

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Deutsches Herzzentrum München & 1. Medizinische Klinik
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München

**Kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie zur nicht-
invasiven Erkennung und Charakterisierung der Löffler Endokarditis
bei Patienten mit Hypereosinophilem Syndrom.**

Fabian Blanke

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. T. Ibrahim
2. Univ.-Prof. Dr. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 01.03.2011 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.06.2011 angenommen.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung und Problemstellung	6
1.1 Einführung	6
1.2 Epidemiologie	7
1.3 Ätiologie	7
1.4 Organbeteiligungen	8
1.4.1 Herz	8
1.4.2 Andere Organbeteiligungen	11
1.5 Diagnosemöglichkeiten der kardialen Beteiligung	12
1.6 Kontrastverstärkte MRT in der Kardiologie	12
1.7 Kontrastverstärkte MRT beim HES	13
1.8 Zielsetzung	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Patientenkollektiv	15
2.2 Differentialdiagnosen	16
2.3 Studienablauf	16
2.3.1 Ruhe-EKG und Belastungs-EKG	16
2.3.2 Echokardiographie	17
2.4 Magnetresonanztomographie	17
2.4.1 Prinzip MRT	17
2.4.2 Relaxation	18
2.4.3 Spinecho	18
2.4.4 Bildentstehung und Ortskodierung	18
2.4.5 Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie	19
2.4.6 Pulssequenzen	20
2.4.7 Magnetresonanztomographie Untersuchungsprotokoll	22
2.5 Analyse der Kontrastmittelanreicherung in der k-MRT	23
2.6 Analyse der ventrikulären Funktion	24
2.6.1 Globale ventrikuläre Funktion	24
2.6.2 Regionale ventrikuläre Funktion	25
3 Ergebnisse	26
3.1 Patientenkollektiv	26

3.2	Patientenparameter im Rahmen des Hypereosinophilen Syndroms.....	26
3.3	Konventionelle kardiale Untersuchung der HES–Patienten.....	28
3.4	MRT-Untersuchungen	29
3.4.1	Kraniale MRT	29
3.4.2	MRT des Herzens.....	30
3.4.2.1	Linksventrikuläre Funktion	30
3.4.2.2	Rechtsventrikuläre Funktion	31
3.4.2.3	Kontrastverstärkte MRT	32
3.5	HES-Patienten mit Kontrastmittelanreicherung.....	38
3.5.1	Patient 3	38
3.5.2	Patient 5	39
3.5.3	Patient 8	41
3.5.4	Patient 13	43
3.6	Serielle k-MRT-Untersuchungen bei HES-Patienten mit Kontrastmittelanreicherung	46
3.6.1	Patient 8	46
3.6.2	Patient 13	50
4	Diskussion.....	53
4.1	Häufigkeit der kardialen Beteiligung beim HES.....	53
4.2	Die endomyokardiale Kontrastmittelanreicherung bei Löffler Endokarditis	54
4.3	Vergleich der Kontrastmittelanreicherung bei Löffler Endokarditis mit anderen kardialen Erkrankungen in der k-MRT.....	56
4.4	Serielle Untersuchungen und Stadieneinteilung der Löffler Endokarditis in der k-MRT	58
4.5	Diagnostik der Löffler Endokarditis mittels kontrastverstärkter MRT – Ein Abgleich mit der Literatur.....	60
4.6	Bedeutung der Kontrastmittelanreicherung.....	62
4.6.1	Vergleich zwischen Kontrastmittelanreicherung und ventrikulärer Funktion bei Löffler Endokarditis	62
4.6.2	Vergleich zwischen Kontrastmittelanreicherung und konventioneller Diagnostik bei Löffler Endokarditis	63
4.6.3	Vergleich zwischen Kontrastmittelanreicherung und anderen Parametern bei Löffler Endokarditis.....	64
4.7	Nutzen der kontrastverstärkten MRT-Untersuchung beim Hypereosinophilen Syndrom ...	66
4.7.1	Diagnosealgorithmus.....	67
4.8	Limitationen	69
5	Zusammenfassung.....	70
6	Literaturverzeichnis.....	71

7	Anhang.....	79
8	Abbildungsverzeichnis.....	82
9	Tabellenverzeichnis.....	83
10	Danksagung.....	84

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AZA	Azathioprin
DKM	Dilatative Kardiomyopathie
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
E/A-Ratio	early (E) u. late (A: atrial) ventricular filling Ratio
E-Wert	Eosinophilenwert
EDV	Endiastolisches Volumen
ESV	Endsystolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
F/P	FIP1L1/PDGFR
Gd	Gadolinium
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIT	Gastrointestinaltrakt
HCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HES	Hypereosinophiles Syndrom
HLA	Leukocyte Antigen
IFN	Interferon
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile range
KM	Kontrastmittel
K-MRT	Kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie
LA	Linkes Atrium
LE	Late enhancement
LGE	Late gadolinium enhancement
L-HES	Lymphozytisches HES
LV	Linker Ventrikel
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
M-HES	Myeloproliferatives HES
MKP	Mitralklappenprolaps
MTX	Methotrexat
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
NYHA	New York Heart Association
Obl	Obliteration
RT-PCR	„Real Time“ Polymerase Kettenreaktion
PE	Perikarderguss
RSB	Rechtsschenkelblock
TE	Echo-Zeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionenzeit
TTE	Transthorakale Echokardiographie

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Einführung

1968 wurde erstmals der Begriff „Hypereosinophiles Syndrom“ (HES) geprägt, um ein bestimmtes Patientenkollektiv mit einer eng zusammenhängenden Symptomgruppe einzuordnen, das durch chronisch erhöhte Eosinophilenwerte im Blut und dadurch bedingte Organschädigungen aufgefallen war²⁸. Der Begriff Hypereosinophiles Syndrom wurde über die Jahrzehnte beibehalten, das Syndrom an sich ist allerdings bis zum jetzigen Zeitpunkt ein noch schlecht verstandenes Krankheitsbild geblieben.

Eine bis heute gültige Definition des „idiopathischen“ Hypereosinophilen Syndroms wurde 1975 von Chusid vorgeschlagen. Sie ist definiert durch das Vorhandensein einer unklaren persistierenden peripheren Hypereosinophilie ($> 1500 \times 10^6 / L$) über einen Zeitraum ≥ 6 Monate und Zeichen oder Symptome einer daraus resultierenden Organstörung bzw. eines Organschadens, der im Zusammenhang mit der Eosinophilie erscheint (Herz, ZNS, Lunge, Haut, GIT)¹². Bekannte Ursachen einer Eosinophilie (z.B. Parasiten, primäre Allergien, hämatologische oder andere Neoplasien) müssen in diesem Zusammenhang durch angemessene Untersuchungen ausgeschlossen werden. Kürzlich wurde diese Definition erweitert, um Patienten mit einem offensichtlichen „idiopathischen“ HES einzuschließen, die z.B. aufgrund einer schnellen medikamentösen Intervention zur Prävention von Spätschäden das Zeitraumbkriterium nicht erfüllt haben. Diese „erweiterten“ Chusid-Kriterien fordern nun das Vorhandensein einer unklaren persistierenden peripheren Hypereosinophilie ≥ 6 Monate **und/oder** Zeichen oder Symptome einer daraus resultierenden Organstörung bzw. eines Organschadens für die Diagnose eines HES.³⁸ Aufgrund der großen Fortschritte, die im Verstehen dieser seltenen Krankheit gemacht wurden, wird der Zusatz „idiopathisch“ heutzutage aber immer umsichtiger und seltener benutzt. Verbesserte molekulare Untersuchungen haben neue Erkenntnisse geliefert, die das Hypereosinophile Syndrom hinsichtlich ihrer Ätiologie weiter unterteilen lassen. Zwar umfasst der Ausdruck „Hypereosinophiles Syndrom“ weiterhin alle Varianten dieser heterogenen Krankheit, einschließlich idiopathischer oder bekannter Ätiologie, allerdings wurde beschlossen, den Zusatz „idiopathisch“ nun ausschließlich den HES-Patienten vorzubehalten, deren Krankheitsursache weiterhin komplett ungeklärt ist⁷⁴. Um die Patienten mit HES hinsichtlich der Ätiologie zu gruppieren, werden zum jetzigen Zeitpunkt in der medizinischen Literatur laut Klion³⁸, Roufosse⁷⁴ und Wilkins¹⁰⁰ vorrangig folgende Varianten unterschieden: Das *FIP1L1-PDGFR α (F/P)-assoziierte HES (M-*

HES), beschreibt eine Patientengruppe mit klonaler Hypereosinophilie, bedingt durch ein chromosomales Rearrangement in hämatopoetischen Stammzellen, das eine Fusion zweier Gene (FIP1L1, PDGFRA) bewirkt. Diese Subkategorie des HES wird meistens als F/P-basierte, chronische eosinophile Leukämie bezeichnet und gehört in den myeloproliferativen Formenkreis. Das *lymphozytische HES (L-HES)* klassifiziert Patienten mit chronisch reaktiver (polyklonaler) Hypereosinophilie, bedingt durch eine IL-5-Überproduktion der T-Helfer-Zellen. Dieses Zytokin wirkt als potenter Stimulator auf die Produktion eosinophiler Granulozyten. Letztlich bleibt das *idiopathische HES* als Subkategorie für Patienten mit einer Hypereosinophilie unklarer Ätiologie.

1.2 Epidemiologie

Das HES ist eine sehr seltene Erkrankung. Angaben über Inzidenz und Gesamtprävalenz existieren nicht in der Literatur. Es finden sich nur wenige epidemiologische Daten dieser Erkrankung in der Literatur. Spry postulierte eine Prävalenz von 1 pro 200000⁸⁹. Anhand der jährlichen Krankenhausentlassungen mit der Diagnose „Hypereosinophilie plus entsprechender Co-Morbidität“ kann das Auftreten dieser Entität zudem geschätzt werden. Diese Abschätzung zeigt, dass das HES als Diagnose in seiner Häufigkeit ca. ein Drittel aller Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) ausmachen würde¹⁰⁰. Die CML hat eine Inzidenz von etwa 1,6 Neuerkrankungen pro 100.000 Erwachsener im Jahr und ist weltweit weitgehend ähnlich ohne wesentliche regionale oder ethnische Unterschiede⁸⁰. Beim HES wäre somit von einer Inzidenz von ungefähr 0,5/100000 auszugehen.

Betreffend die Häufigkeit der einzelnen HES-Varianten gibt es bisher nur wenige Daten aus kleinen HES-Kollektiven. Die Angaben zur Häufigkeit der F/P*-Variante schwanken zwischen 17%⁶⁷ und 56%¹⁵. Die L-HES-Variante wurde bisher bei 35 Patienten publiziert. Eine grobe Einschätzung hat aber gezeigt, dass ungefähr ein Viertel aller Patienten in diese Subkategorie fallen⁷². Wahrscheinlich gut die Hälfte aller HES-Patienten bleibt damit weiterhin unklassifiziert und leidet an dem wirklichen „idiopathischen“ Hypereosinophilen-Syndrom⁷⁴.

Das HES betrifft hauptsächlich Männer, wobei das Verhältnis Männer/Frauen zwischen 4 und 9 zu 1 angegeben wird⁹⁹. Das Manifestationsalter liegt zwischen 20 – 50 Jahren⁹⁹.

1.3 Ätiologie

Die eosinophilen Granulozyten gehören zu der myeloischen Reihe und differenzieren sich im Knochenmark aus myeloischen Progenitor-Zellen (GEMM-CFU). Von den drei Zytokinen, „granulocyte-

macrophage colony stimulating factor“ (GM-CSF), IL3 und IL5, die als Wachstumsfaktoren und Apoptose-Inhibitoren agieren, zeigt nur Letzteres eine Spezifität für die eosinophilen Granulozyten⁷¹. Der Großteil dieser spezifischen Zytokine wird von T2-Helfer-Zellen produziert⁷⁰. Neueste Studien, basierend auf Patientenkollektiven, die die Chusid-Kriterien erfüllten, haben gezeigt, dass trotz der vielen Subkategorien des HES sich nur zwei grundlegende Mechanismen für die verschiedenen Varianten des HES verantwortlich zeigen: Zum einen das Auftreten einer sporadischen hämatopoetischen Stammzellmutation, was zu einer primitiven, klonalen Zellexpansion der myeloischen Zelllinie mit starker Präferenz zu eosinophiler Differenzierung führt. Zum anderen wird eine Überproduktion von eosinophilen Zytokinen, insbesondere IL5, durch eine Population aktivierter T-Zellen vermutet⁷². Repräsentiert werden diese Theorien durch die HES-Subkategorien F/P*-HES (M-HES) und das lymphozytische HES (L-HES)⁷². Allerdings scheinen auch die anderen Varianten im Rahmen des HES mit diesen beiden Mechanismen zusammenzuhängen.

1.4 Organbeteiligungen

1.4.1 Herz

Im Rahmen des Hypereosinophilen Syndroms kann theoretisch jedes Gewebe oder Organ infiltriert bzw. geschädigt werden. Die Aussagen zur Herzbeteiligung in der Literatur schwanken sehr. Allen gemein ist, dass eine kardiale Beteiligung eine häufige Organbeteiligung darstellt. Während ältere Studien Häufigkeiten bis 84 % angeben, sind die Zahlen in den jüngeren Untersuchungen geringer (40-50 %)^{12, 57, 59}.

Der häufigste Grund für Morbidität und Mortalität beim HES ist die kardiale Organbeteiligung. Die kardiale Organbeteiligung verläuft typischerweise in 3 Phasen^{21, 99}, bestehend aus einer nekrotisch-entzündlichen Frühphase, einer thrombotischen Zwischenphase und einer fibrotischen Spätphase, die von Löffler erstmals 1936 beschrieben wurde⁴⁴. In der Literatur existieren für dieses Krankheitsbild viele Synonyme, wie z.B. eosinophile, endomyokardiale Erkrankung, eosinophile Endokarditis, Löffler Endokarditis oder Endokarditis fibroplastica. Der genaue Mechanismus der Gewebsschädigung ist letztlich noch nicht geklärt. Entweder kommt es zu einer direkten Schädigung durch die eosinophilen Granulozyten oder es liegt eine indirekte Schädigung vor, vermittelt über Enzyme und Proteine, die aus den eosinophilen Granulozyten freigesetzt werden^{18, 92}.

Die eosinophilen Granulozyten haben im Blut eine Halbwertszeit von ungefähr 8 bis 18 Stunden. Nachdem sie durch spezifische Zytokine in das periphere Gewebe rekrutiert wurden, können sie allerdings Tage bis Wochen überleben⁴⁶.

