

5 Diskussion

Im Rahmen dieser Studie ist es erstmals mittels kardiovaskulärer MRT gelungen, bei Lupuspatienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion eine myokardiale Mitbeteiligung darzustellen. Es konnten sowohl in T2-gewichteter Triple-IR-Sequenz (relative T2-Ratio) als auch in kontrastmittelunterstützter T1-gewichteter Sequenz (globales relatives Enhancement) signifikante Unterschiede bei Patienten mit aktivem SLE gegenüber Probanden und Lupuspatienten mit stabilem Verlauf nachgewiesen werden. Außerdem ließen sich die fibrotischen Veränderungen in der GE-IR-Sequenz (late Hyperenhancement) am Myokard bei einigen wenigen Patienten visualisieren. Diese Befunde können mit einer SLE-bedingten Myokarditis assoziiert werden.

5.1 Problematik der klinischen Diagnosestellung einer Myokarditis bei SLE

Eine entzündliche myokardiale Mitbeteiligung bei SLE wurde bisher auf der Grundlage klinischer Studien als eine der seltensten Formen der kardialen Manifestation beschrieben. Die Häufigkeit der primären Myokarditiden bei SLE, die klinisch diagnostiziert wurden, liegt zwischen 8 und 14 % (60, 61). Die klinische Diagnose basierte vor allem auf folgenden Symptomen: Dyspnoe, Kardiomyopathie, progrediente Herzinsuffizienz, aber auch Sinustachykardie sowie Herzrhythmusstörungen verschiedener Art und unspezifische EKG-Veränderungen.

Die Ergebnisse autopsischer Studien zeigen bezüglich der angenommenen Häufigkeit eine beträchtliche Diskrepanz. Eine Metaanalyse von acht Autopsiestudien mit 236 Patienten weist eine Gesamthäufigkeit des entzündlichen Prozesses am Herzmuskel von 40% (62) nach, wobei das Auftreten der Myokarditis in den einzelnen Autopsieberichten mit Häufigkeiten von 8% (46) bis 80% (63) stark schwankt.

Insofern ist davon auszugehen, dass einerseits die klinische Diagnose der Erkrankung schwierig ist, und damit auf Grund der begrenzten diagnostischen Möglichkeiten in früheren Jahren die Bedeutung einer entzündlichen Herzerkrankung bei SLE unterschätzt wurde. Andererseits lässt sich vermuten, dass eine Myokarditis bei Lupuspatienten häufiger subakut ohne eindeutige klinische manifeste Pumpfunktionsstörung des linken Ventrikels auftreten und damit der

klinische Verlauf asymptomatisch sein kann. Auch bei einem symptomatischen Verlauf kann das klinische Erscheinungs- und Beschwerdebild oft uncharakteristisch sein. Eine Abnahme der Leistungsfähigkeit, rasche Ermüdbarkeit und Belastungsintoleranz als häufig und möglicherweise einzige Begleiterscheinungen einer Myokarditis korrelieren oft mit den allgemeinen Beschwerden der Patienten mit SLE im akuten Stadium der Erkrankung.

Darüber hinaus kann die klinische Diagnose einer Myokarditis bei SLE wegen der Koinzidenz der Symptome mit anderen bei dieser Erkrankung häufiger vorkommenden kardiopulmonalen Manifestationen wie Pleuritis, Perikarditis und Libman-Sacks-Endokarditis differentialdiagnostisch schwer zu stellen sein. Eine Perikarditis gilt als häufigste Form der kardialen Manifestation bei SLE (46, 64). Die Inzidenz eines symptomatischen Perikardergusses liegt bei ca. 25%, wenngleich eine asymptomatische Perikarditis bei bis zu 50% aller Lupuspatienten nachgewiesen werden kann. Unsere Ergebnisse zeigen bei vier der fünf Patienten mit einem Perikarderguss zusätzlich eine myokardiale Mitbeteiligung und damit eine Perimyokarditis. Der Zusammenhang wird auch in dem Fallbeispiel der Patientin A.S. (siehe Kap. 4.4.2) anschaulich dargestellt.

