

Aus der Franz-Volhard-Klinik
Campus Berlin Buch
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kardiale Mitbeteiligung bei Patienten mit
Systemischem Lupus Erythematoses mittels
kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Frau Natalie Siegle

aus Tscheljabinsk

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Dietz

2. Prof. Dr. B. Maisch

3. M.D., F.E.S.C. M. Friedreich

Datum der Promotion: 22.06.2007

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Magnetresonanztomographie (MRT).....	5
1.1.1 Allgemeine Anmerkungen zur MRT	5
1.1.2 Besonderheiten der kardiovaskulären MRT.....	7
1.1.3 Extrazelluläres Kontrastmittel bei MRT.....	8
1.1.4 Einsatz des Kontrastmittels bei der kardiovaskulären MRT.....	10
1.2 Systemischer Lupus Erythematoses (SLE).....	11
1.2.1 Definition, Epidemiologie und Aktivität der Krankheit.....	11
1.2.2 Kardiale Manifestation bei SLE.....	14
1.2.3 Myokarditis bei SLE.....	14
1.2.4 Myokarditis und kardiovaskuläre MRT.....	16
2 Fragestellungen der Studie	18
3 Methoden	19
3.1 Patienten.....	19
3.2 Kardiovaskuläre MRT.....	21
3.2.1 Allgemeiner Ablauf der MR-Untersuchung.....	21
3.2.2 Technische Angaben zu den Sequenzen.....	21
3.2.3 Praktisches Vorgehen bei der Schichtenführung.....	23
3.2.4 Auswertung der MRT-Bilder.....	27
3.2.4.1 Linksventrikuläre Funktion	27
3.2.4.2 Signalanalyse.....	29
3.2.4.2.1 T2-gewichtete Sequenz.....	29
3.2.4.2.2 Kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete Sequenz.....	30
3.2.4.2.3 Kontrastmittelverstärkte IR-GE-Sequenz.....	31
3.3 Statistik	31

4 Ergebnisse	33
4.1 Patienten.....	33
4.2 Ergebnisse der Analyse der kardiovaskulären MRT.....	35
4.2.1 Cine-Gradientenecho-Sequenz. Vergleich der linksventrikulären Funktion bei verschivverschiedenen Krankheitsstadien.....	35
4.2.2 Gewebeanalyse.....	36
4.2.2.1 T2-gewichtete Triple-IR-Sequenz (STIR).....	36
4.2.2.1.1 Myokardiales Signalverhalten bei verschiedenen Krankheitsstadien.....	36
4.2.2.1.2 Perikarderguss.....	37
4.2.2.2 Ergebnisse der T1-gewichteten Spin-Echo-Sequenz. Kontrastmittelverhalten.....	38
4.2.2.2.1 Signalveränderungen bei Patienten gegenüber Probanden.....	38
4.2.2.2.2 Signalveränderungen bei verschiedenen Krankheitsstadien.....	40
4.2.2.3 Myokardiales Signalverhalten in kontrastmittelverstärkten IR-GE-Sequenzen. Ergebnisse der Kontrolluntersuchung von 2005.....	41
4.2.3 Interobservervariabilität	42
4.3 Cardiac-Score und Ergebnisse der kardiovaskulären MRT.....	43
4.4 Darstellung von Verlaufsuntersuchungen bei einzelnen Patienten.....	45
4.4.1 Fall 1(Patientin S.A.).....	45
4.4.2 Fall 2 (Patientin A.S.).....	47
5 Diskussion	49
5.1 Problematik der klinischen Diagnosestellung einer Myokarditis bei SLE.....	49
5.2 Diagnostisches Verfahren bei einer Myokarditis und der Stellenwert der kardiovaskulären MRT.....	50
5.3 Kardiale Manifestation bei SLE in Abhängigkeit von der Aktivität.....	53
5.4 Diskussion der Studienkonzeption.....	54
5.5 Schlussfolgerung und weitere Ausblicke.....	56
6 Zusammenfassung	57
7 Liste der Abkürzungen	59
8 Literaturangaben	60

6 Zusammenfassung

Systemischer Lupus erythematoses (SLE) ist eine chronisch-entzündliche, schubweise verlaufende Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen, die vorwiegend junge Frauen betrifft. Kardiovaskuläre Komplikationen beeinflussen zunehmend die Morbidität und Mortalität des SLE.