Der Organschaden bzw. die Organstörung resultiert letztendlich am ehesten aus der Freisetzung einer Reihe von Zytokinen aus den eosinophilen Granulozyten. Darunter sind hoch kationische Moleküle wie das „eosinophil cationic protein“ (ECP) und das „major basic protein“ (MBP). Desweiteren werden das „ribonuclease eosinophil derived neurotoxin“ (EDN), oxydierende Moleküle wie die „eosinophil peroxidase“ (EPO), freie Sauerstoffradikale und Enzyme wie Elastase und Kollagenase freigesetzt⁷¹. Darüber hinaus sind die eosinophilen Granulozyten in der Lage Mediatoren zu bilden, wie z.B. Leukotriene und Prostaglandine, die durch ihre Wirkung auf die glatte Gefäß- und Bronchialmuskulatur ihren Beitrag zu den klinischen Manifestationen leisten. Ihre Fähigkeit Zytokine (eingeschlossen pro-inflammatorische und TH1, TH2- Zytokine) und auch Chemokine zu sezernieren, gibt ihnen damit eine komplexere Rolle in der Entzündungsentstehung als früher angenommen¹⁹. Die eosinophile Entzündung ist darüber hinaus mit einer pro-fibrotischen Umgebung verknüpft, da die Freisetzung von TGF (transforming growth factor) -beta aus aktivierten eosinophilen Granulozyten zu einer erhöhten Kollagen-Synthese und einer erhöhten Ablagerung von extrazellulärer Matrix führt⁷⁴. Weitere Mediatoren der auf eosinophilen Granulozyten basierten Gewebsumwandlung sind momentan Gegenstand der Forschung.

Traditionell wird die kardiale Pathologie beim HES in drei Phasen unterteilt. (Abb. 1.1a-c) Die frühe entzündlich-nekrotische Phase (Abb. 1.1a), die ca. 6 Wochen andauert⁹⁹, ist charakterisiert durch die Infiltration von eosinophilen Granulozyten in das Myokard und folgender myokardialer Inflammation und Nekrose, wohl insbesondere bedingt durch die Freisetzung des „toxic cationic protein“ aus den degranulierenden eosinophilen Granulozyten^{92, 102}.

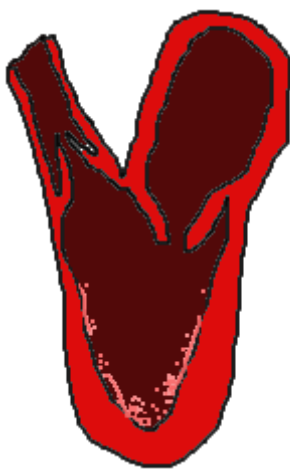


Abb. 1.1a: Frühe entzündlich-nekrotische Phase der eosinophilen Endokarditis

Der akuten myokardialen Nekrose folgt im Rahmen der thrombotischen Phase die Formation von muralen Thromben (Abb. 1.1b). Die thrombotische Phase zeigt sich nach der durchschnittlichen Dauer einer Hypereosinophilie von 10 Monaten⁹⁹ und ist in der Literatur mit dem größten Risiko für lebensbedrohliche, periphere Embolien behaftet^{74, 103}. Die wahrscheinlichste Ursache der Thrombenentstehung ist die Schädigung des Endothels an der Ventrikelwand. Die Schädigung dieser antikoagulatorischen Barriere bewirkt die Freilegung des von Willebrandt-Faktors, Kollagen und des tissue factor (TF). Der von Willebrandt-Faktor und das Kollagen binden Thrombozyten, der TF dagegen aktiviert den Gerinnungsfaktor VIIa, der die Gerinnungskaskade zu einem Fibrinthrombus aktiviert^{30, 75}. Die Stimulation zur Bildung dieses Fibrinthrombus nimmt eine zentrale Rolle bei der kardialen Pathologie des HES ein, da die Vesikel der eosinophilen Granulozyten TF enthalten und dadurch die Bildung des Thrombus am Endothel aktiv induzieren können^{55, 98}. Weiterhin gibt es Hinweise dafür, dass mononukleare Zellen von Patienten mit HES eine höhere prokoagulatorische Aktivität besitzen^{22, 69, 95}. Aufgrund dessen könnte die hyperkoagulatorische Aktivität des Blutes einen Einfluss auf die pathologischen Mechanismen der Thrombenentstehung beim HES haben. Darüber hinaus ist in den Herzhöhlen der Blutfluss an der endothelialen Oberfläche relativ statisch. Stase ist einer der größten Stimuli zur Thrombenentstehung, da sie aktivierten Gerinnungsfaktoren erlaubt zu akkumulieren und so die Konzentration zur Entstehung von Thromben erreicht werden kann⁵⁶.

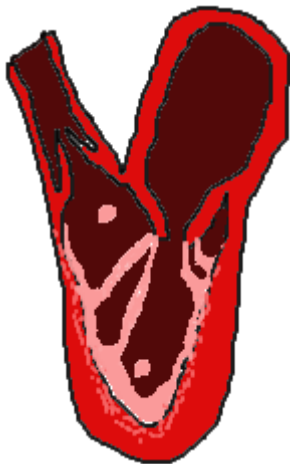


Abb. 1.1b: Thrombotische Phase der eosinophilen Endokarditis

Der thrombotischen Phase der Herzbeteiligung folgt die Letzte, die fibrotische Phase (Abb. 1.1c). Dieses Spätstadium wurde nach einer Krankheitsdauer von ungefähr 24 Monaten beschrieben⁹⁹. Die geschädigten Bereiche in den Herzhöhlen werden durch kollagenes Bindegewebe ersetzt und wand-

ständige Ablagerungen fibrosieren, was zu einer starken restriktiven Funktionseinschränkung des Herzens führt^{78, 99}.

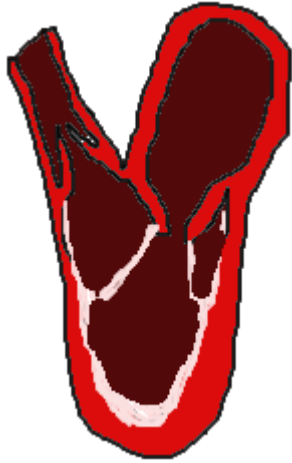


Abb. 1.1c: Fibrotische Phase der eosinophilen Endokarditis

1.4.2 Andere Organbeteiligungen

Organbeteiligungen werden bei mehr als der Hälfte aller Patienten mit HES gefunden⁹⁹. Neben dem Herzen sind auch Haut, Lunge sowie Nervensystem häufig betroffen. Schäden an der Haut sind beim HES eher unspezifisch. Sie treten meistens in Form von angiodermatösen und urticarialen Läsionen in Erscheinung. Nicht selten sind auch erythematöse oder pruritisches Papeln wie auch ekzematöse Knoten zu beobachten^{73, 87}. Die Spannweite im Rahmen einer pulmonalen Organbeteiligung erstreckt sich von chronischem, trockenem Husten oder bronchialer Hyperreaktivität, ohne radiologische Auffälligkeiten, bis hin zu restriktiver Lungenerkrankung mit pulmonalen Infiltraten³⁹. In manchen Fällen wurde auch von einem „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) berichtet sowie von einer aufgetretenen Lungenfibrose nach langem Krankheitsverlauf⁷⁴.

Schädigungen am zentralen Nervensystem stellen neben der Herzbeteiligung meist die schwerwiegendste Komplikation im Rahmen des HES dar. Die Befunde betreffen hier sowohl das zentrale (diffuse Enzephalopathie) wie auch das periphere Nervensystem (Polyneuropathie). Die diffuse Enzephalopathie imponiert durch Verhaltensänderung, verschlechterte kognitive Leistungsfähigkeit, Konfusion und Gedächtnisverlust. Periphere Neuropathien zeigen sich in symmetrischen oder asymmetrischen Sensibilitätsstörungen, motorischen Störungen und in einer Kombination von beidem. Auch intrakranielle Venenthrombosen können durch den pro-koagulatorischen Zustand während einer

persistierenden Hypereosinophilie vorkommen⁷⁴. Die weitaus größte Bedeutung haben allerdings Schlaganfälle oder transiente ischämische Attacken in Form von peripheren Embolien in Folge intrakardialer Thrombenbildung^{56, 103}.

1.5 Diagnosemöglichkeiten der kardialen Beteiligung

Ein offizieller Diagnosealgorithmus zur Beurteilung der kardialen Beteiligung im Rahmen des HES existiert derzeit nicht. Typische Veränderungen sind für die etablierten Untersuchungsmethoden, wie EKG und Echokardiographie, beschrieben^{56, 74}. EKG-Veränderungen können sehr variabel sein und sind nicht spezifisch^{59, 90}. Die häufigsten Veränderungen sind T-Negativierungen⁵⁹. Die Echokardiographie ist derzeit die wichtigste Untersuchungsmethode zur nicht-invasiven Beurteilung der kardialen Beteiligung beim HES und ist in der Lage, Auffälligkeiten in verschiedenen Phasen der Erkrankung zu erkennen. Allerdings ist sie oft nur in der Lage, indirekte Veränderungen wie murale Thromben, Wandbewegungsstörungen oder Klappenpathologien zu erkennen, und kann eine direkte Gewebescharakterisierung nicht leisten^{4, 57}. Blutparameter, die auf die F/P-Variante des HES hinweisen, gelten als Risikofaktor. Im Akutstadium kann es desweiteren zu einer Erhöhung der Herzenzyme kommen, allerdings existieren keine weiteren speziellen Laboruntersuchungen oder Blutparameter⁷⁴. Goldstandard zur Diagnose einer kardialen Beteiligung beim HES ist weiterhin die endomyokardiale Biopsie⁵⁶. Sie kann direkt eosinophile Granulozyten im Endomyokard nachweisen. Hierzu werden in der Regel mehrere Biopsien gewonnen. Die histopathologischen Befunde umfassen je nach Phase fibrotische Endokardverdickungen, murale Thromben sowie den Nachweis von Entzündungen, Thrombosierungen und fibrotischen Veränderungen der kleinen intramuralen Koronargefäße²¹. Die Biopsie kann allerdings bei inhomogenen Herzbeteiligungen Fehldiagnosen ergeben und stellt darüber hinaus ein invasives Verfahren dar, das in seltenen Fällen zu schweren Komplikationen führen kann, und eignet sich aus diesem Grund nicht als Screening- bzw. Verlaufsmethode. Eine nicht-invasive Modalität, die eine Gewebstypisierung erlaubt, wäre somit von großem klinischen Interesse bei der Abklärung einer kardialen Beteiligung im Rahmen von hypereosinen Zuständen.

1.6 Kontrastverstärkte MRT in der Kardiologie

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich in den vergangenen Jahren zunehmend in der klinischen Kardiologie bewährt. Sie liefert bei erworbenen und angeborenen Herzkrankheiten anatomische und funktionelle Informationen mit hoher räumlicher Auflösung und ist der

Goldstandard in der Quantifizierung von ventrikulärer Funktion, Ejektionsfraktion und myokardialer Masse⁶¹. Durch die native T1- und T2-Wichtung sowie durch T1- gewichtete Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe kann eine Gewebetypisierung erfolgen. Bei den verwendeten Kontrastmitteln handelt es sich in der Regel um gadoliniumhaltige Chelatverbindungen (Gd-DTPA), die sich nach intravenöser Gabe rasch durch Diffusion im Extrazellularraum verteilen. In geschädigten Gewebearealen reichern sich diese Kontrastmittel verzögert an bzw. weisen eine protrahierte Auswaschkinetik im Vergleich zu normalen Myokard auf, so dass durch verzögert angefertigte Aufnahmen pathologische von normalen Gewebeprozesse unterschieden werden können³⁵. Der zugrunde liegende Mechanismus, der zur Anreicherung extrazellulärer Kontrastmittel im geschädigten Myokardium führt, ist nicht vollständig geklärt. Es gibt Hinweise, dass das Verteilungsvolumen und somit die Konzentration vom MRT-Kontrastmittel in pathologischen Gewebearealen am Herzen erhöht sind.^{79, 86} Es wird angenommen, dass dies zum einen durch den Verlust der Integrität der Myozyten-Zellmembran bedingt ist. Dies ermöglicht es den Kontrastmittelmolekülen in den Intrazellularraum von geschädigten Muskelzellen zu diffundieren, was normalerweise durch eine intakte Zellmembran verhindert wird. Ebenso kann die Ausbildung eines Gewebeödems zu einer Vergrößerung des interstitiellen Raumes führen, was in gleicher Weise das Verteilungsvolumen der Kontrastmittel erhöht. Darüber hinaus weisen gadoliniumhaltige Kontrastmittel eine langsamere Auswaschung aus geschädigtem Myokardgewebe auf als aus normalem Myokardgewebe, weshalb sich diese Regionen auf späten Aufnahmen gut abgrenzen lassen³⁵. Durch die kontrastverstärkte kardiovaskuläre MRT (k-MRT) können verschiedene kardiale Gewebe-Pathologien durch unterschiedliche Muster der Kontrastmittelanreicherung nicht-invasiv unterschieden werden. Akute myokardiale Nekrose^{31, 35} wie im akuten Infarkt, aktive Inflammation⁴⁸ und auch Fibrose, wie im chronischen Myokardinfarkt³⁶ oder bei nicht-ischämischen Kardiomyopathien⁵³, sind durch eine Kontrastmittelanreicherung darstellbar. Somit repräsentiert die kontrastverstärkte kardiale MRT eine geeignete Technik, um die verschiedenen Pathologien während der unterschiedlichen Phasen der Löffler-Endokarditis direkt zu visualisieren.

1.7 Kontrastverstärkte MRT beim HES

Die kontrastverstärkte MRT zeigt großes Potential in der Detektion einer Herzbeteiligung beim Hypereosinophilen Syndrom. Bisher wurde die Verwendung der kontrastverstärkten MRT zur Diagnostik einer kardialen Beteiligung beim HES nur in einzelnen Fallberichten beschrieben^{5-7, 9-11, 13, 14, 17, 23, 52, 60, 63, 65, 78, 84, 91}. Eine systematische Untersuchung findet sich bisher nicht in der Literatur. Darüber hinaus wurden noch keine charakteristischen Merkmale in der k-MRT bzw. eine Phasendifferenzierung der Löffler Endokarditis basierend auf Bildgebungseigenschaften beschrieben.

