

3 Methoden

3.1 Patienten

Bei dieser Studie handelt sich um eine retrospektive Auswertung einer konsekutiv angelegten Datenbank.

Es wurden 34 Patienten, die zwischen Mai 1999 und Januar 2002 von der Rheumatologischen Klinik Berlin-Buch in die Franz-Volhard-Klinik Berlin-Buch zur kardiovaskulären Magnetresonanztomographie überwiesen wurden, für die vorliegende Studie in einem ersten Schritt ausgewählt (Tab 3.1). Deren Befunde wurden einer eingehenden Prüfung unterzogen.

Tab. 3.1 Patientendaten

Anzahl der Patienten	34
Alter [Jahre]	17-70 [Mittelwert 37]
Geschlecht [weiblich/männlich]	29/5 [85%/ 15%]

Die klinische Einschätzung des systemischen Lupus erythematoses erfolgte nach prospektiv erhobenen Kriterien entsprechend den *American Rheumatism Association Criteria* (30). Dazu wurde ein erfahrener Rheumatologe (AN) hinzugezogen. Sechs der Patienten wiesen nur ein lupusähnliches Krankheitsbild auf und wurden deshalb ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren akute Virusmyokarditis oder eine koinzidente koronare Herzerkrankung. Insgesamt konnten 21 Patienten (19 weiblich, 2 männlich) im Alter von 18 bis 60 Jahren (35 ± 10 Jahre) mit gesichertem SLE in die Studie aufgenommen werden.

Die Krankheitsaktivität des SLE wurde entsprechend dem ECLAM-Index (1-10 Punkte, mean 5, siehe S.10) für den Zeitpunkt jeder MR-Untersuchung bestimmt. Es wurde festgelegt, dass SLE bei Patienten mit ≥ 5 Punkten als akut gilt, während weniger als fünf Punkte als nicht aktiv bewertet wurde. Darüber hinaus wurden krankheitsspezifische und mit der Aktivität des SLE zusammenhängende Laborparameter wie BSG, Komplementsfaktoren (C3 und C4), ANA-Titer und Autoantikörper gegen ds-DNA (nach ELISA-Methode und Immunfluoreszenztest mit Crithidia) jeweils einzeln berücksichtigt.

Zur Evaluierung der kardialen Beschwerden wurde ein klinischer Cardiac-Score (21) angewandt, in den die subjektive kardiale Symptomatik der Patienten, der klinische Grad bei bestehender Herzinsuffizienz nach NYHA-Stadien der *New York Heart Association* und die Quantifizierung der Beschwerden nach der Klassifikation der *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) eingingen. Andere Kriterien waren das Vorhandensein eines Perikardergusses, EKG-Veränderungen und ein möglicher Anstieg der kardialen Marker.

Für jedes Kriterium wurde maximal ein Punkt vergeben. Diese wurden summiert. Bei Patienten mit nur einem Punkt ist eine kardiale Mitbeteiligung fraglich. Patienten, welche mehr als einen Punkt zugeteilt bekamen, wurden als kardial positiv definiert.

Eine spätere Verlaufskontrolle erfolgte bei jenen Patienten, deren erste MRT-Untersuchung einen pathologischen Befund zeigte oder die trotz aller negativen diagnostischen Befunde über kardiale Beschwerden klagten. Insgesamt wurden 45 Untersuchungen durchgeführt.

Zehn gesunde Probanden (9 weiblich, 1 männlich) im Alter von 19 bis 46 Jahren (30 ± 11 Jahre), die als Kontrollgruppe dienten, wurden der gleichen MRT-Untersuchung unterzogen.

Das anfängliche MRT-Protokoll wurde im Verlauf der Studie durch die zusätzliche Anwendung einer kontrastmittelverstärkten GE-IR-Sequenz zur Darstellung des „late Hyperenhancements“ ergänzt, welche am Anfang der Studie nicht zur Verfügung stand. Dieses Verfahren konnte bei neun Patienten dieser Studie ergänzend durchgeführt werden. Die Untersuchungen erfolgten von September bis Oktober 2005, ca. drei bis fünf Jahre nach der jeweils ersten CMR. Die zwischenzeitliche Betreuung erfolgte in der Rheumaklinik Berlin-Buch.

3.2 Kardiovaskuläre MRT

3.2.1 Allgemeiner Ablauf der MR-Untersuchung

Die Patienten wurden ausführlich über den Ablauf der MR-Untersuchung, Kontrastmittelapplikation und deren Nebenwirkungen aufgeklärt. Bei der Anamnese wurden Patientendaten, Gewicht und Körpergröße erhoben und nach eventuellen metallischen Implantaten, vorausgegangenen Operationen und bekannten Allergien befragt.