5.2 Diagnostisches Verfahren bei einer Myokarditis und der Stellenwert der kardiovaskulären MRT

Die Echokardiographie als ein nicht-invasives, bildgebendes und leicht verfügbares Verfahren erlaubt die differenzierte Beurteilung vieler Folgeerscheinungen einer Myokarditis, wie die Beeinträchtigung der systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktion, die Dilatation des linken Ventrikels oder eines begleitenden Perikardergusses (65, 66). Bei Patienten mit kardialen Symptomen ist die Echokardiographie unter optimalen Schallbedingungen (ist in ca. 80-90% aller Fälle gegeben) für eine Diagnostik der Myokarditis ein wichtiger Ansatzpunkt. Bei einem asymptomatischen Verlauf oder bei Patienten mit einer diskreten klinischen Symptomatik ist diese Methode allerdings unzureichend. In einigen echokardiographischen Studien werden bei den symptomfreien Lupuspatienten meistens leichte Dysfunktionen ohne wesentliche Einschränkung der Pumpfunktion des linken Ventrikels beschrieben. Dies wird für einen Teil der Fälle als Ausdruck einer subklinisch entzündlichen myokardialen Mitbeteiligung angenommen, ohne sie mit einer Myokardbiopsie belegen zu können (67, 68).

Zur sicheren Abgrenzung einer entzündlichen Erkrankung am Herzmuskel wird bislang die Durchführung einer invasiven Diagnostik in Rahmen einer Myokardbiopsie als notwendig erachtet und erlaubt den direkten Nachweis einer Myokarditis. Neben der Diagnosestellung, Prognosebeurteilung und Therapieeinleitung ist eines der Ziele bei der Durchführung einer Myokardbiopsie insbesondere die Klärung der ätiologischen Fragen. Die konventionelle histologische Aufarbeitung der Biopsieproben nach Dallas-Kriterien (43), welche nicht mehr ausreichend erscheinen (69, 44), werden inzwischen überwiegend durch neu entwickelte immunhistologische und molekularbiologische Verfahren ergänzt (45).

Obwohl die Myokardbiopsie ein invasives Verfahren ist, besteht in erfahrenen Händen eine geringe Komplikationsrate. In Abhängigkeit von Nachweisverfahren besteht dennoch eine mögliche Einschränkung der Methode durch einen „sampling error“ (Fehlbiopsie) (70) bei der meist fleckförmig-fokalen Ausbreitung des entzündlichen Prozesses. Hierbei besteht die Wahrscheinlichkeit, bei der Entnahme der Biopsien den positiven Befund verfehlt zu haben, und es erhebt sich die Frage, inwiefern die erhobenen positiven Befunde diagnostisch repräsentativ sind.

Darüber hinaus existieren bislang keine Studien zur endomyokardialen Biopsie bei Lupuspatienten, bei denen ihr Nutzen zur Diagnostik oder Erfassung von Frühstadien einer Begleitmyokarditis bei SLE geprüft wurde.

Die nuklearmedizinischen Verfahren, wie SPECT, Gallium-67-Szintigraphie und Antimyosinszintigraphie, haben sich bei der Fragestellung einer Myokarditis mit geringer Sensitivität und Spezifität (71) nicht durchgesetzt. Lagana et al. (72) wiesen mittels Technetium 99m-SPECT bei Lupuspatienten ohne kardiale Symptome eine verminderte epikardiale Perfusion nach und deuteten dies als Hinweis auf einen entzündlichen Prozess. Der für die Diagnostik einer Myokarditis bei SLE möglicherweise relevante Einsatz von Antimyosin-(73) und Gallium-67-Szintigraphien (74) wurde bislang nur für einzelne Patientenfälle beschrieben. Darüber hinaus sind solche Methoden für die Patienten mit einer Strahlungsbelastung und einem erheblichen Zeitaufwand verbunden.

