75.

36. Besler, C., G. Schuler, and P. Lurz, *[Myocarditis in the differential diagnosis of cardiomyopathies. Endomyocardial biopsy or MRI?]*. Herz, 2015. **40**(4): p. 607-15.
37. Ferreira, V.M. and S.K. Piechnik, *CMR Parametric Mapping as a Tool for Myocardial Tissue Characterization*. Korean Circ J, 2020. **50**(8): p. 658-676.
38. Kim, P.K., et al., *Myocardial T1 and T2 Mapping: Techniques and Clinical Applications*. Korean J Radiol, 2017. **18**(1): p. 113-131.
39. Kusano, K.F. and K. Satomi, *Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis*. Heart, 2016. **102**(3): p. 184-90.
40. Blankstein, R. and A.H. Waller, *Evaluation of Known or Suspected Cardiac Sarcoidosis*. Circ Cardiovasc Imaging, 2016. **9**(3): p. e000867.
41. Birnie, D.H., et al., *Cardiac Sarcoidosis*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(4): p. 411-21.
42. Chareonthaitawee, P. and M. Gutberlet, *Clinical Utilization of Multimodality Imaging for Myocarditis and Cardiac Sarcoidosis*. Circ Cardiovasc Imaging, 2023. **16**(1): p. e014091.
43. Cheng, C.Y., et al., *Myocarditis in systemic immune-mediated diseases: Prevalence, characteristics and prognosis. A systematic review*. Autoimmun Rev, 2022. **21**(4): p. 103037.
44. Nakamori, S., et al., *Multiparametric Mapping Approach for Detection of Cardiac Involvement in Systemic Sarcoidosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2020. **13**(9): p. 2058-2060.
45. Greulich, S., et al., *CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(4): p. 501-11.
46. Flamee, L., et al., *Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in patients with biopsy-proven systemic sarcoidosis*. Eur Radiol, 2020. **30**(7): p. 3702-3710.
47. Greulich, S., et al., *Comprehensive Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment in Patients With Sarcoidosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction*. Circ Cardiovasc Imaging, 2016. **9**(11).
48. Puntmann, V.O., et al., *T1 and T2 Mapping in Recognition of Early Cardiac Involvement in Systemic Sarcoidosis*. Radiology, 2017. **285**(1): p. 63-72.
49. Nensa, F., et al., *Hybrid cardiac imaging using PET/MRI: a joint position statement by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM)*. Eur Radiol, 2018. **28**(10): p. 4086-4101.
50. Rischpler, C., et al., *PET/MRI of the heart*. Semin Nucl Med, 2015. **45**(3): p. 234-47.
51. Keijsers, R.G.M. and J.C. Grutters, *In Which Patients with Sarcoidosis Is FDG PET/CT Indicated?* J Clin Med, 2020. **9**(3).
52. Tawakol, A., et al., *Advances in cardiac PET/MR imaging: Facilitating cutting-edge structural and biological phenotyping of the cardiovascular system*. J Nucl Cardiol, 2021. **28**(5): p. 2026-2029.
53. Rischpler, C., et al., *Cardiac PET/MRI-an update*. Eur J Hybrid Imaging, 2019. **3**(1): p. 2.