1.8 Zielsetzung

Ziel dieser Studie war es Patienten mit Hypereosinophilem Syndrom systematisch mittels kontrastverstärkter MRT hinsichtlich einer Herzbeteiligung zu untersuchen und den diagnostischen Wert dieser Bildgebungsmodalität für die nicht-invasive Detektion einer eosinophilen Endokarditis zu beurteilen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Zwischen 2004 und 2008 wurden Patienten mit nachgewiesenem HES prospektiv hinsichtlich einer eosinophilen Herzerkrankung untersucht. Die Diagnose HES wurde, basierend auf den erweiterten „Chusid-Kriterien“, getroffen, die das Vorhandensein einer unklaren persistierenden peripheren Hypereosinophilie ≥ 6 Monate **und/oder** Zeichen oder Symptome einer daraus resultierenden Organstörung bzw. eines Organschadens, der im Zusammenhang mit der Eosinophilie erscheint, (Herz, ZNS, Lunge, Haut, GIT) fordern^{12, 38}. Bekannte Ursachen einer Eosinophilie (z.B. Parasiten, primäre Allergien, hämatologische oder andere Neoplasien) müssen in diesem Zusammenhang durch angemessene Untersuchungen ausgeschlossen werden. Die Varianten des HES (M-HES, L-HES, idiopathisches HES) wurden mittels einer Knochenmarkspunktion inklusive Morphologie, Fluss-Zytometrie, zytogenetischer Analyse und PCR zur Evaluation einer FIP1L1-PDGFR α -Fusion sowie mittels Serum Interleukin-5 Wert und T-Zell-Klonalität, klassifiziert. Ausschlusskriterien waren ein vorausgegangener Myokardinfarkt und Kontraindikationen (Klaustrophobie, Schrittmacher, Niereninsuffizienz) für eine kontrastverstärkte MRT-Untersuchung.

Insgesamt wurden 18 potentielle Patienten mit HES für die Studienteilnahme rekrutiert. Zwei Patienten wurden wegen Klaustrophobie ausgeschlossen, ein Patient zog seine Zusage zurück, ein weiterer Patient war in einem zu schlechten Allgemeinzustand, um eine MRT-Untersuchung durchzuführen. Letztendlich wurden 14 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten hatten entweder kardiale Symptome (3 Patienten) oder wurden ohne kardiale Beschwerden hinsichtlich einer Herzbeteiligung gescreent (11 Patienten). Alle Patienten unterzogen sich einer klinischen Untersuchung, einem 12-Kanal- und Belastungs-Elektrokardiogramm (EKG), einer transthorakalen Echokardiographie (TTE), einer laborchemischen Testung auf Troponin T sowie einer kontrastverstärkten MRT-Untersuchung. Die Patienten wurden bei einem pathologischem Belastungs-EKG, reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion oder Wandbewegungsstörungen einer Koronarangiographie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit zugeführt. Bei einem Patienten wurde eine endomyokardiale Biopsie mit anschließender histologischer Untersuchung durchgeführt. Serielle k-MRT-Untersuchungen wurden bei zwei Patienten mit anormaler Kontrastmittelanreicherung durchgeführt. Alle Patienten wurden über den Ablauf und die Risiken der Studie aufgeklärt und gaben vor Einschluss in die Studie ihre Einverständniserklärung.

2.2 Differentialdiagnosen

Um bei einem Patienten ein HES diagnostizieren zu können, müssen nicht nur die grundlegenden Definitionskriterien der Krankheit zutreffen, sondern es müssen auch alle anderen Krankheiten ausgeschlossen werden, die typischerweise mit einer Hypereosinophilie zusammenhängen können. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um allergische oder parasitäre Grunderkrankungen. Andere sehr seltene Gründe für eine Hypereosinophilie umfassen maligne hämatologische Leiden, wie CMML-Eos, Morbus Hodgkin und das T-Zell-Hautlymphom. Auch solide Tumore des Dickdarms oder der Lunge oder systemische Vaskulitiden, wie das Churg-Strauss-Syndrom, können eine Hypereosinophilie verursachen. Bindegewebserkrankungen, wie rheumatoide Arthritis, Infektionskrankheiten, wie Skabies, HIV oder HTLV und brochopulmonale Aspergillosen, erweitern das breite Spektrum der Differentialdiagnosen bei bestehender Hypereosinophilie. Nicht zu vernachlässigen sind auch Hautkrankheiten wie Psoriasis, endokrine oder metabolische Störungen, wie Nebenniereninsuffizienz bzw. Cholesterolemie oder auch toxikologische Ursachen mit dem Paradebeispiel des „eosinophilia-myalgia-syndroms“. Frühere Differentialdiagnosen, wie eosinophile Gastritis oder eosinophile Pneumonie, bei denen ganz spezifisch ein Organ befallen wird, wurden in das HES-Spektrum mit aufgenommen, obwohl das HES klassischerweise eine Multisystem-Beteiligung aufweist. Alle Patienten wurden auf die oben genannten möglichen Begleiterkrankungen hin untersucht und nach Ausschluss der entsprechenden sekundären Ursachen in die Studie eingeschlossen.

2.3 Studienablauf

2.3.1 Ruhe-EKG und Belastungs-EKG

Initial wurde jeweils ein 12-Kanal Ruhe-EKG durchgeführt, von einem erfahrenen Kardiologen interpretiert und als anormal (z.B. pathologischer Grundrhythmus, Schenkelblock, bifaszikulärer- oder atrioventrikular Block, Herzachsenveränderungen und pathologische Q oder ST-T-Streckenveränderungen) bzw. normal klassifiziert. Nach Ausschluss eines erhöhten Troponin-T-Wertes in der Laboruntersuchung wurde ein protokolliertes Belastungs-EKG (Bruce-Protokoll) in aufrechter Position durchgeführt. Die Senkung des ST-Segmentes wurde an der J-Junction gemessen und die

ST-Steigung über die folgenden 60 ms registriert. Horizontale und deszendierende ST-Segment-Senkungen von mindestens 1.0 mm wurden als anormal definiert.

2.3.2 Echokardiographie

Eine 2-dimensionale, transthorakale Echokardiographie wurde mit einem kommerziell erwerbbaaren Ultraschallgerät (Sonos 5500, Philips; Andover, Massachusetts) durchgeführt. Standard apikale 2-Kammer-, 3-Kammer-, 4-Kammerblicke sowie axiale Schnitte wurden von einem erfahrenen Kardiologen aufgezeichnet und hinsichtlich links- und rechtsventrikulärer, sowie globaler systolischer Funktion, myokardialer Wanddicke, intrakardialer Obstruktionen und möglicher Klappenpathologien untersucht. Doppler-Werte der linksventrikulären Compliance (E:A-Ratio) wurden zur Beurteilung der diastolischen Funktion ebenfalls registriert.

2.4 Magnetresonanztomographie

2.4.1 Prinzip MRT

Die Magnetresonanztomographie nutzt das Resonanzsignal der Wasserstoffkerne (Protonen), die im Gewebewasser und im Fettgewebe des menschlichen Körpers reichlich vorhanden sind. Die Eigenrotation (sog. Spin) des Protons lässt ein Magnetfeld (sog. magnetische Moment) entstehen, das einem Stabmagneten ähnlich ist (magnetischer Dipol). Die Spins haben in biologischem Gewebe beliebige, zufällig verteilte Richtungen. Bei Anlegen eines äußeren, statischen Magnetfeldes beginnt sich nun die Achse des Spins nach der Richtung des äußeren Magnetfeldes auszurichten (sog. Präzessionsbewegung). Die Frequenz der Präzessionsbewegung (sog. Larmor-Frequenz) ist proportional zur Stärke des äußeren Magnetfeldes und beträgt für Protonen 42,6 MHz/T. In einem Gleichgewicht zwischen dem äußeren Magnetfeld und dem Spin der Wasserstoffkerne ergibt sich eine Nettomagnetisierung (sog. Längsmagnetisierung M_z) parallel zum äußeren Magnetfeld. Wird nun ein zusätzlicher Hochfrequenzimpuls eingestrahlt, kann die Achse der Spins aus ihrer Gleichgewichtslage gekippt werden. Die Frequenz muss gleich der Larmor-Frequenz sein, da sonst kein messbarer Effekt festgestellt werden kann. Ein Hochfrequenzimpuls, der die Längsmagnetisierung komplett um 90° kippt, also quer zum Hauptmagnetfeld (sog. Transversalmagnetisierung M_{xy}), wird 90°-Puls genannt. Der zeitliche Abstand zwischen zwei aufeinander folgenden 90° -Impulse wird als Repetitionszeit (TR) bezeichnet⁸¹.

2.4.2 Relaxation

Nach Ende des eingebrachten Hochfrequenzimpulses beginnt die Rückkehr (Relaxation) der magnetischen Momente in ihren Gleichgewichtszustand zum äußeren Magnetfeld. Diese Rückkehr besteht aus einer Transversal- und einer Longitudinalkomponente. Der meist schnellere Relaxationsprozess führt zu einer Abnahme der Transversalkomponente. Geringe Inhomogenitäten des Magnetfeldes, die durch Wechselwirkungen der Protonen untereinander (Spin-Spin-Wechselwirkung) bedingt sind, bewirken eine exponentielle Abnahme der Transversalmagnetisierung. Diese wird durch die transversale Relaxationszeit T_2 charakterisiert. Die longitudinale Relaxationszeit T_1 bildet die mit exponentieller Geschwindigkeit ablaufende Rückkehr der zuvor ausgelenkten Spins in die Richtung des äußeren Magnetfeldes ab. Dieser Vorgang wird beeinflusst von Wechselwirkungen zwischen den Spins und den umgebenden Atomen (Spin-Gitter-Relaxation). Jedes Gewebe besitzt eine charakteristische Relaxationszeit. Die T_1 -Zeiten in menschlichem Gewebe betragen zwischen 490 und 2400 ms. Die T_2 -Zeiten liegen im Bereich von 43 bis 160 ms. Für Herzmuskulatur beträgt die T_1 -Zeit 870 ms, die T_2 -Zeit 75 ms⁸¹.

2.4.3 Spinecho

Ein zweiter Impuls, der nach einer bestimmten Zeit die Transversalmagnetisierung um 180° kippt (sog. 180° -Impuls), kann die Dephasierung wieder umkehren (sog. Rephasierung). Nach der Echozeit (TE, Zeit nach Einstrahlung des 90° -Impuls) kann das Maximum des Spinechosignals registriert werden⁸¹. Auch eine Vorzeichenumkehr des Frequenzkodiergradienten (s.u.) für einen kurzen Zeitausschnitt bewirkt eine Rephasierung und damit ein Spinecho⁸².

2.4.4 Bildentstehung und Ortskodierung

Zur Erzeugung eines Bildes, ist die räumliche Zuordnung der Signale nötig, die mit Hilfe von räumlich und zeitlich variablen Magnetfeldern, sog. Gradientenfeldern, erfolgt. Für jede Richtung im Raum ist ein Gradient mit in jeweiliger Richtung kontinuierlich steigender Magnetfeldstärke bestimmt. Zusammen mit der Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses wird senkrecht zur gewünschten Schichtorientierung (z.B. z-Richtung) ein Gradientenfeld angeschaltet. Dadurch wird nur eine einzelne Schicht angeregt, in der die Larmor-Frequenz gleich der Frequenz des Hochfrequenzimpulses ist. Die Ortskodierung innerhalb dieser Schicht erfolgt mittels Phasen- und die Frequenzkodierung: Die Phasenkodierung, z.B. in y-Richtung, erfolgt durch ein kurzzeitiges Anschalten eines Gradientenfeldes in dieser Richtung, in der nun Phasendifferenzen auftreten. Das Ausmaß der Phasendifferenz hängt von der

Stärke des Phasenkodiergradienten ab, sodass das resultierende Signal eine Information über die y-Richtung erhält. Der Frequenzkodiergradient sorgt während der Messung in der x-Richtung für eine örtliche Abhängigkeit der Larmorfrequenz als Funktion von Dauer und Stärke des Frequenzkodiergradienten. Insgesamt ergibt sich eine Abhängigkeit der Larmorfrequenz von der Position in x-Richtung sowie von der Zeit (entspricht der Position in y-Richtung). Das registrierte Signal lässt sich mittels einer Fourier-Transformation dem Entstehungsort zuordnen und somit kann letztendlich ein Bild berechnet werden. Bei einer Messung in Frequenzkodierrichtung werden alle Punkte einer Zeile des zukünftigen Bildes gescannt. Für jede weitere Zeile ist die Wiederholung der Messung mit einem anderen Phasenkodiergradienten und unveränderter Anregung sowie Frequenzkodierung nötig⁸¹.

2.4.5 Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie

Für die MRT ist eine große Anzahl von Kontrastmitteln vorhanden. Der wirksame Bestandteil in den Kontrastmitteln sind sog. paramagnetische Metallionen mit verschiedener Anzahl an ungepaarten Elektronen in ihrer Schale. Deren Eigenrotation (Spin) bewirkt ein magnetisches Moment, das ungefähr 1000fach stärker ist als das der Protonen⁹⁶. Als Metallionen finden zum Beispiel Gadolinium, Mangan, Eisen oder Dysprosium Anwendung⁷⁷. Die MRT-Kontrastmittel sind im Gegensatz zu anderen Röntgenkontrastmitteln auf den Aufnahmen nicht direkt darstellbar. Ihr Effekt entsteht durch eine Wechselwirkung mit den umgebenden Protonen und bewirkt eine Verkürzung sowohl der T1- als auch der T2-Relaxationszeit. Die MRT-Kontrastmittel können je nach Verhalten im Organismus als extrazellulär, intravaskulär, zielgerichtet oder intrazellulär klassifiziert werden⁷⁷. Um diese Eigenschaften zu erlangen ist eine "Verpackung" bzw. Kombination der Metallionen in passender Weise nötig, die z.B. in Form einer Hülle aus Carboxydextran oder eines Komplexes mit einer Polyaminocarbonsäure erfolgen kann⁹⁶. In der kardiovaskulären Bildgebung sind extrazelluläre Kontrastmittel weit verbreitet^{20, 77}, zu denen auch der Komplex von Gadolinium (Gd) mit der Polyaminocarbonsäure Diethylentriaminpentaacetat (DTPA) zählt. Gd-DTPA diffundiert aus den Kapillaren passiv ins Interstitium. Den Intrazellulärraum intakter Zellen erreichen diese Kontrastmittel nicht, da sie eine intakte Zellmembran nicht durchdringen können^{77, 96}. Der Gadolinium-Komplex mit DTPA wird nahezu ausschließlich über die Nieren ausgeschieden⁹⁶. Bei den Gd-Komplexen handelt es sich um weitestgehend biologisch neutrale Substanzen, sodass Wechselwirkungen mit biologischem Gewebe nur bei extrem hohen Konzentrationen stattfinden. Die typischen Nebenwirkungen von Gd-DTPA sind vergleichbar mit Nebenwirkungen von anderen Röntgenkontrastmitteln, wie beispielsweise gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen), lokale Symptome an der Injektionsstelle (Wärme, Schmerz), allergieähnliche Haut- oder Schleimhautreaktionen oder einer Flush-Symptomatik. Bei den in der

klinischen Anwendung üblichen Dosierungen scheint das Risiko einer Nierenschädigung bedingt durch die Gadolinium-Komplexe sehr gering zu sein. Zu den Risikofaktoren für eine Nierenschädigung zählen wie bei der Verwendung anderer Röntgenkontrastmitteln eine vorbestehende Niereninsuffizienz, Dehydratation, Einnahme nephrotoxischer Medikamente oder eine Herzinsuffizienz⁹⁶. Zu beachten ist, dass in jüngster Vergangenheit gehäuft Berichte über dermale Nebenwirkungen von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion auftraten⁶⁴, was als nephrogene systemische Fibrose (NSF) bezeichnet wird²⁵. In diesen Fällen wurde ca. zwei bis vier Wochen nach Gd-Gabe eine Verhärtung der Haut beobachtet, wobei sich histologisch eine Verdickung der Dermis sowie Gd-Ablagerungen zeigten. Verläufe mit schweren Behinderungen können dabei auftreten und auch Todesfälle sind beschrieben²⁹. Als Ursache wird eine Dissoziation der Gd-Komplexe diskutiert, die durch eine bei Niereninsuffizienz häufiger vorliegende Azidose begünstigt wird. Die freien hochtoxischen Gd-Ionen präzipitieren und lagern sich in verschiedenen Geweben ab, wodurch eine Entzündungsreaktion entsteht²⁵. Eine spezifische Therapie ist bisher nicht bekannt. Aus diesem Grund sollte die Indikation für Gd-haltige Kontrastmittel bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min}$) sehr streng gehalten werden^{25, 29}.