Für die MR-Untersuchung wurden die Patienten entsprechend dem Routineuntersuchungsprotokoll in Rückenlage positioniert. Zur nicht-invasiven Blutdruckmessung diente ein automatisches Blutdruckmessgerät. Ein EKG mit drei Brustwandableitungen mittels MR-tauglicher EKG-Elektroden wurde zur Überwachung des Patienten und Triggerung des HF-Impulsignales angebracht. Zur Kontrolle der Kommandos zum Atemanhalten wurde ein Atemgurt über der Taille des Patienten angelegt. Die Patienten erhielten Schallschutzkopfhörer und einen Alarmball.

Das Kontrastmittel Magnevist® (Schering, Germany) wird mit einer meist antecubital platzierten Venenverweilkanüle verabreicht. Die Steuerung der Applikation erfolgt mit MR-Power-Injektionssystem (Medrad), das eine präzise Verabreichung des Kontrastmittelbolus mit einer Flussrate von 1,5 ml/s erlaubt.

Der gesamte praktische Ablauf der MR-Untersuchung, die verwendeten Sequenzen (Kap. 3.2.2) und das Protokoll der Schichtenführung (Kap. 3.2.3) waren fester Bestandteil des Routinesettings der kardiovaskulären MRT-Arbeitsgruppe an der Franz-Volhard-Klinik Berlin-Buch. Die vorliegende Studie ist Teil dieser Forschung.

3.2.2 Technische Angaben zu den Sequenzen

Die Untersuchungen erfolgten am Magnetresonanz-Gerät 1.5T Cvi, GE Medical Systems. Es wurden zwei Arten von Spulen eingesetzt: Volumenspule (engl. body coil) und eine Oberflächenspule (cardiac coil).

Technische Angaben zu den einzelnen Sequenzen sind in der Tabelle 3.3 aufgeführt.

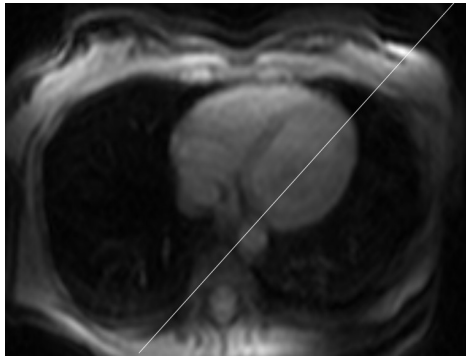
Tab. 3.2 Technische Angaben zu den Sequenzen

	Steady State Free Precession (SSFP)	Short TI Inversion Recovery Sequence (STIR)	T1-gewichtete breathhold TE	T1-gewichtete Fast-Spin-Echo (T1 FSE)	Inversion-Recovery Gradienten-Echo
	Retrospektives EKG-Gating	Prospektive EKG-Triggerung	Prospektive EKG-Triggerung	Prospektive EKG-Triggerung	Prospektive EKG-Triggerung
	Atemanhalte	Atemanhalte	Atemanhalte	freie Atmung	Atemanhalte
Sequenztyp	Cine-Gradienten-Echo	T2-gewichtete Triple-Inversion-Recovery	T1-gewichtete Double-Inversion-Recovery	Spinecho	Inversion-Recovery Gradienten-Echo
Spule/engl.coil	Cardiac, four element	Body	Body	Body	Cardiac
TE [ms]	13	64	20	14	1.4
TR [ms]	25	2xRR			5.5
TI [ms]	--	140	--	--	180-240
Matrix [Pixeln]	256x128	256x256	256x256	512x256	256x192
FOV [cm]		34-38	38	42	
SD [mm]	8 resp. 10	20	20	8	8
SZ		3	3	4	8-9
Diagnostische Anwendung	LV-Funktion: Volumina, Ejektionfraktion, Kinetiktörungen	Perikarderguss Myok. Wassergehalt (T2-Ratio)	Schichten identisch zur STIR Kontrolle der anatomischen Strukturen (Skelettmuskel)	globales relatives Enhancement	Late Hyperenhancement

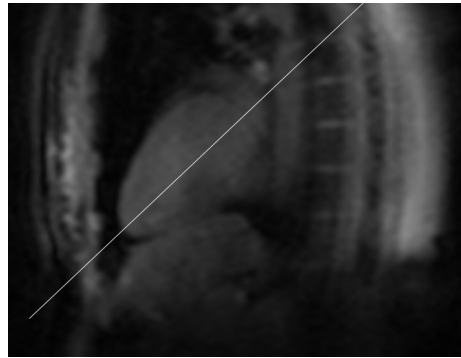
TE-Time to Echo, **TR**-Time to Repetition, **TI** –Inversion Time, **FOV** -field of view, **SD**-Schichtdicke, **SZ**-Schichtenanzahl