Ein entzündlicher myokardialer Prozess wird aufgrund der begrenzten diagnostischen Möglichkeiten unterschätzt. In der bislang wissenschaftlich untersuchten Häufigkeit besteht ein großes Missverhältnis zwischen der Prävalenz der klinisch diagnostizierten Myokarditiden (bei ca. 8 %) und den Autopsieberichten (ca. 30-75%).

Mit dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob mittels kardiovaskulärer MRT (CMR), die sich zunehmend als eine verlässliche diagnostische Methode bei den Myokarditiden etabliert, eine myokardiale Beteiligung bei SLE-Patienten in Bezug auf die Aktivität der Erkrankung dargestellt werden kann.

Hierfür wurden letztlich 21 Patienten (19 weiblich, 2 männlich) im Alter von 18 bis 60 Jahren (35±10 Jahre) mit SLE-Diagnose entsprechend den *American Rheumatism Association Criteria* einbezogen. Sie wurden mit der CMR untersucht und im weiteren der Verlauf kontrolliert. Der gesamte praktische Ablauf und die verwendeten Sequenzen der multimodalen CMR-Untersuchung gehörten bei dieser Fragestellung zum Routinesetting der Arbeitsgruppe. Das CMR-Protokoll bestand aus einer Cine-GE-Sequenz, die zur Beurteilung der globalen Ejektionsfraktion und regionaler Wandbewegungsstörungen diente. Die myokardiale Gewebetextur wurde analysiert. Die Quantifizierung erfolgte erstens mittels einer T2-gewichteten Triple-IR-Sequenz (STIR) zur Bestimmung der globalen relativen T2-Ratio und zweitens mittels einer kontrastmittelverstärkten T1-gewichteten SE-Sequenz zur Darstellung des globalen relativen Enhancements. Im späteren Verlauf wurde bei 9 Patienten ergänzend das late Hyperenhancement mit Hilfe einer kontrastmittelverstärkten IR-GE-Sequenz dargestellt. Diese Methode stand am Anfang der Studie noch nicht zur Verfügung. Bezüglich der Krankheitsaktivität, die entsprechend dem *European Consensus Lupus Activity Measurement* (ECLAM)-Index evaluiert wurde, hatten 9 Patienten einen akuten SLE (ECLAM ≥ 5) und 12 Patienten zeigten einen stabilen Verlauf (ECLAM < 5) der Erkrankung. Die Ergebnisse der Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien wurden untereinander und mit einer gesunden Kontrollgruppe von 10 Probanden (9 weiblich, 1 männlich) im Alter von 19 bis 46 Jahren

(30±11 Jahre) verglichen. Die klinische kardiale Symptomatik wurde mit Hilfe eines klinischen Cardiac-Scores evaluiert.