2.4.6 Pulssequenzen

Pulssequenzen unterscheiden sich in Amplitude, Zeitdauer und Zeitpunkt der Hochfrequenz- und Gradientenimpulse sowie dem Grad der Auslenkung des Spins bedingt durch den Anregungspuls. Durch eine entsprechende Wahl dieser Parameter können Aufnahmen erzeugt werden, bei denen entweder die T1- oder die T2-Zeit betont wird, was als sog. T1- bzw. T2-gewichtete Aufnahme bezeichnet wird⁸². Jedes Gewebe ist durch eine charakteristische T1- und T2-Zeit gekennzeichnet und stellt sich auf den Aufnahmen mit unterschiedlichem Signal bzw. Kontrast dar. Auf diese Weise können Gewebe spezifisch unterschieden werden. Die jeweils verwendete Sequenz sollte sich nach der kardialen Fragestellung richten. In der vorliegenden Studie kamen folgende Pulssequenzen zum Einsatz:

Segmentierte Inversionssequenz

Zur Beurteilung der Kontrastmittelanreicherung wurde eine 3-dimensionale, ultraschnelle Inversionssequenz (IR-turbo-FLASH) verwendet. Es handelt sich um eine T1-gewichtete Sequenz. Im Vergleich zu anderen T1-gewichteten Sequenzen bietet sie den höchsten Kontrast zwischen einer Kontrastmittelanreicherung und normalem Myokard⁸⁸. Um Bewegungsartefakte möglichst gering zu halten, erfolgt die Aufnahme in der Diastole. Dazu erfolgt im Anschluss an die R-Zacke im EKG ein nicht-selektiver 180°-Impuls. Im Anschluss daran erfolgt die Akquisition der MR-Signale nach einem Zeitintervall, der sog. Inversionszeit (TI) (Abbildung 2.1). Die Inversionszeit ist variabel und muss individuell so gewählt werden, dass normales Myokard kein Signal aufweist. Bei einer Akquisition 20 Minuten nach KM-Gabe beträgt die Inversionszeit typischerweise ca. 300 ms. In den Bereichen, in denen eine Kontrastmittelanreicherung vorliegt, ist die T1-Relaxation beschleunigt und somit im Vergleich zu normalem Myokard mehr longitudinale Magnetisierung M_z vorhanden, die sich in einem vermehrten Signal widerspiegelt. Die Minimierung des Signals aus normalem Myokard wird durch die entsprechende Inversionszeit ermöglicht und führt zu einem maximalen Kontrast zwischen Kontrastmittelanreicherung und Vergleichsmyokard. Zur Reduktion von Bewegungsartefakten durch die Atmung werden die Aufnahmen während Atempausen durchgeführt, die ca. 8 Sekunden pro Aufnahme (8 Schichten) betragen^{88 37, 50, 97}.

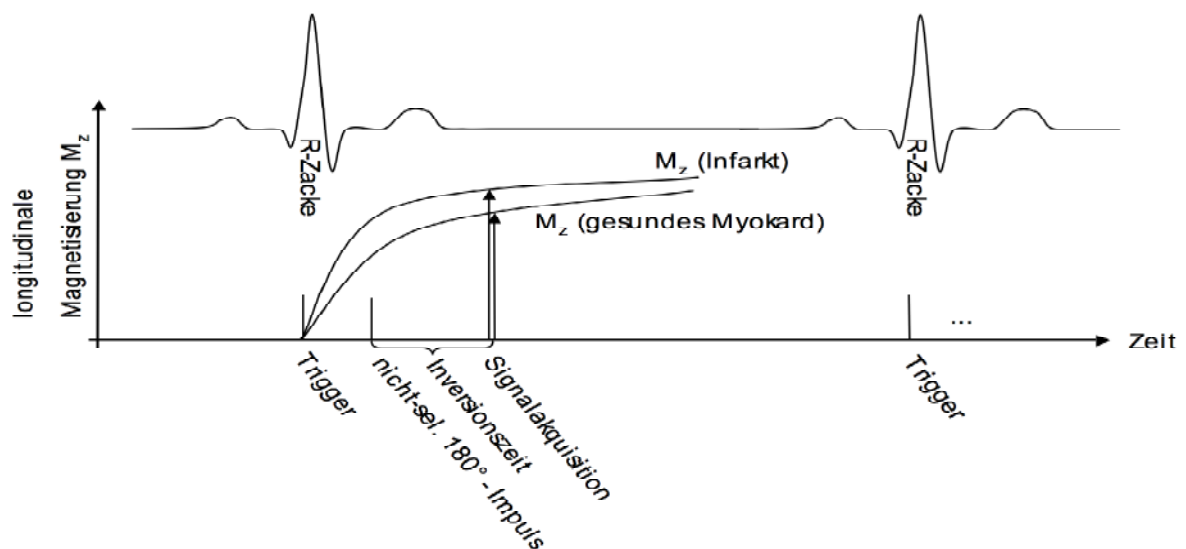


Abbildung 2.1: 3D-segmented inversion-recovery turboFLASH-Sequenz, M_z = longitudinale Magnetisierung; nach⁸⁸.

Schnelle Gradientenecho-Technik

Für Wandbewegungsstudien wurde eine EKG-getriggerte schnelle Gradientenecho-Sequenz (TrueFISP-Sequenz) verwendet. Besonders Flüssigkeiten (z.B. Blut) bieten bei dieser Sequenz eine hohe Signalintensität und somit einen hohen Kontrast zum umliegenden Myokard. Bei möglichst kurzem TR lassen sich Bewegungsartefakte minimieren⁸². Durch Atemanhalteverfahren von ca. 8-12 Sekunden gelingt die Aufnahme einer repräsentativen Schicht im Cine-Mode bei einer zeitlichen Auflösung von 20-30 Phasen pro Herzzyklus^{2 3}. Eine Übersicht über die charakteristischen Parameter der beiden Sequenzen gibt Tabelle 2.1.

	3D-IR-turboFLASH	TrueFISP
Schichtdicke	4mm	8mm
Auflösung	1,5 x1,5 mm	1,5 x 1,5 mm
TR	4,0 ms	35 ms
TE	1,5 ms	1,5 ms
Auslenkungswinkel	30°	80°

Tabelle 2.1: MRT-Messparameter der verwendeten Sequenzen zur Beurteilung der Kontrastmittelanreicherung (3D-IR-turboFLASH) sowie der Wandbewegung (TrueFISP).

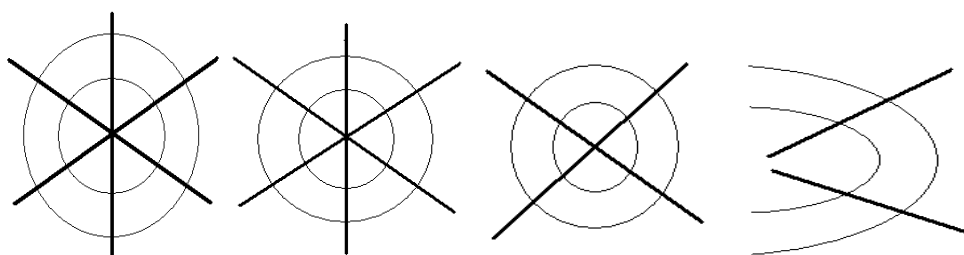
2.4.7 Magnetresonanztomographie Untersuchungsprotokoll

Die MRT-Untersuchungen fanden an einem 1,5 T-Gerät (Siemens Sonata, Erlangen, Deutschland) statt, das mit ultraschnellen Gradienten, sowie einer speziellen Herzspule ausgestattet ist. Die Patienten waren in Rückenlage. Über die gesamte Dauer einer Untersuchung von insgesamt ca. 45 Minuten bestanden eine kontinuierliche EKG-Überwachung sowie stets die Möglichkeit zur Kommunikation des Patienten mit dem medizinischen Personal. Nach Übersichtsaufnahmen zur Lokalisation und Orientierung wurde zunächst die Aufnahme der linksventrikulären Funktion mittels TrueFISP Sequenz durchgeführt. Ein vollständiger Datensatz des gesamten linken Ventrikels bestand aus ca. 12 Kurzachsenschnitten mit einem Schichtabstand von 8 mm bei einer Auflösung von 1,5 x 1,5 mm. Des Weiteren wurden jeweils eine repräsentative Ansicht im 2- und 4-Kammerblick aufgenommen. Der Ablauf eines Herzzyklus umfasste ca. 20 bis 30 Aufnahmen pro Herzzyklus. Direkt danach erhielten alle Patienten das Gd-DTPA-Kontrastmittel als Bolus injiziert in einer Dosierung von 0,2 mmol/kg Körpergewicht. Nach 15 Minuten wurde ein sog. TI-Scout durchgeführt. Hierbei wurde eine repräsentative Schicht des linken Ventrikels mit jeweils um 25ms unterschiedlichen Inversionszeiten aufgenommen. Aus dieser Reihe von Aufnahmen wurde anschließend die Inversionszeit ausgewählt, bei

der gesundes Myokard das geringste Signal aufwies. Mit dieser Inversionszeit wurden dann 20 Minuten nach Kontrastmittelgabe die 3D-IR-turboFLASH-Aufnahmen akquiriert, die zur Beurteilung der Kontrastmittelanreicherung dienten. Innerhalb von 3 bis 4 Atempausen von jeweils 8 Sekunden war es möglich, den gesamten linken Ventrikel in 20 bis 30 Kurzachsenschnitten mit einer Schichtdicke von 4 mm bei einer Auflösung von 1,5 x 1,5 mm darzustellen. Die Orientierung der 3D-IR-turboFLASH-Aufnahmen war identisch mit den Wandbewegungsstudien. Ebenso in identischer Ausrichtung zu den Wandbewegungsaufnahmen wurden auch die kontrastverstärkten Aufnahmen in den langen Achsen des 2- und 4-Kammerblickes aufgenommen.

2.5 Analyse der Kontrastmittelanreicherung in der k-MRT

Die Aufnahmen in der kontrastverstärkten MRT wurden von zwei erfahrenen Untersuchern beurteilt und mittels Konsensentscheidung hinsichtlich einer Kontrastmittelanreicherung bewertet. Zur Analyse der kardialen Kontrastmittelanreicherung im linken Ventrikel wurde ein 17-Segment-Modell benutzt, das von der American Heart Association in diesen Untersuchungen empfohlen wird.⁸ Auf diesem Modell basierend wurden repräsentative Kurz-Achsen-Schnitte der basalen (6 Segmente), der mittleren (6 Segmente) und der apikalen (4 Segmente) Region des linken Ventrikels analysiert. Der Apex wurde mittels eines Lang-Achsen-Schnitts beurteilt. Der rechte Ventrikel wurde, basierend auf denselben repräsentativen Kurz-Achsen-Schnitten, in 9 Segmente (18-26) unterteilt. Das Vorhandensein bzw. Fehlen einer Kontrastmittelanreicherung sowie ihre transmurale Ausbreitung wurde für jedes Segment von zwei unabhängigen Untersuchern visuell und subjektiv nach folgendem 3-Punkte-Schema im Konsens definiert: 0 = Keine Anreicherung, 1 = 1 % - 50% (endokardial), 2 = >50 % (transmural) Kontrastmittelanreicherung in Bezug auf die myokardiale Wanddicke.⁹⁷ Der Summenscore der Kontrastmittelanreicherung wurde für jeden Patienten berechnet.



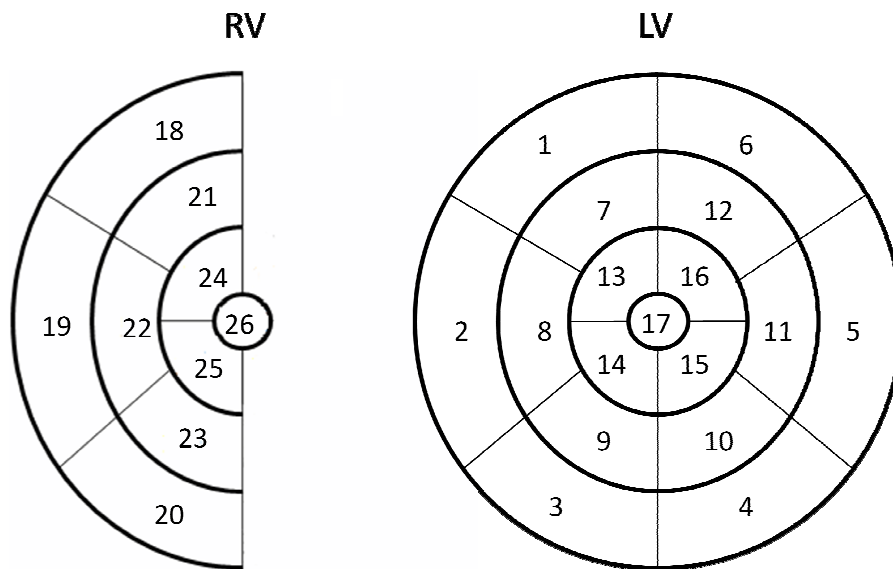


Abb. 2.2: Oben: 17-Segment-Model (Linker Ventrikel); Unten: 26-Segment-Model (rechter und linker Ventrikel)

2.6 Analyse der ventrikulären Funktion

Die linksventrikuläre Funktion wurde mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Softwareprogramms (Syngo Argus Ventricular Funktion; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) bestimmt.

2.6.1 Globale ventrikuläre Funktion

Zur Bestimmung der globalen links- und rechtsventrikulären Funktion wurde bei allen Kurzachsenschichten die enddiastolische sowie endsystolische Endo- und Epikard-Kontur gezeichnet. Mit Hilfe eines Computerprogramms wurden linksventrikuläre Parameter, wie das enddiastolische und endsystolische Volumen, sowie die Auswurffraktion gemäß der Formel $(\text{enddiastolisches Volumen} - \text{endsystolisches Volumen}) / \text{enddiastolisches Volumen} \times 100$) berechnet. Ein weiterer Parameter war die linksventrikuläre Myokardmasse.