3.2.3 Praktisches Vorgehen bei der Schichtenführung

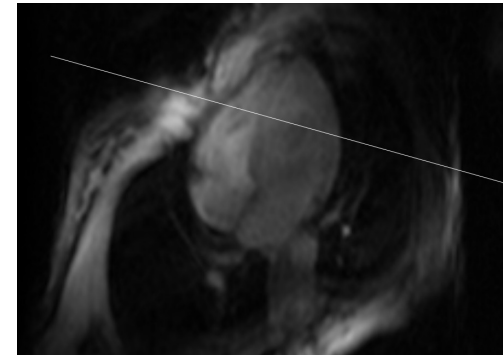
I. Real time (Übersichtsscan) – Am Beginn jeder Untersuchung wird der Thorax in transversaler, axiler und koronarer Ebene zur Erkennung der Herzhauptachse und der Anatomie des Thorax, der großen thorakalen Gefäße und des Herzens dargestellt.



A. Mit Hilfe der transversalen Schnitte wird die Schichtebene **B** geplant, indem man eine Achse entlang des linken Ventrikels platziert.

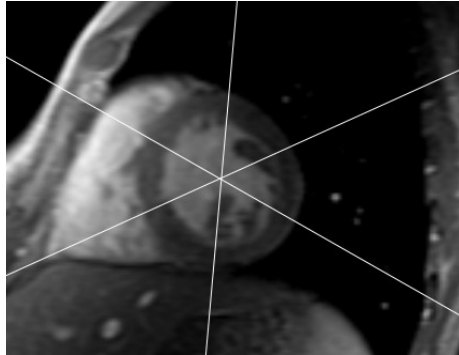


B. Aus dem entstehendem Bild wird die Schichtebene **C** geplant, indem der linke Ventrikel in seiner max. Ausdehnung erfasst wird.

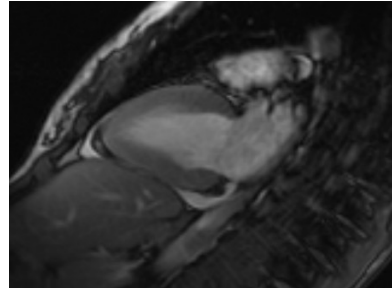


C. In dieser Eben wird eine Achse senkrecht zum Septum interventriculare gelegt. Es entsteht ein medialer kurzer Achsenschnitt, der als Grundlage für weitere Sequenzen dient.

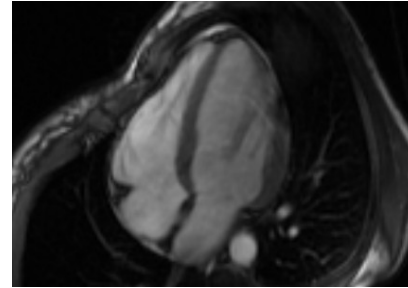
II. SSFP.



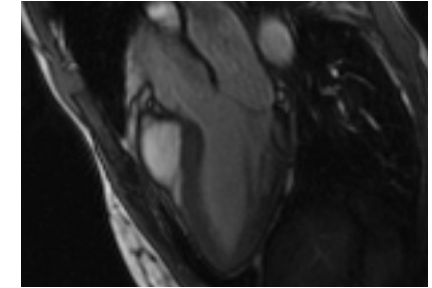
Im medialen kurzen Achsenschnitt werden drei Achsen im 60° -Winkel in die Diastole gelegt.