Der Vergleich der Ejektionsfraktion zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,3$), die Mittelwerte aller Gruppen lagen im Normbereich ($SLE_{\text{nicht-aktiv}}$ 68,4%±7,5; SLE_{aktiv} 64%±10,2; *Probanden* 69%±5,2). Drei Patienten (14,3%) in aktivem Stadium des SLE hatten regionale Hypokinesie. Bei 5 Patienten - alle mit aktivem SLE - wurde ein Perikarderguss diagnostiziert. Damit zeigte sich eine Korrelation zwischen Perikarderguss und SLE-Aktivität. Beim Vergleich der T2-Ratio (Mittelwerte: SLE_{aktiv} 2,12±0,18; $SLE_{\text{nicht-aktiv}}$ 1,84±0,28; *Probanden* 1,70±0,25) zeigten sich signifikante Unterschiede sowohl zwischen Patienten mit einem aktiven SLE und *Probanden* ($p=0,002$) als auch zwischen beiden Patientengruppen ($p=0,017$). Dagegen fand sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,254$) zwischen Patienten mit stabilem SLE und der gesunden Kontrollgruppe. Die Werte des relativen Enhancements (Mittelwerte: SLE_{aktiv} 4,9±2,0; $SLE_{\text{nicht-aktiv}}$ 2,9±1,2; *Probanden* 2,0±0,9) lagen bei Patienten mit einem aktiven SLE sowohl gegenüber *Probanden* ($p=0,001$) als auch gegenüber Patienten mit stabilem Verlauf des SLE ($p=0,018$) signifikant höher. Nicht signifikant sind dagegen die Unterschiede ($p=0,069$) zwischen den Patienten mit stabilem SLE und der gesunden Kontrollgruppe. Bei vier Patienten mit fraglicher klinischer Mitbeteiligung und akutem SLE zeigten sich die höchsten Werte des relativen Enhancements zwischen 5,3 und 7,0 (Norm <4). Bei der Analyse der kontrastmittelverstärkten IR-GE-Sequenzen wurde in einem späteren Stadium der Untersuchung bei drei Patienten (33,3%) ein fokales late Hyperenhancement (LHE) dargestellt.

Diese Arbeit hat gezeigt, dass sich durch eine multimodale CMR-Untersuchung als nicht-invasive diagnostische Methode myokardiale Veränderungen bei Lupuspatienten nachweisen lassen. Eine perimyokardiale Mitbeteiligung zeigt sich bei Patienten mit aktivem SLE bei noch erhaltener linksventrikulärer Funktion häufiger als bei Patienten mit stabilem SLE.

7 Liste der Abkürzungen

ARC	American College of Rheumatology
AK	Antikörper
ANA	antinukleare Autoantikörper
Anti-ds-DNA-AK	Antikörper gegen Doppelstrang-DNA
Anti-Sm	Antikörper gegen ribonukläres Protein
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatinin-Kinase
CMR	kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
EDV	endsystolisches Volumen
ESV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
engl.	englisch
EMB	endomyokardiale Biopsie
Gd-DTPA	Gadolinium-Diäthylentriaminpentaessigsäure
GE	Gradienten-Echo
IR	Inversion Recovery
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
LHE	Late Hyperenhancement
MD	Median
MRT	Magnetresonanztomographie
SD	Standardabweichung
SE	Spinecho
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SPECT	Single- Photon- Emissions- Computertomographie
SV	Schlagvolumen
UAW	unerwünschte Nebenwirkungen
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit

Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Themas für diese Dissertation bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. R. Dietz.

Mein besonderer und herzlicher Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. J. Jeanette Schulz-Menger für ihr Engagement, ihre Kompetenz und ausgesprochene Hilfsbereitschaft über die Jahre hinweg.

Bei Herrn Prof. Dr. M. Friedrich und Herrn Dr. D. Messroghli, den MTAs, insbesondere Frau K. Kretschel und Frau. E. Polzin, der Studienassistentin Melanie Bochmann und allen anderen Mitgliedern der AG „cardiac MR“ möchte ich mich für ihre Unterstützung bedanken.

Ich danke Frau Prof. E. Gromnica-Ihle und Herrn Dr. A. Natusch - Rheumatologische Klinik Berlin-Buch - für eine gute Zusammenarbeit und Beratung.

Bei meinen Eltern, meinem Mann und Lisa und Peter von Rönne möchte ich mich für den stets wertvollen Rückhalt und ihre Unterstützung bedanken.

Lebenslauf:

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Erklärung

„Ich, Natalie Siegle, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Kardiale Mitbeteiligung bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematoses mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 10.05.2007

Natalie Siegle