2.6.2 Regionale ventrikuläre Funktion

Die regionale links-und rechtsventrikuläre Funktion wurde anhand der bestehenden endo- und epikardialen Konturen in drei zur KM-Anreicherungsanalyse analogen Kurzachsenschichten mit Hilfe desselben 17- bzw. 26-Segmentmodells berechnet (Abbildung 2.2). Mit Hilfe des Computerprogramms konnte für jedes Segment die enddiastolische und endsystolische Wanddicke sowie die prozentuale systolische Wanddickenzunahme gemäß der Formel $(\text{endsystolische Wanddicke} - \text{enddiastolische Wanddicke}) / \text{enddiastolische Wanddicke} \times 100$ berechnet werden.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Einen Überblick über die allgemeinen Patientencharakteristika gibt die Tabelle 3.1. Vierzehn Patienten mit HES konnten in die Studie eingeschlossen werden. Das mediane Alter der in die Studie eingeschlossenen Patienten lag bei 57,5 Jahren (42,5; 63,75). Neun der vierzehn Patienten waren Frauen (64,3 %). Kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. Risikofaktoren waren in geringer Ausprägung vorhanden. Ein Patient wies einen arteriellen Hypertonus auf, einer einen Diabetes mellitus Typ II sowie ein anderer eine Hypercholesterinämie (Nr. 2, 7 und 6). Das mediane Zeitintervall zwischen der Diagnosestellung des HES und der kardialen Untersuchung betrug 36 (8,25; 81) Monate.

Alter, Median (IQR), Jahre	57,5 [42,5; 63,75]
Geschlecht , Weiblich	64,3 %
Dauer HES-Erkrankung, Median, (IQR), Monate	36 [8,25; 81]
Hypertonie	7 %
Diabetes	7 %
Hypercholesterinämie	7 %
Nikotin	0 %
KHK	0 %

Tabelle 3.1: Allgemeine Patientencharakteristika. IQR: interquartile range.

3.2 Patientenparameter im Rahmen des Hypereosinophilen Syndroms

Tabelle 3.2 gibt einen Überblick über die Patientenmerkmale im Rahmen des Hypereosinophilen Syndroms. Der mediane Eosinophilenwert zum Zeitpunkt der Untersuchung lag in diesem Patientenkollektiv bei 875/ μ l (331,125; 2371,7). Der maximale Eosinophilenwert im Krankheitsverlauf zeigte bei den Patienten einen Median von 4518/ μ l (2663; 6022,5). Bei allen Studienteilnehmern zeigte sich in der Knochenmarksbiopsie eine eosinophile Infiltration. Bei drei Patienten (21,4 %) konnte nach Abschluss der Diagnostik ein F/P-HES diagnostiziert werden. Ein Patient wies die lymphozytische Form des HES auf (7,1%), die anderen Patienten zeigten die idiopathische Form dieser Erkrankung. Bis auf drei Patienten zeigten alle HES-Patienten nicht kardiale Organbeteiligungen. Da im Rahmen dieser Studie die Mehrzahl der Patienten aus der dermatologischen Abteilung rekrutiert wurde, war

die dermatologische Organbeteiligung entsprechend hoch. Der Großteil der Patienten wurde mit Kortikosteroiden behandelt (92,9%). Ungefähr ein Drittel der Patientenpopulation erhielt Imatinib oder Mepolizumab, zwei Patienten wurden zusätzlich mit Methotrexat oder Interferon alpha behandelt. Detaillierte Angaben zur nicht kardialen Organbeteiligung und zum medikamentösen Therapie-schema sind in Tabelle 3.3. aufgeführt.

	E-Wert (/ μ l)	Max. E- Wert (/ μ l)	KM- Eosinophilie	Myelopro- liferation	FIP1L1/PDGFR Rearrangement	Serum IL5	HES-Typ
Pat 1	223,8	1940	+	-	-	normal	Idiop.
Pat 2	201	6030	+	+	+	normal	F/P-HES
Pat 3	323,4	6900	+	-	-	normal	Idiop.
Pat 4	80	2160	+	-	-	normal	Idiop.
Pat 5	9120	9120	+	+	+	normal	F/P-HES
Pat 6	472,4	3212	+	-	-	normal	Idiop.
Pat 7	994,8	3316	+	+	+	normal	F/P-HES
Pat 8	5207	5207	+	-	-	normal	Idiop.
Pat 9	354,3	2480	+	-	-	normal	Idiop.
Pat 10	2651,6	5950	+	-	-	normal	Idiop.
Pat 11	800	1600	+	-	-	normal	Idiop.
Pat 12	1532	3830	+	-	-	17,78	L-HES
Pat 13	8318	8318	+	-	-	normal	Idiop.
Pat 14	950	6000	+	-	-	normal	Idiop.

Tabelle 3.2: Patientencharakteristika i. R. des HES

	Nicht kardiale Organbeteiligung	Med. Therapie
Pat 1	Dermatologisch, Pulmonologisch	Kortison, MTX, AZA, Mepolizumab
Pat 2	Gastrointestinal	Kortison, IFN
Pat 3	Dermatologisch	Kortison, Dapson
Pat 4	Dermatologisch, Pulmonologisch	Kortison, MTX
Pat 5	Keine	Imatinib, Marcumar
Pat 6	Dermatologisch	Kortison
Pat 7	Pulmonologisch	Imatinib, Kortison
Pat 8	Keine	Kortison, Imatinib, Marcumar
Pat 9	Dermatologisch	Kortison
Pat 10	Gastrointestinal	Kortison
Pat 11	Dermatologisch	Kortison, Imatinib, Mepolizumab
Pat 12	Dermatologisch	Mepolizumab, Kortison, IFN, Ciclosporin
Pat 13	Keine	Kortison, Imatinib, Mepolizumab, Marcumar
Pat 14	Dermatologisch	Kortison, Mepolizumab

Tabelle 3.3: Organbeteiligungen und Therapieschemata der HES-Patienten

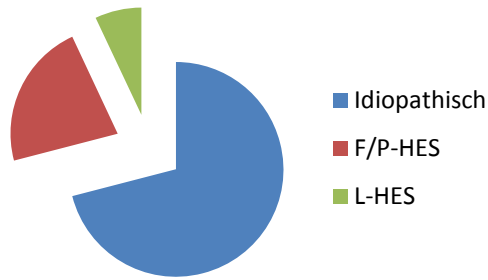


Abbildung 3.1: Häufigkeitsverteilung der HES-Varianten

3.3 Konventionelle kardiale Untersuchung der HES-Patienten

	Kardiale Symptome	EKG	Ergometrie	Echokardiographie
Pat 1	Keine	Normalbefund	Normalbefund	Normalbefund
Pat 2	Keine	Normalbefund	Normalbefund	Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH)
Pat 3	Keine	RSB	Normalbefund	Normalbefund
Pat 4	Keine	Normalbefund	Normalbefund	Normalbefund
Pat 5	NYHA II Gangstörung	Normalbefund	-	Apikale WBS LV + RV , echodichte Struktur im LV-Apex; A<E
Pat 6	Keine	Normalbefund	Normalbefund	Normalbefund
Pat 7	Keine	Normalbefund	Normalbefund	Normalbefund
Pat 8	NYHA III	Normalbefund	-	Apikale Akinesie im RV, Dilatation rechter und linker Vorhof, Hinweise für erhöhte Drücke im kleinen Kreislauf
Pat 9	Keine	Normalbefund	Normalbefund	Min. PE, MKP
Pat 10	Keine	Normalbefund	Normalbefund	Normalbefund
Pat 11	Keine	Normalbefund	Normalbefund	LVH, LA dilatiert
Pat 12	Keine	Normalbefund	Normalbefund	Normalbefund
Pat 13	NYHA II Verwirrtheit	T-Negativierungen I, II, aVL, aVF und V3-V6,	-	Obstruktion und apikale Wandverdickung im LV, normale rechts- und linksventrikulärer Funktion
Pat 14	Keine	Normalbefund	Normalbefund	Normalbefund

Tabelle 3.4: Befunde in der konventionellen kardialen Untersuchung

In der konventionellen kardialen Untersuchung klagten drei Patienten (Nr. 5, 8, 13) über kardiale Symptome. Alle drei Patienten zeigten eine belastungsabhängige Dyspnoe im Sinne eines NYHA II bzw. NYHA III - Stadiums. Im EKG zeigten 86 % der Patienten (12/14) einen Normalbefund. Zwei Patienten (Nr. 3, 13) wiesen Auffälligkeiten auf, wobei ein Patient (Nr. 13) deutliche Pathologien in Form von T-Negativierungen zeigte. Drei Patienten (Nr. 5, 8, 13) zeigten in der Echokardiographie ernste Auffälligkeiten in Form von Wandbewegungsstörungen bzw. Pathologien im Bereich des Apex. Der Troponin T-Wert war bei allen drei Patienten erhöht. Zwei von diesen drei Patienten (Nr. 5, 13) zeigten darüber hinaus eine deutliche neurologische bzw. kognitive Symptomatik. Eine Koronaranangiographie wurde bei diesen Patienten zum Ausschluss einer KHK durchgeführt. Diese Untersuchungen zeigten jeweils keinen pathologischen Befund. In der Echokardiographie waren bei insgesamt 43 % aller Patienten (6/14) Auffälligkeiten zu erkennen. Die Ergometrie war bei allen Patienten unauffällig. Eine detaillierte Übersicht aller Befunde gibt die Tabelle 3.4.

3.4 MRT-Untersuchungen

3.4.1 Kraniale MRT

In der kranialen MRT-Untersuchung zeigten sich bei zwei Patienten (15 %) signifikante Pathologien, in Form von thromboembolischen Hirninfarkten. Ein Patient (Nr. 13) hatte die idiopathische Variante des HES, der andere Patient (Nr. 5) litt am M-HES (Tab. 3.2, Abb. 3.4 und 3.5). Beide Patienten wiesen auch eine KM-Anreicherung am Herzen auf und präsentierten sich mit akuter klinischer Symptomatik, einschließlich kognitiver Störungen. Die genauen Befunde der kranialen MRT aller HES-Patienten sind in der Tabelle 3.5 zusammengefasst.

	Hirnpathologie	Befund
Pat 1	-	Keine Signalalterationen in T1,T2 und Diffusion
Pat 2	-	Wenige mm große Signalalterationen im Marklager bds. in T2, Diff. und T1 unauffällig
Pat 3	-	Einzelne wenige mm große Signalanhebungen im Marklager bds. in T2. T1 und Diffusion unauffällig
Pat 4	-	Keine Signalalterationen in T1,T2 und Diffusion
Pat 5	+	Multiple supratentorielle ischämische Herde in nahezu allen Gefäßterritorien in T1,T2 und Diffusionswichtung i.S. thromboembolischer Infarkte.
Pat 6	-	Einzelne winzige Signalanhebungen im Marklager in T2, Diff. und T1 unauffällig
Pat 7	-	Keine Signalalterationen in T1,T2 und Diffusion
Pat 8	-	Keine Signalalterationen in T1,T2 und Diffusion
Pat 9	-	Hypointense Strukturen im periventrikulären Marklager in T1, hyperintense Strukturen in T2, Diffusion unauffällig
Pat 10	-	Einzelne erweiterte perivaskuläre Räume auf Höhe der Stammganglien in T2. T1 und Diffusion unauffällig
Pat 11	-	Rundliche Signalanhebungen im Marklager in T2, T1 und Diffusion unauffällig
Pat 12	-	3mm rundliche hypointense Struktur in T1 okzipital, hypointense Strukturen im Marklager in T2, Diffusion unauffällig
Pat 13	+	Bds. zerebellär und im Marklager von frontal bis okzipital multiple Läsionen mit hyperintensem T2-Signal, Gd-Aufnahme, sowie Korrelat in der Diffusion.
Pat 14	-	Keine Signalalterationen in T1,T2 und Diffusion

Tabelle 3.5: Befunde der kranialen MRT-Untersuchung

3.4.2 MRT des Herzens

3.4.2.1 Linksventrikuläre Funktion

Das enddiastolische und das endsystolische Volumen des linken Ventrikels im gesamten HES-Patientenkollektiv betrugen im Median 107 ml (95; 121) bzw. 40 ml (36,5; 48,5). Die mediane Ejektionsfraktion betrug 60 % (58,025; 64,325). Ein HES-Patient (7%) zeigte in der Untersuchung eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (Ejektionsfraktion <55%). Dieser Patient (Nr. 5) zeigte dabei eine regionale Wandbewegungsstörung im apikalen linken Ventrikel. Zusätzlich wies dieser Patient in der Untersuchung auch eine korrespondierende links-apikale KM-Anreicherung im Herzen auf (Tab.3.4). Eine detaillierte Übersicht der linksventrikulären Parameter in den MRT-Untersuchungen bietet die Tabelle 3.6.

	Enddiastolisches Volumen	Endsystolisches Volumen	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	Wandbewegungsstörungen
Pat 1	152 ml	66 ml	56 %	-
Pat 2	112,0 ml	50 ml	55 %	-
Pat 3	95 ml	35 ml	63,2 %	-
Pat 4	104 ml	36 ml	65 %	-
Pat 5	75 ml	41 ml	46 %	Apikale Akinesie
Pat 6	95 ml	39 ml	59 %	-
Pat 7	110 ml	44 ml	60 %	-
Pat 8	81 ml	34 ml	58 %	-
Pat 9	124 ml	39 ml	69 %	-
Pat 10	95 ml	38 ml	60 %	-
Pat 11	71 ml	16 ml	71 %	-
Pat 12	110 ml	41 ml	63 %	-
Pat 13	184,2 ml	65,0 ml	64,7 %	-
Pat 14	183,2 ml	76,7 ml	58,1 %	-

Tabelle 3.6: Linksventrikuläre Funktion der HES-Patienten

3.4.2.2 Rechtsventrikuläre Funktion

Das enddiastolische und endsystolische Volumen des rechten Ventrikels betrug im gesamten HES-Patientenkollektiv im Median 97,8 ml (81,1; 123,425) bzw. 38,6 ml (30,35; 52,05). Die mediane Ejektionsfraktion betrug 61,25 % (57,5; 64,75). Bei zwei HES-Patienten (14 %) zeigte sich in den MRT-Aufnahmen des Herzens eine rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung (Ejektionsfraktion <55%). Beide HES-Patienten (Nr. 5, 8) zeigten dabei eine regionale Wandbewegungsstörung im apikalen rechten Ventrikel. Patient 8 zeigte darüber hinaus auch in anderen Bereichen des rechten Ventrikels Hypo- bzw. Akinesien. Zusätzlich wiesen diese Patienten in der Untersuchung auch eine KM-Anreicherung im Herzen auf, die mit dem Bereich der ventrikulären Funktionsstörung korrespondierte. Eine detaillierte Übersicht der rechtsventrikulären Parameter in den MRT-Untersuchungen bietet die Tabelle 3.7.