A. Zweikammerblick

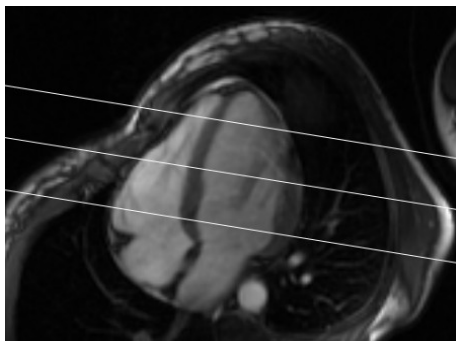


B. Vierkammerblick

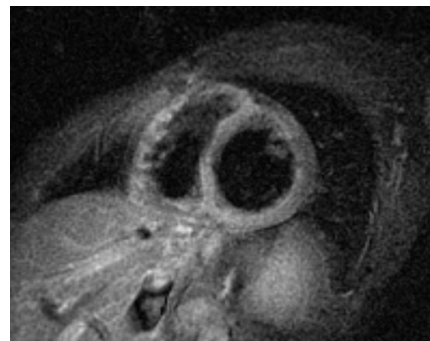


C. Dreikammerblick

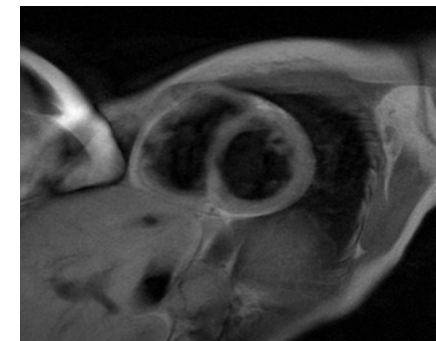
III. STIR/ T1-SE



Im Vierkammerblick werden apikale, mediale und basale Kurzschnittschichten senkrecht zum Septum interventriculare gelegt.

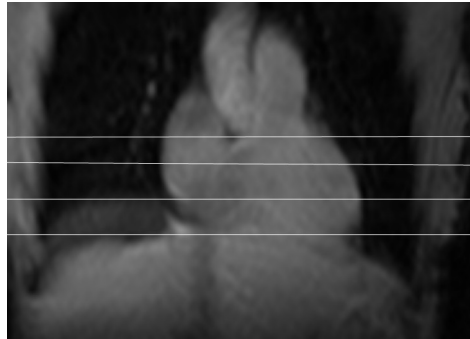


A. Beispiel für eine mediale Kurzschnittschicht.

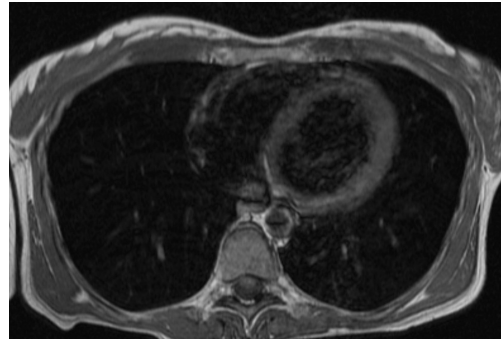


B. Es erfolgt eine identische Schichtenführung mit T1-SE-Sequenz, um den anatomischen Verlauf des Skelettmuskels zu überprüfen.

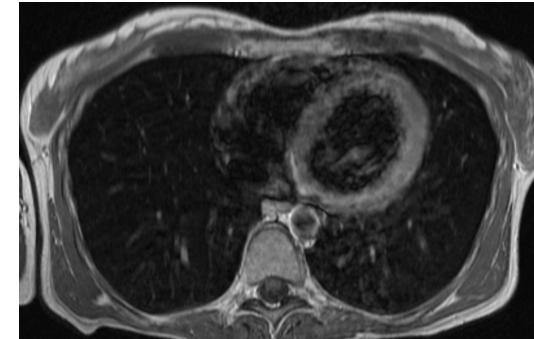
IV. T1 FSE native und kontrastmittelverstärkte Aufnahmen.



Positionierung der vier axialen Achsen in der Koronarebene. Als Ergebnis werden vier axiale Schichten des Herzen dargestellt.

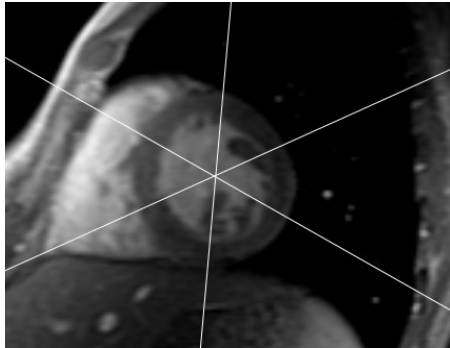


A. Beispiel für eine mittlere Schicht vor der KM-Applikation.

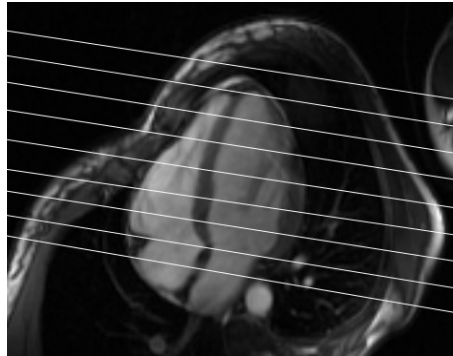


B. Nach der Bolusapplikation von Gd-DTPA [0,1 mmol/kg KG] werden exakt identische Schichten dargestellt. Die Messung des Signals erfolgt wenige Sekunden nach der Kontrastmittelapplikation.