CMR wird heute zunehmend als diagnostisches Verfahren bei Fragen einer akuten Myokarditis eingesetzt. Die T2-gewichtete IR-Sequenz dient zur Quantifizierung des relativen myokardialen

Wassergehalts. Damit lässt sich mit einer hohen Sensitivität beurteilen, ob ein interstitielles Ödem vorhanden ist. Dieses Verfahren wird sowohl zur Differenzierung zwischen einem akuten und chronischen Myokardinfarkt (75, 76) als auch in der Diagnostik einer akuten viralen Myokarditis (4) angewendet. Mit Hilfe der T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo-Sequenz wurde von Singh et al. (59) erstmals eine myokardiale Manifestation bei Lupuspatienten präsentiert. Sie zeigten bei sechs kardial klinisch asymptomatischen Lupuspatienten in einem aktiven Stadium der Erkrankung signifikant erhöhte T2-Relaxationszeiten gegenüber fünf Patienten mit stabilem SLE und einer gesunden Kontrollgruppe. Unsere Ergebnisse stimmen mit der Pilotstudie von Singh et al. überein. Die signifikant erhöhte T2-Ratio als auch die erhöhten T2-Relaxationszeiten bei Lupuspatienten in einem akuten Stadium der Erkrankung weisen auf ein interstitielles Ödem am ehesten iS einer inflammatorischen Reaktion bei einer SLE-bedingten Myokarditis (77) hin.

Die erhöhte Signalintensität in einer früheren Phase nach der Kontrastmittel-Applikation (relatives Enhancement) mit T1-gewichteten Sequenzen¹ wird zurückgeführt auf eine vaskuläre Reaktion (Hyperämie, gesteigerte Permeabilität der Gefäße), auf einen vergrößerten Extrazellulärraum, auf einen diffusen Untergang einzelner Herzmuskelfasern infolge eines entzündlichen Prozesses am Myokard (21, 78). Im Rahmen unserer Untersuchungen wurde bei der Analyse des relativen Enhancements eine häufigere myokardiale Mitbeteiligung erfasst. Zugleich stellen sich bei vier akuten Lupuspatienten mit einer diskreten Symptomatik besonders erhöhte Werte des relativen Enhancements dar. Lediglich ein Patient zeigte begleitend einen Perikarderguss. Die klinischen Erscheinungsbilder waren bei diesen Patienten (siehe Anhang II.A) nicht einheitlich und keiner zeigte Veränderungen im EKG. Ein subklinischer Verlauf der Myokarditis wird detailliert in der Falldarstellung von Patientin A.S. (siehe Kap. 4.4.1) reflektiert.

Die Anwendung der kontrastmittelverstärkten IR-GE Sequenz mit Darstellung des late Hyperenhancements dient mit einer hohen Sensitivität dem Nachweis bedingter fibrotischer Veränderungen am Myokard. Dabei zeigten Mahrholdt et al. (79) bei akuten Myokarditiden und Moon et al. (7) bei hypertrophischer Kardiomyopathie eine Korrelation der fokal gesteigerten KM-Anreicherung mit histologisch nachweisbarer Fibrosierung. Darüber hinaus kann die Lokalisation der Kontrastmittelanreicherung zur Differenzierung zwischen ischämischer und

¹ analog zu Myokarditisstudien von Friedrich et al. (21) und Abdel-Aty et al. (4)

dilatativer Kardiomyopathie beitragen. Bei zugrunde liegender koronarer Herzerkrankung zeigt sich im CMR ein flächiges subendokardiales Verteilungsmuster der Signalanhebung im Unterschied zur streifigen- oder fleckförmigen subepikardialen Anreicherung bei einer dilatativen Kardiomyopathie, welche meistens infolge einer Myokarditis entsteht (6, 79, 80).