	Enddiastolisches Volumen	Endsystolisches Volumen	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion	Wandbewegungsstörungen
Pat 1	151 ml	60 ml	60%	-
Pat 2	117,8 ml	48 ml	59 %	-
Pat 3	73,9 ml	25,8 ml	65,1 %	-
Pat 4	93,2 ml	35,5 ml	61,9 %	-
Pat 5	73,5 ml	37 ml	50%	Apikale Akinesie
Pat 6	79,6 ml	31,4 ml	60,6 %	-
Pat 7	102,4 ml	45,4 ml	55,7 %	-
Pat 8	125,3 ml	72,2 ml	42,4 %	Akinesie
Pat 9	86,3 ml	30,0 ml	65,2 %	-
Pat 10	70,5 ml	24,9 ml	64,6 %	-
Pat 11	85,6 ml	29,7 ml	65,3 %	-
Pat 12	107,1 ml	40,2 ml	62,5 %	-
Pat 13	151,5 ml	53,4 ml	64,8 %	-
Pat 14	173,7 ml	75 ml	57 %	-

Tabelle 3.7: Rechtsventrikuläre Funktion der HES-Patienten

3.4.2.3 Kontrastverstärkte MRT

Bei 4 von 14 HES-Patienten (28,6 %) zeigte sich in der kontrastverstärkten MRT-Untersuchung eine Kontrastmittelanreicherung am Herzen. Drei der vier Patienten hatten die idiopathische Variante des Hypereosinophilen Syndroms. Ein Patient wies eine F/P-Variante auf. Innerhalb der Patienten mit idiopathischen HES zeigte sich somit eine kardiale Beteiligung von 30 % (Abb. 3.5 und 3.6). Die Kontrastmittelanreicherung ließ sich bei allen Patienten in der apikalen Region des rechten und linken Ventrikel mit unterschiedlich starker Ausbreitung in die basalen Abschnitte nachweisen. Die Ausdehnung des Kontrastmittels in der Ventrikelwand war auf das Subendokardium beschränkt und konnte keinem koronaren Gefäßterritorium zugeordnet werden. Zusätzlich zeigte sich bei drei von vier Patienten eine apikale Obliteration, die bei einem Teil der Patienten Kontrastmittel aufnahm, bei anderen Patienten aber ohne Signalintensität blieb (Abb. 3.2, Tab. 3.8). Der Ausflusstrakt beider Ventrikel sowie die Klappenregionen zeigten bei allen Patienten keine Kontrastmittelanreicherung. Die genauen MRT-Befunde zeigen die Abbildungen 3.2 und 3.3. Eine schematische Übersicht der Kontrastmittelanreicherungen im kardialen MRT geben die Tabellen 3.8 und 3.9, sowie Abbildung 3.4. Zwei von den vier Patienten mit Kontrastmittelanreicherung wiesen ebenfalls korrespondierende Wandbewegungsstörungen in den Cine-Sequenzen auf (Tab. 3.8 und 3.9, Abb. 3.4). Diese Patienten (Nr. 5, 8) zeigten einen höheren Summenscore in der Analyse der Kontrastmittelanreicherung (≥ 19) als die beiden Patienten (Nr. 3, 13) ohne Wandbewegungsstörungen (≤ 15) (Tab. 3.8). Drei Viertel der HES-Patienten mit Kontrastmittelanreicherung in der k-MRT zeigten Auffälligkeiten in der Echokardiographie (Tab. 3.4 und 3.9). Lediglich ein Patient (Nr. 13) mit Kontrastmittelanreicherung wies typische

Ergebnisse

EKG-Veränderungen im Sinne von T-Negativierungen auf (Tab. 3.4 und 3.9). Bei drei Patienten (Nr. 5, 8, 13) wurde die Diagnose HES unmittelbar vor der kardialen Abklärung gestellt, bei einem Patienten (Nr. 3) war die Diagnose seit 132 Monaten bekannt. Der maximale Eosinophilenwert lag bei allen vier Patienten über dem Median des gesamten HES- Patientenkollektivs. Gleiches wurde bei dem Eosinophilenwert zum Zeitpunkt der Untersuchung beobachtet. Nur ein Patient (Nr. 3) hatte einen normalen Eosinophilenwert, was mit seiner langen Krankheitsdauer und der schon begonnenen medikamentösen Therapie zu erklären ist (Tab. 3.2).

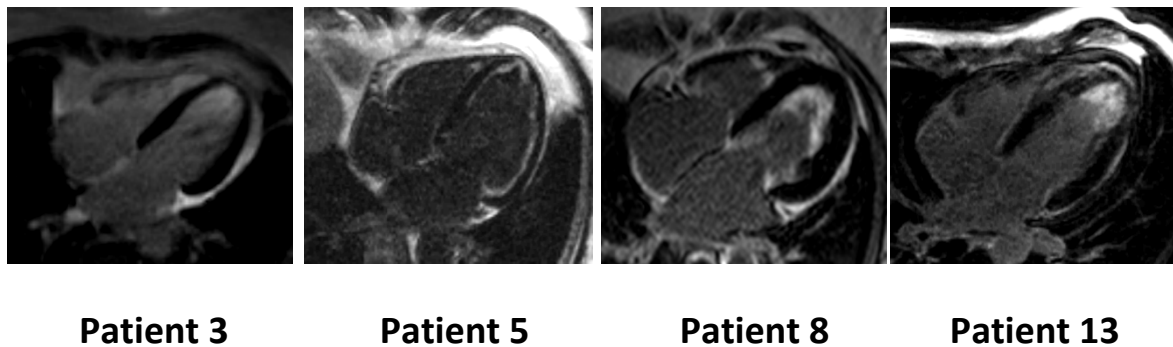


Abbildung 3.2: 4-Kammerblick nach Kontrastmittelgabe bei den HES-Patienten mit Kontrastmittelanreicherung.

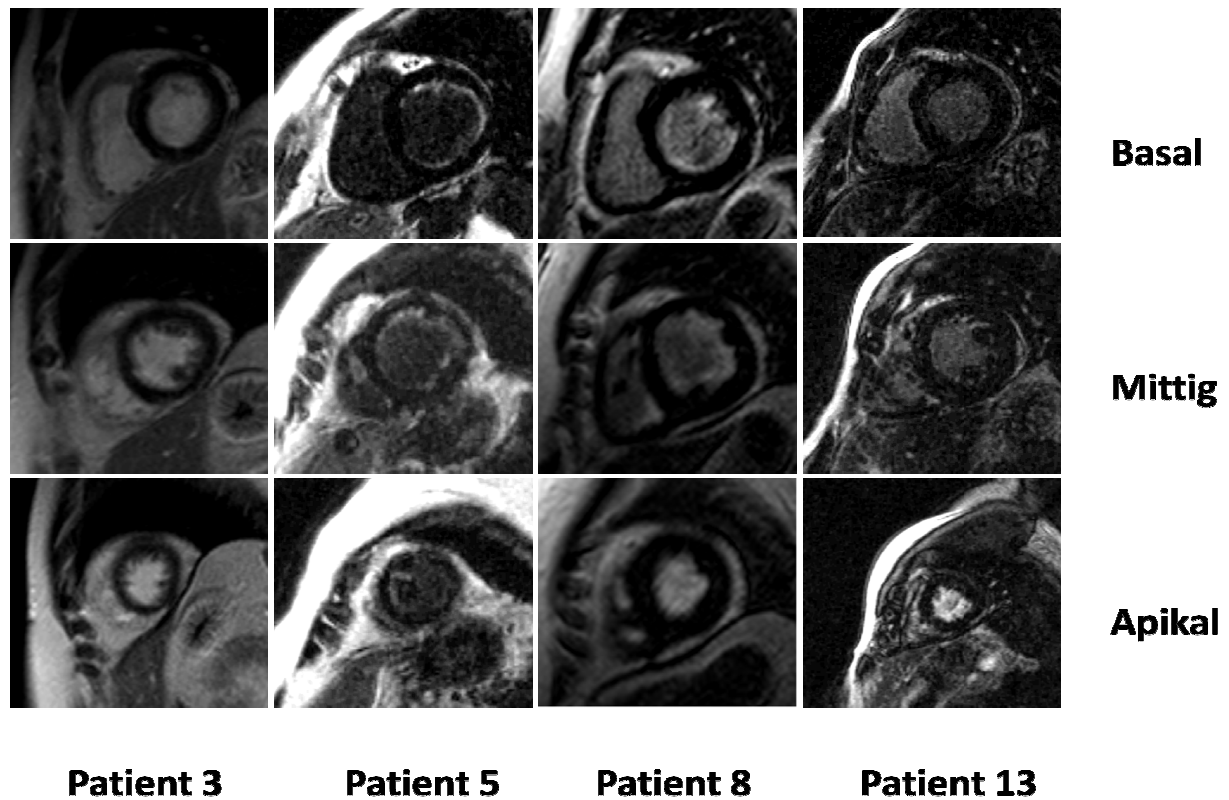


Abbildung 3.3: Apikaler, mittlerer und basaler Kurzachsenschnitt nach Kontrastmittelgabe bei den HES-Patienten mit Kontrastmittelanreicherung

Pat.	Segmente	KM-Score	Apex
3	Endokardial: 3,9,10,11,12,13,14,15,16,17,21,24,25,26	14	-
5	Endokardial: 1,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,21,23,24,25,26	21	Obliteration LV ohne KM (Thrombus)
8	Endokardial: 3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16,17,21,23,24,25,26	19	Obliteration LV + RV mit KM
13	Endokardial: 3,6,9,12,13,14,15,16,17,23,25,25,26	12	Obliteration LV mit KM

Tabelle 3.8: KM-Summenscore und Apexbefund in der k-MRT

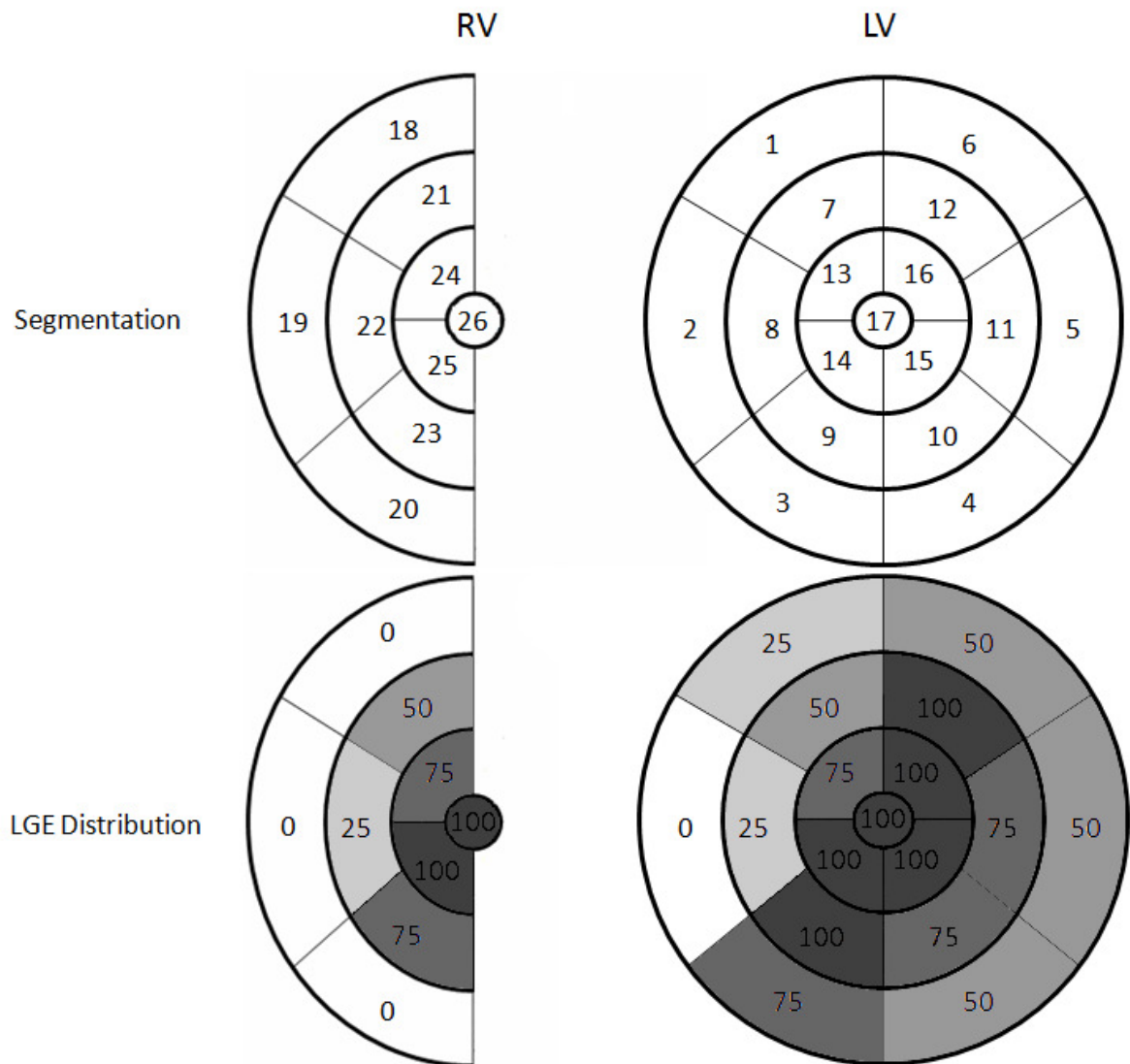


Abbildung 3.4: Verteilungshäufigkeiten der KM-Anreicherung am Herzen der kardial beteiligten HES-Patienten anhand des Segmentmodells in der k-MRT (in Prozent).

Ergebnisse

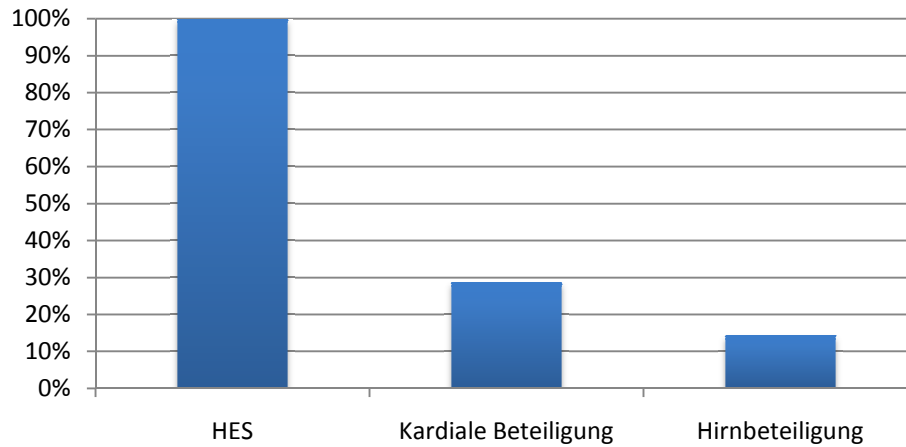


Abbildung 3.5: Häufigkeit der kardialen Beteiligung und Hirnbeteiligung im HES-Patientenkollektiv.