V. IR-GE mit Kontrastmittel-Applikation - Nach einer neuen Bolusapplikation von GD-DTPA [0,1mmol/kg KG]. Die Messung erfolgt nach zehn Minuten.



In dem kurzen Achsenschnitt werden drei Achsen im 60°-Winkel in der Diastole gelegt. Es entstehen drei lange Achsen des Herzens.



Im Vierkammerblick wird das Kurzachsenpaket mit acht bis zehn Schnitten von basal nach apikal angelegt.

3.2.4 Auswertung der MRT-Bilder

Die Auswertung aller Sequenzen erfolgte geblendet durch zwei unabhängige Untersucher.

3.2.4.1 Linksventrikuläre Funktion

Die Videoschleife des gesamten Herzzyklus mit dem Vierkammerblick und dem Zweikammerblick der Cine-GE-Sequenz wurde zuerst zur Einschätzung der globalen linksventrikulären Pumpfunktion und zur Erkennung der Kinetikstörungen betrachtet. Die bestehenden Kinetikstörungen wurden nach der visuellen subjektiven Beurteilung und bezüglich der Lokalisation und Ausdehnung dokumentiert.

Der nächste Schritt in der Bildanalyse diente zum Errechnen der Volumina des linken Ventrikels und der biplanaren Ejektionsfraktion [%] anhand der modifizierten Simpson-Regel. Hierzu wurden in den beiden Längsachsen sowohl in der Enddiastole (das erste Bild nach der R-Zacke des EKG) als auch in der Endsystole (das Bild mit der kleinsten linksventrikulären Fläche) die endokardialen Konturen unter Ausschluss der Papillarmuskeln eingezeichnet und die Längsachse des linken Ventrikels gemessen (siehe Abb.3.1). Die eingezeichneten epikardialen Konturen in der Enddiastole der beiden Längsachsenblicke wurden zur Berechnung der Herzmuskelmasse herangezogen.

Das linksventrikuläre enddiastolische ($LVEDV$) und das endsystolische Volumen ($LVESV$) wurden durch die sich aus den endokardialen Konturen ergebende Fläche kalkuliert und wie folgt berechnet:

$$V = (8 \times A^2) / (3 \times L) \quad V\text{-Volumen}, A\text{-Area(Fläche)}, L\text{-Length(Länge)}$$

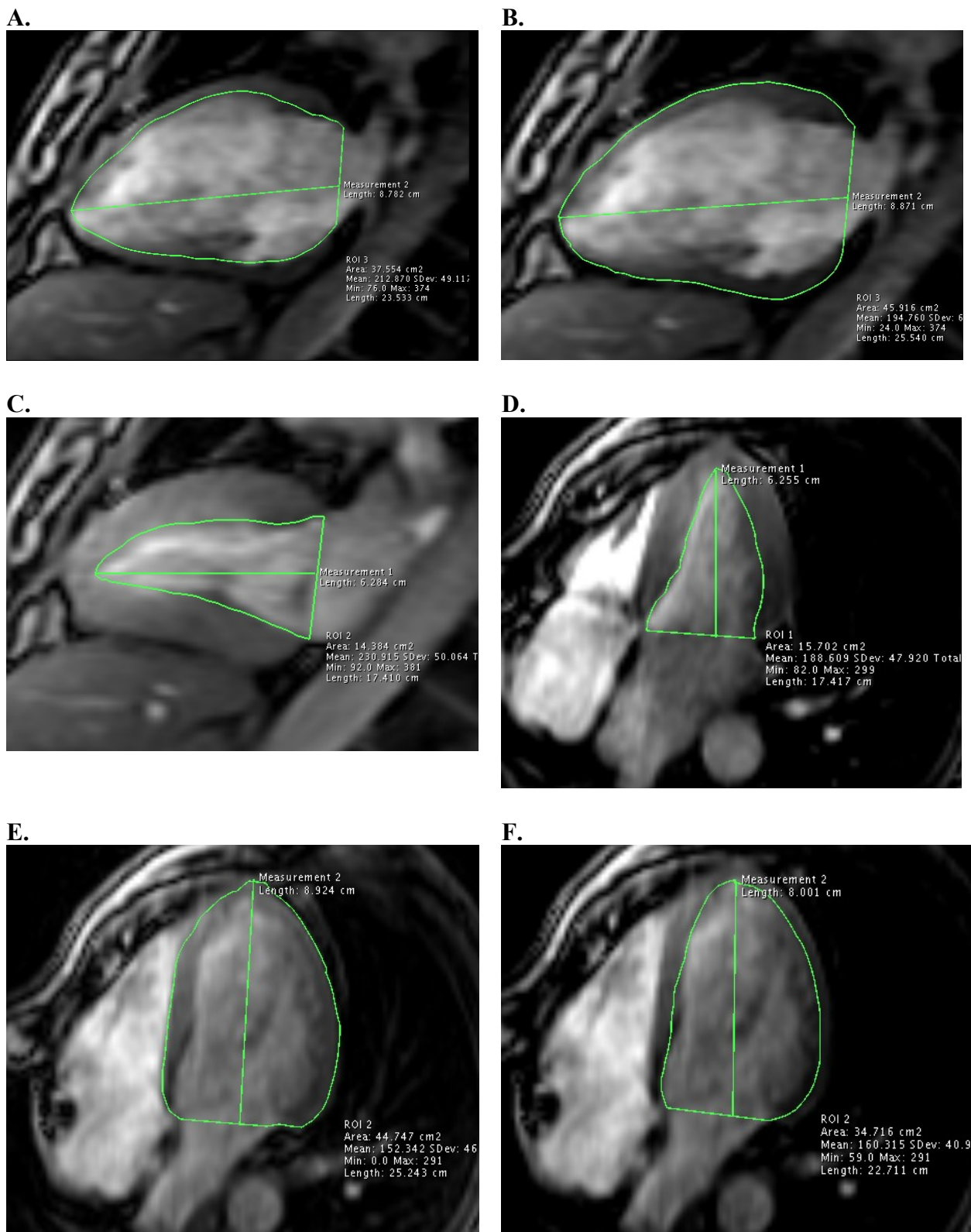
Das Schlagvolumen (SV) wurde dann berechnet als $SV = LVEDV - LVESV$