Fokale interstitielle fibrotische und nekrotische Veränderungen am Myokard bei SLE zeigen sich häufig histologisch in den früheren Autopsieberichten (46, 49, 81). So beschreiben Bulkley et al. eine fokale, fleckige und für koronare Herzerkrankungen nicht typische interstitielle Fibrosierung mit einer Häufigkeit von 36% und erklären diesen Befund mit einer abgelaufenen Myokarditis. Als differentialdiagnostisch bedeutende Ursachen für fibrotische und nekrotische Schädigungen am Myokard gelten bei SLE eine koronare Herzerkrankung, Antiphospholipidsyndrom (82) und eine selten vorkommende Koronaritis (83). Diese tritt mit einer erhöhten Inzidenz in der Gegenüberstellung zur normalen Bevölkerung auf (36).

5.3 Kardiale Manifestation bei SLE in Abhängigkeit von der Aktivität

Bei einer Aktivitätszunahme der Erkrankung findet sich häufig ein Anstieg verschiedener serologisch-immunologischer Parameter. Darüber hinaus werden die Zusammenhänge zwischen der Klinik und den Autoantikörperprofilen beobachtet und lassen auf eine mögliche pathogenetische Bedeutung der Autoantikörper schließen.

Die myokardiale Schädigung in Folge eines entzündlichen Prozesses am Myokard wird vermutlich durch immunologische Phänomene verursacht. Der genauere pathogenetische Mechanismus ist dabei weitgehend noch unklar. Bidanin et al. (49) zeigten in ihrer Autopsiestudie einen direkten Zusammenhang zwischen einer übermäßigen Ablagerung von Immunglobulinkomplexen und Komplementfaktoren im Myokardgewebe einerseits und einer persistierten klinischen und serologischen Lupusaktivität andererseits. Eine Korrelation zwischen klinisch diagnostizierter Myokarditis und einem serologischen Anstieg von anti-Ro-Antikörper wird von Logar et al. dargestellt (84). Vollständig gesichert scheint dieser Zusammenhang aber nicht zu sein, wird dieser doch in einer anderen Studie widerlegt (85).

Unsere Studie zeigt eine Konzentration der perimyokardialen Manifestation bei Patienten mit aktivem SLE. Dennoch konnten keine direkten Zusammenhänge zwischen Messparametern der

CMR und den wenigen einzelnen serologisch-immunologischen Befunden (ANA, ds-DNA, C3, C4 und BSG) nachgewiesen werden.

Der Frage einer Korrelation zwischen der Aktivität der Erkrankung – bezogen auf einen der SLE-Aktivitätsindices (wie SLEDAI², LACC³) – und einer myokardialen Manifestation wurde bisher in einigen echokardiografischen Studien nachgegangen. Dabei belegten sowohl Kalke et al. (68) als auch Sasson et al. (67) bei kardial symptomfreien Lupuspatienten im aktiven Stadium des SLE eine häufigere diastolische Funktionsstörung gegenüber Patienten mit stabilem Verlauf und einer Kontrollgruppe. Hierbei wurden multifaktorielle Ursachen diskutiert. Allerdings wurde ein entzündlicher Prozess am Myokard als am wahrscheinlichsten vermutet. Diese Hypothese bleibt insofern spekulativ, als gerade bei symptomfreien Patienten diese Methode für die Diagnose einer Myokarditis allein unzureichend ist.

Sowohl die SLE-Diagnosekriterien (siehe S. 11), als auch der ECLAM-Index (siehe S. 12) berücksichtigen nur die Perikarditis als eine Form der kardialen Beteiligung bei Lupuspatienten. Dass eine Myokarditis als Form der kardialen Beteiligung bisher nicht entsprechend berücksichtigt wurde, lässt sich auf die begrenzten diagnostischen Möglichkeiten zurückführen.

5.4 Diskussion der Studienkonzeption

Trotz der nun erwiesenen diagnostischen Möglichkeiten der CMR - gerade bei Patienten mit diskretem klinischem Beschwerdebild - muss an dieser Stelle auf einige konzeptionsimmanente Begrenzungen der Aussagen hingewiesen werden.