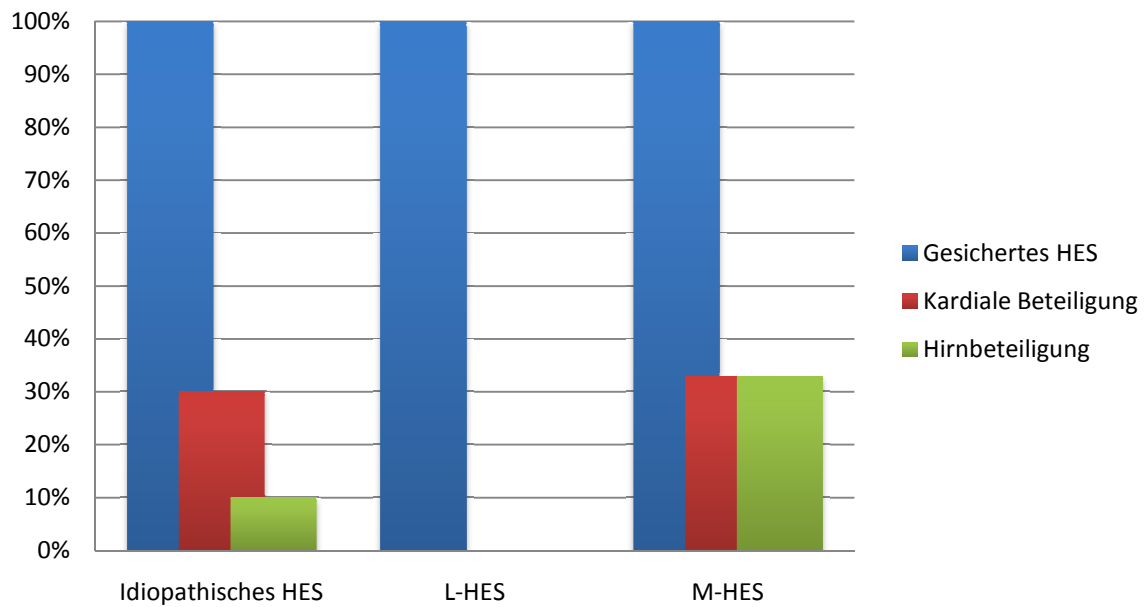


Abbildung 3.6: Kardiale Beteiligung und Hirnbeteiligung in Abhängigkeit der HES-Variante

Ergebnisse

	Patient 3	Patient 5	Patient 8	Patient 13
Echokardiographie	Normal	Apikale Akinesie RV+LV, LV-Thrombus;A<E	Apikale Akinesie RV, Vorhofdilatation bds.	Apikale Obliteration LV
EKG-Auffälligkeiten	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig	T-Negativierungen I,II, aVL, aVF und V3-V6,
Troponin – Wert (ng/ml)	Normal	1,1	0,02	0,3
MRT LV				
EDV	95 ml	75 ml	81 ml	184,2 ml
ESV	35 ml	41 ml	34 ml	65 ml
EF	63,2 %	46 %	58 %	64,7 %
WBS	-	Apikale Akinesie	-	-
RV				
EDV	73,9 ml	73,5 ml	125,3 ml	151,5 ml
ESV	25,8 ml	37,0 ml	72,2 ml	53,4 ml
EF	65,1 %	50 %	42,4 %	64,8 %
WBS	-	Apikale Akinesie	Akinesie	-
Kontrastmittelanreicherung				
Subendokardial	+	+	+	+
Apex LV	+	+	+	+
Apex RV	+	+	+	+
Mid LV	+	+	+	+
Mid RV	+	+	+	+
Basal LV	+	+	+	+
Basal RV	-	-	-	-
Obl. LV	-	+	+	+
Obl. RV	-	-	+	-
HES-Merkmale				
E-Wert Untersuchung (/µl)	323,4	9120	5207	8318
Maximaler E-Wert (/µl)	6900	9120	5207	8318
Dauer HES-Erkrankung (Mo)	132	0	0	0
HES-Variante	Idiopathisch	M-HES	Idiopathisch	Idiopathisch
Hirnbeteiligung	Nein	Ja	Nein	Ja

Tabelle 3.9: Untersuchungsbefunde der Patienten mit Kontrastmittelanreicherung

3.5 HES-Patienten mit Kontrastmittelanreicherung

3.5.1 Patient 3

Bei dieser 68-Jährigen Patientin mit einem seit 11 Jahren bekannten HES wurde im Rahmen dieser Studie eine Herzuntersuchung durchgeführt. Die Patientin klagte über keine subjektiven Symptome, hatte keine kardialen Vorerkrankungen und litt, bedingt durch das HES, lediglich an Hautproblemen. Der Eosinophilenwert lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 323,4/ μ l. Im Krankheitsverlauf war in der Vorgeschichte ein maximaler Eosinophilenwert von 6900/ μ l bekannt. Bedingt durch die anhaltende Eosinophilie war im Rahmen von serologischen und molekulargenetischen Untersuchungen ein idiopathisches HES diagnostiziert worden. Durch die Behandlung mit Kortison und Dapson konnte der Eosinophilenwert deutlich gesenkt werden. In der klinischen Untersuchung zeigte sich die Patientin unauffällig mit einem Blutdruck von 140/90 mmHg und einer Herzfrequenz von 72/min. Im Elektrokardiogramm fand sich ein Rechtsschenkelblock. Das Belastungs-EKG und die Echokardiographie waren ebenfalls ohne pathologischen Befund. Die kontrastverstärkte, kardiale MRT zeigte eine apikal betonte rechts- und linksventrikuläre, subendokardiale Kontrastmittelanreicherung bis in die basalen Segmente ohne Nachweis einer apikalen Obstruktion (Abb. 3.2 und 3.3). Eine Wandbewegungsstörung oder eine Signalerhöhung in der T2-Sequenz bzw. ein Perikarderguss konnten nicht nachgewiesen werden. Die rechts- und linksventrikuläre Funktion war unauffällig (Abb. 3.7 u. 3.8). Aufgrund ihres weit entfernten Wohnortes konnte die Patientin im Rahmen der Studie zu keinen weiteren MRT-Untersuchungen erscheinen.

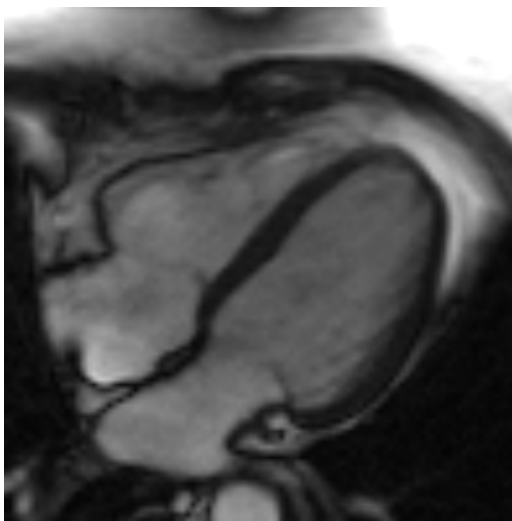


Abb. 3.7: Diastole im 4-Kammerblick Pat. Nr. 3

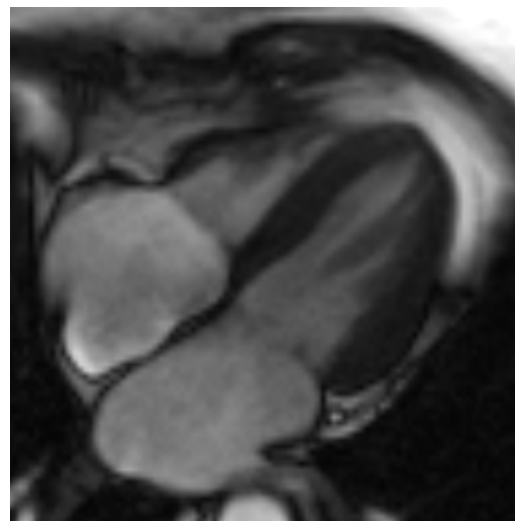


Abb.3.8: Systole im 4-Kammerblick Pat. Nr. 3

3.5.2 Patient 5

Die 81-Jährige Patientin entwickelte eine zunehmende Verwirrtheit in Verbindung mit einer Gangstörung, die durch einen schleppenden Verlauf einige Tage vor der Krankenhauseinweisung gekennzeichnet war. Bei der Einweisung zeigte sie primär eine Orientierungsstörung. Die klinische Untersuchung offenbarte kein fokales neurologisches Defizit, der Blutdruck lag bei 140/80 mmHg, der Puls bei 92/min und die Körpertemperatur betrug 37° C. Die Blutuntersuchung bei Aufnahme zeigte eine Leukozytose von 22.3G/l (4.0-9.0G/l) mit einer deutlichen Erhöhung der eosinophilen Granulozyten (> 60 %). Die Werte der Kreatinkinase und Troponin T waren ebenfalls erhöht (733IU/L (<140IU/L) bzw. 1.10ng/ml (<0.1ng/ml)). Das Ruhe-EKG und der Röntgen Thorax waren bis auf eine Linksherzachse und eine Skoliose unauffällig. Die kraniale MRT, die aufgrund der progredienten Klinik der Patientin durchgeführt wurde, stellte multiple Defekte in verschiedenen Cortexarealen dar, die am ehesten kleinen embolischen Infarkten entsprachen (Abb. 3.9). Die Echokardiographie zeigte eine regionale Wandbewegungsstörung im links- und rechtsventrikulären Apex. Darüber hinaus zeigte sich eine echodichte Struktur in der linken Herzspitze und in der Doppleruntersuchung fand sich ein anormes E:A-Verhältnis. Insgesamt war die Untersuchung aufgrund einer schlechten Schallqualität in der Aussagekraft limitiert.

Die MRT-Untersuchung bestätigte die apikal betonte Wandbewegungsstörung beider Ventrikel und zeigte eine umschriebene Thrombusformation im Bereich des linksventrikulären Apex (Abb. 3.11 u. 3.12). In der T2-Sequenz zeigte sich eine deutliche Signalerhöhung in den apikalen Myokardabschnitten sowie ein diskreter Perikarderguss (Abb. 3.13). In der kontrastverstärkten Aufnahme zeigte sich eine deutliche Kontrastmittelanreicherung des Endokards beider Ventrikel (Abb. 3.2, 3.3 u. 3.14). Besonders ausgeprägt war die Anreicherung im Bereich beider Herzspitzen zu beobachten mit Ausdehnung in die basalen Myokardbereiche. Eine koronare Herzerkrankung wurde durch eine selektive Koronarangiographie ausgeschlossen. Im Rahmen dieser Herzkatheteruntersuchung erfolgte auch die Gewinnung mehrerer endomyokardialer Biopsien aus dem rechten Ventrikel, die eine massive Infiltration des Endomyokards mit eosinophilen Granulozyten zeigte und nach positiver FIP1L1/PDGFRalpha RT-PCR die Diagnose einer Löffler-Endokarditis auf dem Boden eines F/P-assoziiertes Hypereosinophiles Syndrom bestätigte (Abb. 3.10). Eine immunsuppressive Therapie mit Imatinib führte zu einer raschen Normalisierung der Leukozytose mit deutlichem Rückgang der Eosinophilie auf 4%, was mit einer Verbesserung der klinischen Symptome und der kognitiven Funktion einherging. Eine Follow-up-Untersuchung konnte nicht erfolgen, da die Patientin einige Monate nach Entlassung aus unbekanntem Grund verstarb.