und die Ejektionsfraktion (EF) als $EF = \frac{SV}{LVEDV} \times 100\%$.

Für die Berechnung von EF *biplan* gilt folgende Formel:

$$EF_{\text{biplan}} = \frac{EF_{\text{Zweikammerblick}} + EF_{\text{Vierkammerblick}}}{2}$$

Abb. 3.1 Zweikammerblick (A, B, C) und Vierkammerblick (D, E, F) mit den eingezeichneten endokardialen Konturen in der Enddiastole (A, F) wie Endsystole (C, D) und epikardialen Konturen in der Enddiastole (B, E).



3.2.4.2 Signalanalyse

3.2.4.2.1 T2-gewichtete Sequenz

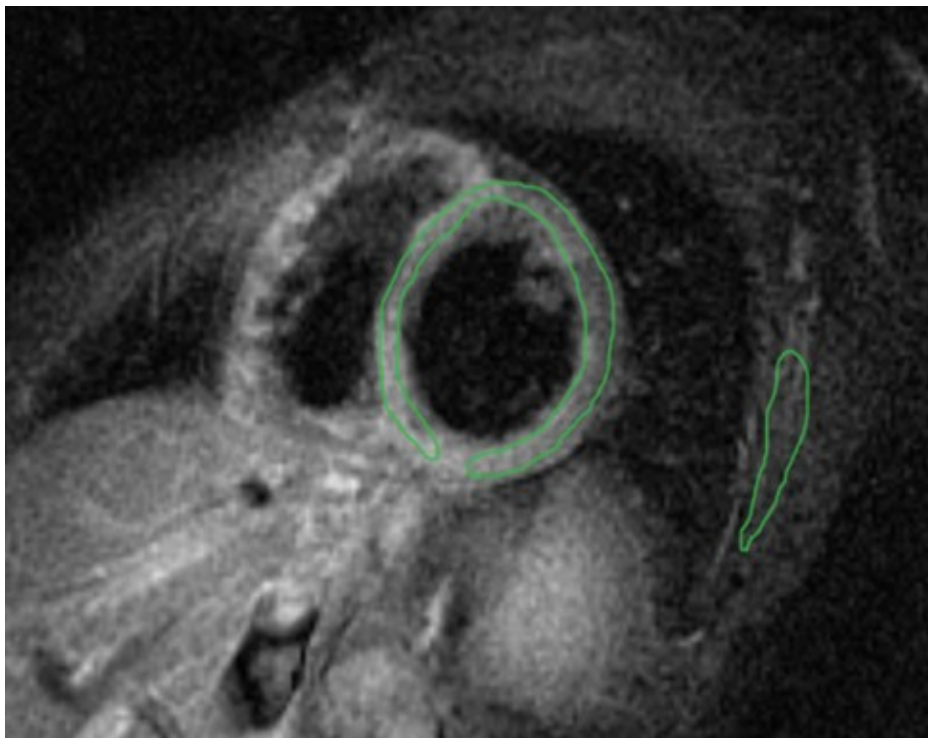
Apikale, basale und mediale Kurzachsenschnitte der T2-gewichteten Inversions-Recovery-Sequenzen wurden mit Hilfe manuell eingezeichneter ROI (**R**egion **o**f **I**nterest) analysiert. Wie in Abb. 3.2 dargestellt, wurde ein ROI im gesamten Querschnitt des linken Ventrikels und im Skelettmuskel (M. pectoralis major) eingesetzt. Hierzu wurde die T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenz mit der gleichen Schichtenführung angewendet und diente zur Überprüfung des anatomischen Skelettmuskelsverlaufs.