1. In dieser Studie handelt es sich um die retrospektive Auswertung einer konsekutiv angelegten Datenbank. Da sie aber als „proof of concept“ gedacht war, sind die Ergebnisse aus unserer Sicht wesentlich zur Begründung und Konzeption weiterer prospektiver Studien.
2. Eine Endomyokardbiopsie zur Evaluierung der CMR-Ergebnisse konnte in Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt werden.
3. Eine subjektive Beeinflussung der Auswertung von MRT-Bildern kann nie ganz ausgeschlossen werden. Sie wurde aber im Rahmen dieser Studie bestmöglich minimiert. Die Auswertung erfolgte durch zwei unabhängige Untersucher. Bei der statistischen Analyse anhand

²SLEDAI–Systemic lupus erythematosus disease activity index

³ LACC–The Lupus activity criteria count

des Bland-Altman-Testes findet sich dabei eine gute Korrelation. Bei der Analyse des LHE ergab sich eine eindeutige Übereinstimmung der Ergebnisse.

4. Die Quantifizierung des relativen Enhancements des Myokards erfolgte in Relation zur Signalintensität des Skelettmuskels, indem dieser als interner Standard bei einer gleichen Akquisition des Signals benutzt wird (21). Durch diese direkte Abhängigkeit der myokardialen Signalintensität von der des Skelettmuskels könnten bei einem bestehenden entzündlichen Prozess am Skelettmuskel falsch negative Ergebnisse zustande kommen. Damit verringert sich die Spezifität dieser Messung. Man muss ferner bedenken, dass die klinische Manifestation einer entzündlichen Skelettmuskelerkrankung (Polymyositis oder Dermatomyositis) bei Lupuspatienten mit einer Häufigkeit von ca. 10 % beschrieben wird. Borenstein et al. (86) assoziieren das Auftreten einer Myokarditis bei SLE als Begleitung einer Myositis.

Durch eine neue in der Forschung befindliche MRT-Methode, wie das T1-Mapping, welche durch eine direkte Messung der longitudinalen Relaxationszeit (T1) eine Unterscheidung zwischen normalem und anormalem Myokardgewebe erlaubt, wird in einer nächsten Studie eine Quantifizierung der myokardialen Schädigung bei Lupuspatienten angestrebt.

5. Die kontrastmittelverstärkten Aufnahmen (LHE) konnten erst zu einem späteren Zeitpunkt und lediglich bei neun Patienten durchgeführt werden. Alle Patienten zeigten einen stabilen Verlauf des SLE und waren kardial klinisch beschwerdefrei. Die fibrotischen Veränderungen mit einem fokalen, subepikardialen und intramyokardialen Verteilungsmuster der Signalanhebung entsprachen aller Wahrscheinlichkeit nach einer Myokarditis. Unter Berücksichtigung der Klinik und der zum Zeitpunkt der Verlaufkontrolle erniedrigten Lupusaktivität waren diese Befunde jedoch mit den Folgen eines abgeheilten Entzündungsprozesses zu vereinbaren. Patienten mit solchen fibrotischen Veränderungen zeigten bei der ersten MRT-Untersuchung eindeutige Hinweise auf eine akute myokardiale Manifestation. Es lässt sich vermuten, dass diese fokalen Fibrosen eine Folgeerscheinung der damaligen akuten Myokarditis sind. Andere ätiologische Ursachen für die fibrotischen Veränderungen können nicht ausgeschlossen werden.

5.5 Schlussfolgerung und weitere Ausblicke

Durch die Anwendung von CMR als einer nicht-invasiven diagnostischen Methode konnte eine myokardiale Mitbeteiligung bei Lupuspatienten belegt werden. Die Anwendung kontrastverstärkter Techniken gestattete selbst bei einem diskreten klinischen Beschwerdebild und noch erhaltener linksventrikulärer Funktion, die myokardiale Mitbeteiligung nachzuweisen. Diese Befunde finden sich häufiger bei Patienten mit akutem SLE.

Durch die Möglichkeiten derartiger frühzeitiger Diagnostik können potenziell Therapieansatz und – entscheidung beeinflusst werden.

Diese Ergebnisse sollen in einer prospektiven randomisierten Studie validiert werden.