54. Quick, H.H., *Integrated PET/MR*. J Magn Reson Imaging, 2014. **39**(2): p. 243-58.
55. Krumm, P., et al., *Clinical use of cardiac PET/MRI: current state-of-the-art and potential future applications*. Jpn J Radiol, 2018. **36**(5): p. 313-323.
56. Scholtens, A.M., et al., *Additional Heparin Preadministration Improves Cardiac Glucose Metabolism Suppression over Low-Carbohydrate Diet Alone in (1)(8)F-FDG PET Imaging*. J Nucl Med, 2016. **57**(4): p. 568-73.
57. Hyafil, F., F. Rouzet, and D. Le Guludec, *Imaging cardiac sarcoidosis with FDG-PET: Take a look at the right side!* J Nucl Cardiol, 2020. **27**(6): p. 2144-2148.
58. Akaike, G., et al., *PET/CT in the Diagnosis and Workup of Sarcoidosis: Focus on Atypical Manifestations*. Radiographics, 2018. **38**(5): p. 1536-1549.
59. Sobic-Saranovic, D., V. Artiko, and V. Obradovic, *FDG PET imaging in sarcoidosis*. Semin Nucl Med, 2013. **43**(6): p. 404-11.
60. Slart, R., et al., *A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology*. J Nucl Cardiol, 2018. **25**(1): p. 298-319.
61. Youssef, G., et al., *The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience*. J Nucl Med, 2012. **53**(2): p. 241-8.
62. Bergquist, P.J., et al., *Cardiac Applications of PET-MR*. Curr Cardiol Rep, 2017. **19**(5): p. 42.
63. Delso, G., E. Ter Voert, and P. Veit-Haibach, *How does PET/MR work? Basic physics for physicians*. Abdom Imaging, 2015. **40**(6): p. 1352-7.
64. Catana, C., *Principles of Simultaneous PET/MR Imaging*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2017. **25**(2): p. 231-243.
65. Sarkoidose-Netzwerk e. V. *Sarkoidose-Netzwerk*. 2022; Available from: <https://sarkoidose-netzwerk.de/verein-sarkoidose-netzwerk-ev/> (letzter Zugriff 02.11.2022).
66. Reiser, M., F.-P. Kuhn, and J. Debus, *Duale Reihe Radiologie*. 4 ed. 2017, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 92-96.
67. Kramer, C.M., et al., *Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update*. J Cardiovasc Magn Reson, 2013. **15**: p. 91.
68. Martinez-Moller, A., et al., *Tissue classification as a potential approach for attenuation correction in whole-body PET/MRI: evaluation with PET/CT data*. J Nucl Med, 2009. **50**(4): p. 520-6.
69. Dweck, M.R., et al., *Hybrid Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography With Fluorodeoxyglucose to Diagnose Active Cardiac Sarcoidosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(1): p. 94-107.
70. Krumm, P., et al., *[Hybrid PET/MRI for inflammatory cardiomyopathy]*. Radiologie (Heidelb), 2022. **62**(11): p. 954-959.
71. Cerqueira, M.D., et al., *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the*

- Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Int J Cardiovasc Imaging, 2002. 18(1): p. 539-42.*
72. Prasse, A., *The Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. Dtsch Arztebl Int, 2016. 113(33-34): p. 565-74.*
 73. Ribeiro Neto, M.L., et al., *Update in Cardiac Sarcoidosis. Ann Am Thorac Soc, 2019. 16(11): p. 1341-1350.*
 74. Ishimaru, S., et al., *Focal uptake on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. Eur Heart J, 2005. 26(15): p. 1538-43.*
 75. Flores, R.J., et al., *The prognostic value of quantitating and localizing F-18 FDG uptake in cardiac sarcoidosis. J Nucl Cardiol, 2020. 27(6): p. 2003-2010.*
 76. Coulden, R.A., et al., *Utility of FDG PET and Cardiac MRI in Diagnosis and Monitoring of Immunosuppressive Treatment in Cardiac Sarcoidosis. Radiol Cardiothorac Imaging, 2020. 2(4): p. e190140.*
 77. Ahmadian, A., et al., *The response of FDG uptake to immunosuppressive treatment on FDG PET/CT imaging for cardiac sarcoidosis. J Nucl Cardiol, 2017. 24(2): p. 413-424.*
 78. Gerke, A.K., *Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. Front Immunol, 2020. 11: p. 545413.*
 79. Schimmelpennink, M.C., et al., *Efficacy and safety of infliximab biosimilar Inflectra((R)) in severe sarcoidosis. Respir Med, 2018. 138S: p. S7-S13.*
 80. Nose, H., et al., *The physiological uptake pattern of (18)F-FDG in the left ventricular myocardium of patients without heart disease. J Med Invest, 2014. 61(1-2): p. 53-8.*
 81. Singh, V. and S. Dorbala, *Normal Variants and Pitfalls in Cardiac PET/CT. Semin Nucl Med, 2021. 51(5): p. 441-457.*
 82. Tadic, M., et al., *The role of cardiac magnetic resonance in diagnosis of cardiac sarcoidosis. Heart Fail Rev, 2021. 26(3): p. 653-660.*

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Innere Medizin Abteilung Kardiologie und Angiologie der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Simon Greulich durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Simon Greulich.

Die Sammlung der Daten erfolgte durch mich.

Die Auswertung der CMR/FDG-PET erfolgte durch Prof. Dr. Patrick Krumm, Prof. Dr. Simon Greulich und zum Teil auch durch Prof. Dr. Dipl.-Math. Sergios Gatidis.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Prof. Dr. Patrick Krumm.

Die Tabellen aus dem Ergebnisteil wurden aus der Publikation übersetzt und übernommen.

Die Abbildungen 7 und 8 wurden ebenfalls aus der Publikation übernommen.

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

Tübingen, den 15.02.2024

Katharina Mezger

8. Veröffentlichungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Disputation wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht.

Greulich S, Gatidis S, Gräni C, et al. Hybrid Cardiac Magnetic Resonance/Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Differentiate Active From Chronic Cardiac Sarcoidosis [published online ahead of print, 2021 Oct 7]. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021; S1936-878X(21)00685-9. doi:10.1016/j.jcmg.2021.08.018