Das Verhältnis der Signalintensitäten (SI) beider ROI ergab die T2-Ratio:

$$\text{relative myokardiale T2 Ratio} = \frac{\text{SI vom Myokard}}{\text{SI vom Skelettmuskel}}$$

Die Normwerte wurden in vorherigen Arbeiten der Arbeitsgruppe mit dem Referenzbereich bis 2 festgelegt.

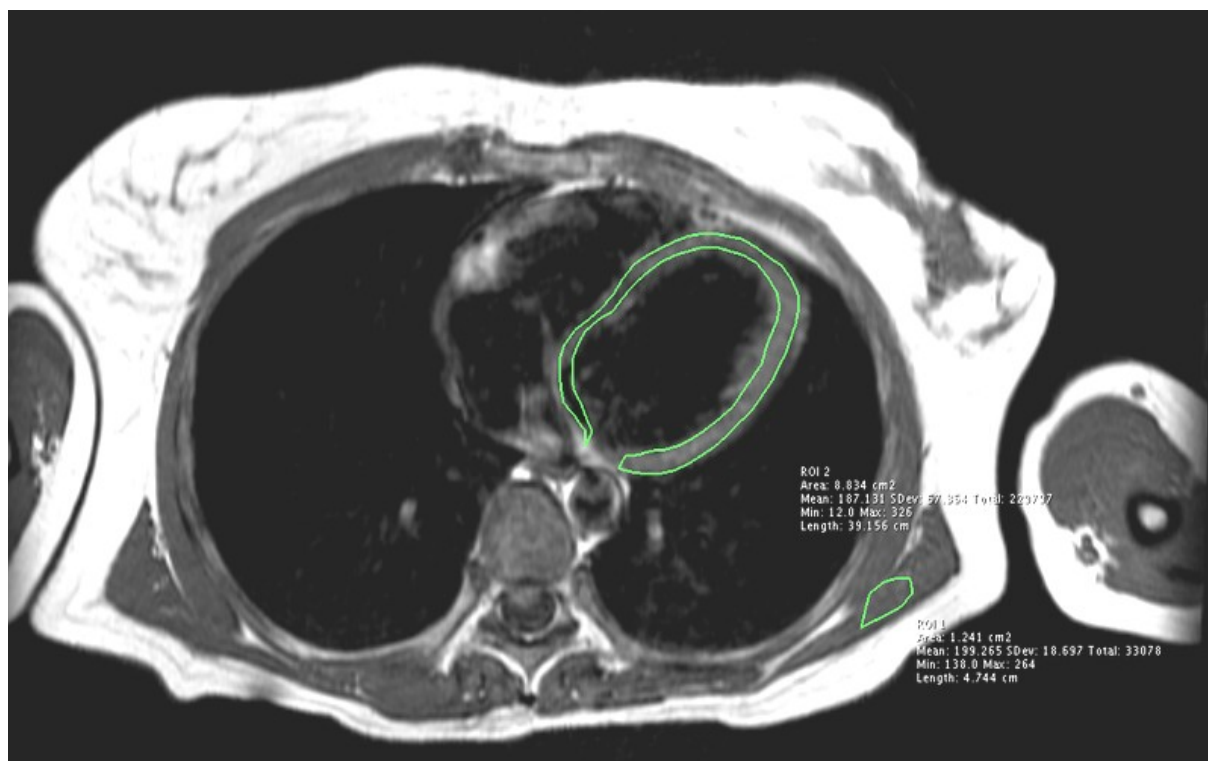
Abb. 3.2 Mediale Kurzachsenschnitt der T2-gewichteten Sequenz mit eingezeichneten ROI im Myokard und Skelettmuskel.



3.2.4.2.2 Kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete Sequenz

Die T1-gewichteten axialen Vierkammerblickaufnahmen wurden ebenfalls mit Hilfe manuell eingezeichneter ROI analysiert. Hierbei wurden in einer Schicht vor der Kontrastmittelgabe im linken Ventrikel und im Skelettmuskel die ROI gezeichnet. Als Skelettmuskel etablierten sich M. latissimus dorsi oder M. erector spinae. Zwischen den Skelettmuskeln entscheidet man sich nach Kriterien der Bildgebungsqualität. Maßgeblich sind Homogenität, geringe Zahl an Artefakten und günstigerer anatomischer Verlauf (siehe Abb. 3.3). Nach der Kontrastmittelapplikation wurden die ROI in der gleichen Schicht kopiert, so dass die analysierten Areale in der Fläche und Position zueinander identisch sind.

Abb. 3.3 Eine der Schichten der T1-gewichteten axialen Aufnahmen vor der KM-Applikation mit eingezeichneten ROI im linken Ventrikel und Skelettmuskel (M. latissimus dorsi)



Zuerst wurden das absolute Kontrastmittel-Enhancementsignal jeweils für das Myokard und den Skelettmuskel mit folgender Formel errechnet:

$$\text{Absolutes Enhancement} = \frac{SI_{\text{nach der KM}} - SI_{\text{vor KM}}}{SI_{\text{vor KM}}}, \quad SI - \text{Signalintensität}$$

Das relative globale myokardiale Enhancement wird aus dem Verhältnis des absoluten Enhancements des Myokards zum Skelettmuskel berechnet. Wie bei der relativen T2-Ratio wurde der Referenzbereich für das relative Enhancement bis 4 bereits festgelegt.

3.2.4.2.3 Kontrastmittelverstärkte IR-GE-Sequenz

Die drei standardisierten langen Achsen des Herzens (Vier-, Zwei- und Dreikammerblick) sowie alle Kurzachsenschnitte vom gesamten linken Ventrikel (acht bis zehn Schnitte von basal nach apikal) wurden mit kontrastmittelverstärkter IR-GE-Sequenz dargestellt. Die Auswertung der Bilder erfolgte rein visuell von zwei unabhängigen Untersuchern. Hierbei wurden die hyperintensiven Areale – „late Hyperenhancement“ – ermittelt und bei Vorhandensein deren Lokalisation und Ausdehnung (subepikardial, intramyokardial und transmural) bestimmt und dokumentiert.

Die Darstellung eines hyperintensiven Areals in mindestens zwei Ebenen (in einem Kurzachsen- und einem Längsachsenschnitt) wurde als ein positiver Befund gewertet. Dies sollte von zwei unabhängigen Untersuchern eindeutig identifiziert werden.

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit der SPSS® Version 8.0 für Windows®.

Der Vergleich der errechneten Werte des relativen Enhancements, der T2-Ratio und der Ejektionsfraktion zwischen Probanden, Patienten und Patientengruppen wurde mit dem nicht-parametrischen Testverfahren Mann-Whitney U-Test durchgeführt, da keine Normalverteilung vorlag. Neben dem Median [25% Percentile bis 75% Percentile] wurde auch die Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) erstellt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) wurde bei $<0,05$ festgelegt.

Die Zusammenhänge zwischen nicht-metrischen Variablen wurden mit einer Kreuztabelle dargestellt und dem Chi-Square Test auf signifikante Unterschiede untersucht.

Die Korrelation zwischen den erhobenen Daten wurde mit Hilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten überprüft.

Zur Ermittlung der Übereinstimmung der quantitativ errechneten Werte (das relative Enhancement und T2-Ratio) beider Untersucher wurde der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC, engl. single measure intraclass correlation coefficient)¹ berechnet und diente zur Kontrolle der Interobservervariabilität. Neben den Angaben des ICC wurden ergänzend Residuenplots nach Bland und Altman für das relative Enhancement angefertigt. Hierbei stellt man die einzelnen Messwertdifferenzen ($DIFF=A-B$) der beiden Untersucher in Abhängigkeit von den jeweils über beide Untersucher gemittelten Messwerte $(A+B)/2$ als Punktwolke dar. Darüber hinaus erhält man mit Hilfe der Standardabweichung den Bereich der zu erwartenden Inkonsistenz: in diesem Bereich liegen mit einem Wahrscheinlichkeitsintervall von etwa 95 % die Abweichungen individueller Werte beider Untersucher.

¹ Wertigkeit des Korrelationskoeffizienten: Wert bis 0,2 - sehr geringe Korrelation, bis 0,5 - geringe Korrelation, bis 0,7 - mittlere Korrelation, bis 0,9 - hohe Korrelation, über 0,9 - sehr hohe Korrelation