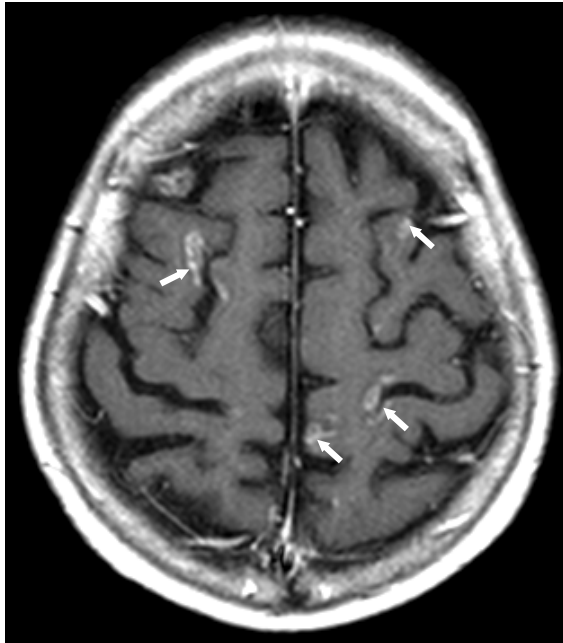


Abb. 3.9: Kraniale MRT Pat. Nr. 5

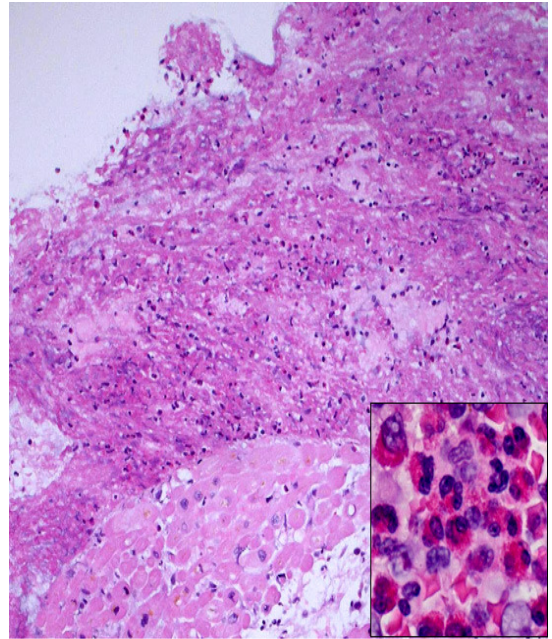


Abb.3.10: Endomyokardiale Biopsie Pat. Nr. 5

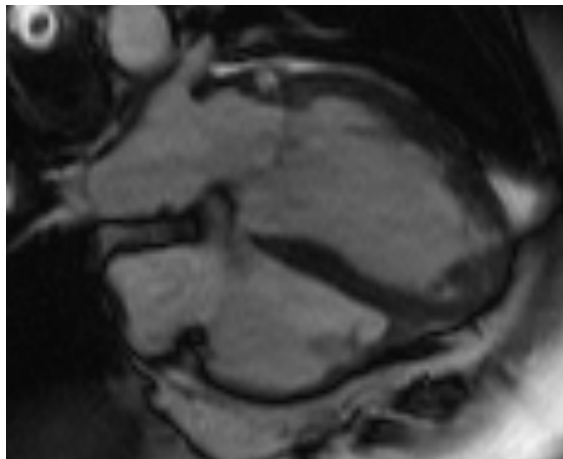


Abb.3.11: Diastole im 4-Kammerblick Pat. Nr. 5

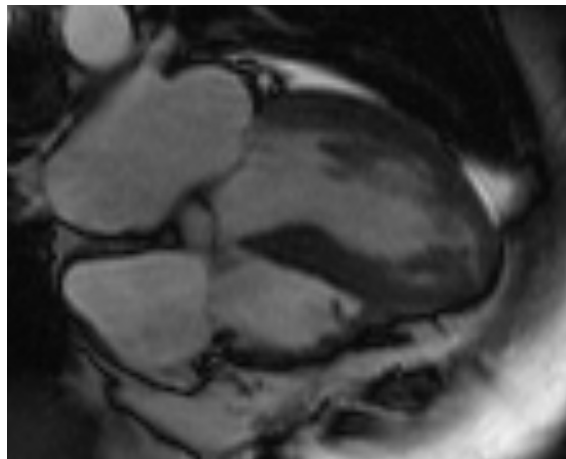


Abb.3.12:Systole im 4-Kammerblick Pat. Nr. 5

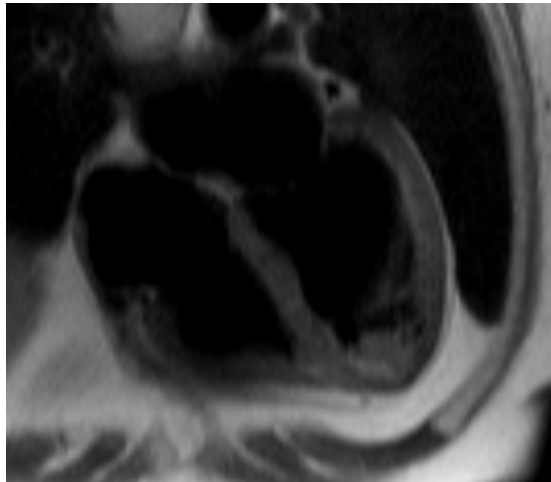


Abb. 3.13: 4-Kammerblick in T2-Wichtung Pat. Nr. 5

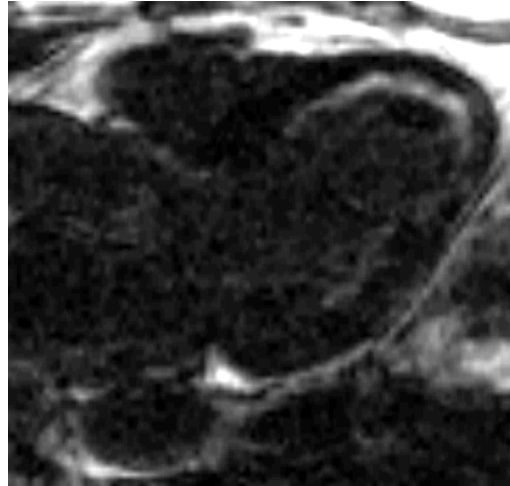


Abb.3.14: 3-Kammerblick Patient Nr. 5

3.5.3 Patient 8

Die 56-Jährige Patientin berichtete über rezidivierende Belastungsdyspnoe (NYHA II-III) und intermittierende Oberbauchschmerzen seit über 6 Monaten. Der Zufallsbefund einer Eosinophilie von 43 % im Differential-Blutbild veranlasste dabei zur weiteren Diagnostik. Die Knochenmarksbiopsie lieferte keinen Hinweis für das Vorliegen eines Non-Hodgkin-Lymphoms bzw. einer Leukämie und auch die weitere Differentialdiagnostik der Eosinophilie blieb ergebnislos. Bei Vorstellung betrug die Belastungsfähigkeit 1-2 Stockwerke. In der klinischen Untersuchung zeigte die 163 cm große und mit 93 kg übergewichtige Patientin einen Blutdruck von 120/80 mmHg und einen Puls von 71/min. Über beiden Lungen fand sich ein vesikuläres Atemgeräusch bei unauffälligem abdominalen Tastbefund. Der Jugularvenendruck war 2cm erhöht, es bestanden keine Zyanose und keine Ödeme. An Vorerkrankungen waren eine behandelte arterielle Hypertonie, ein Varizenleiden, ein malignes Melanom vor 4 Jahren und eine substituionspflichtige Strumektomie vor 26 Jahren bekannt. Im EKG zeigten sich keine Auffälligkeiten. In der Echokardiographie fand sich eine linksventrikuläre Hypertrophie mit normaler linksventrikulärer Funktion. Die rechtsventrikuläre Funktion zeigte sich bei apikaler Akinesie insgesamt eingeschränkt. Beide Vorhöfe waren dilatiert und es fand sich eine geringe Mitralklappeninsuffizienz. Dopplersonographisch fanden sich Hinweise für erhöhte Drücke im kleinen Kreislauf mit einer systolischen Druckabschätzung von mindestens 42mmHg. In der Laboruntersuchung zeigte sich neben der vorbekannten Hypereosinophilie ein leicht, aber nicht signifikant erhöhtes Troponin (0,02ng/ml). Das Belastungs- und das Langzeit-EKG sowie eine im Verlauf durchgeführte Koronaran-

giographie waren unauffällig. Die Lungenfunktionsprüfung war unauffällig und die Röntgen-Thorax Aufnahme zeigte bis auf eine Kardiomegalie keinen pathologischen Befund. In der Computertomographie des Thorax zeigten sich einzelne unspezifische hiliäre und mediastinale Lymphknoten.

In der kardialen Cine-MRT fand sich eine Akinesie der apikalen rechtsventrikulären Region mit teilweise obliterierenden Endokardverdickungen der links- und rechtsventrikulären Herzspitze (Abb. 3.15 u. 3.16). Zudem zeigte sich ein Perikarderguss. Nach Kontrastmittelgabe fand sich eine deutliche Anreicherung im Bereich des Subendokards beider Herzspitzen mit Ausbreitung zur Herzbasis (Abb. 3.2, 3.3 u. 3.17). Im Apexbereich beider Ventrikel zeigte sich eine kontrastmittelaufnehmende, teilweise aufgelockert imponierende Verdickung des Endokards. Die kraniale MRT war unauffällig. In der Zusammenschau der Befunde und nach weiterer molekulargenetischer Diagnostik war somit von einer Löffler Endokarditis bei zugrunde liegendem idiopathischen HES auszugehen. Unter einer eingeleiteten Kortisontherapie kam es zu einer signifikanten Reduzierung der Eosinophilenzahl im peripheren Blut. Die Patientin erhielt zusätzlich eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon.

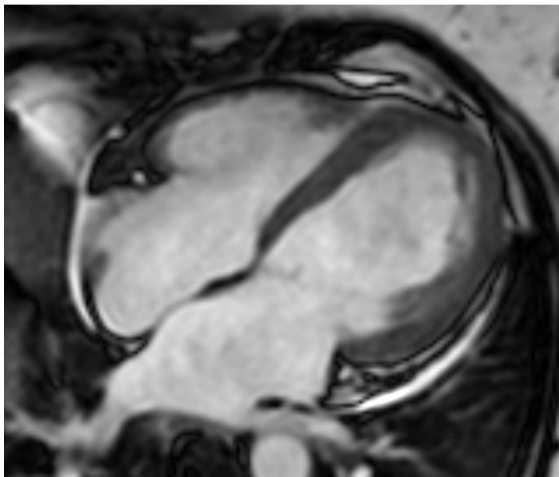


Abb.3.15: Diastole im 4-Kammerblick Pat. Nr. 8

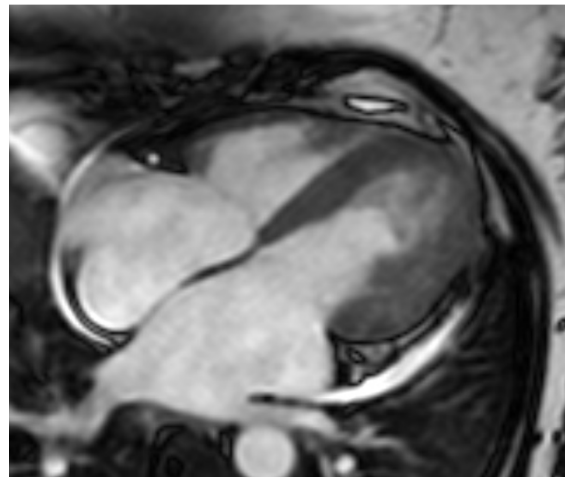


Abb. 3.16: Systole im 4-Kammerblick Pat. Nr. 8

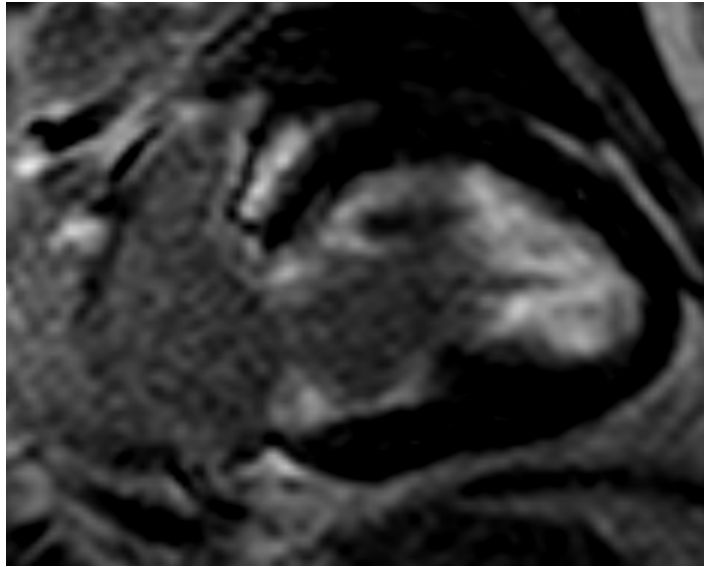


Abb. 3.17: 2-Kammerblick Patient Nr. 8

3.5.4 Patient 13

Der 39-jährige Patient entwickelte eine über ca. 14 Tage bestehende zunehmende Belastungsdyspnoe- und Schwindelsymptomatik, verbunden mit einem allgemeinen Schwächegefühl und Gedächtnisstörungen. Fremdanamnestic wurden Wesensveränderungen und mittelgradige kognitive Störungen im Konzentrations- und Gedächtnisbereich berichtet. Zusätzlich berichtete der Patient über vor einigen Tagen beobachtete Petechien an den Finger- und Zehenspitzen. Thorakale Schmerzen wurden verneint. Bei der klinischen Untersuchung bestanden keine Infektzeichen. Es zeigte sich ein Blutdruck von 125/70 mmHg, ein Puls von 95/min, leichte kognitive Störungen sowie kleine petechiale Einblutungen im Bereich der Zehen und Fingerkuppen (Abb. 3.20 u. 3.21). Laborchemisch war bei nur gering erhöhten Entzündungsparametern eine neu aufgetretene Eosinophilie von 59 % im Differentialblutbild sowie ein erhöhter Troponinwert (0,3 ng/ml) aufgefallen. An Vorerkrankungen waren eine Colitis ulcerosa und eine primär sklerosierende Cholangitis bekannt. Im EKG fanden sich T-Negativierungen in I, II, aVL, aVF und V3 bis V6 sowie ein inkompletter Linksschenkelblock (QRS 104ms) und eine geringe QT-Zeitverlängerung (QTc 474ms). Echokardiographisch ließ sich ein mäßiger Perikarderguss ohne hämodynamische Relevanz nachweisen. Weiterhin zeigten sich eine umschriebene Auflagerung des gesamten linksventrikulären Apex und eine apikale Wandverdickung bei normaler rechts- und linksventrikulärer Funktion. Intrakardiale Thromben bzw. Vegetationen konnten im transösophagealen Echokardiogramm ausgeschlossen werden. Der Röntgen Thorax war unauffällig. Eine myokardszintigraphische Untersuchung sowie eine Koronarangiographie ergaben keinen pathologischen Befund.

Ergebnisse

In der kranialen MRT zeigten sich multiple, frische zerebelläre und zerebrale Kontrastmittelaufnehmende Läsionen, vermutlich embolischen Ursprungs (Abb. 3.22). Die in gleicher Sitzung durchgeführte kardiale MRT offenbarte eine Obliteration und deutliche Verdickung des Endokards im linksventrikulären Apexbereich bei normaler biventrikulärer Ventrikelfunktion. Die T2- gewichteten Aufnahmen zeigten eine Signalanhebung im linksventrikulären Apex (Abb. 3.18). In den kontrastverstärkten Aufnahmen fand sich eine ausgedehnte, endokardiale Kontrastmittelanreicherung der gesamten linksventrikulären Herzspitze (Abb. 3.2, 3.3, 3.19). Der rechtsventrikuläre Apexbereich sowie die mittleren rechts- und linksventrikulären Segmente zeigten ebenfalls eine Anreicherung des Kontrastmittels. Im Rahmen der Abklärung der Eosinophilie fand sich kein Anhalt für einen tumorösen Prozess oder für eine sonstige sekundäre Ursache einer Eosinophilie. Die Beckenkammhistologie ergab eine hochgradige Hyperplasie der eosinophilen Reihe, jedoch keine eindeutigen Dyplasiezeichen der restlichen Hämatopoese und auch die FIP1L1/PDGFRalpha RT-PCR war negativ. Insgesamt war der Befund vereinbar mit der Diagnose einer akuten Löffler Endokarditis mit konsekutiven kardiogenen Embolien im Rahmen eines idiopathischen Hypereosinophilen Syndroms. Unter Therapie mit Imatinib und Kortison kam es zu einer raschen Normalisierung der Eosinophilenzahl im Differentialblutbild. Überlappend wurde eine Antikoagulation mit Phenprocoumon initiiert (INR 2-3). Unter der Therapie kam es zu einer deutlichen Verbesserung des Allgemeinzustandes sowie der kognitiven Funktion.

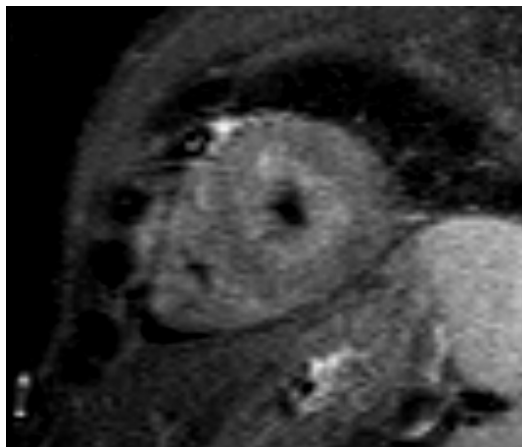


Abb. 3.18: Kurzachsenschnitt in T2-Wichtung
Pat. Nr. 13

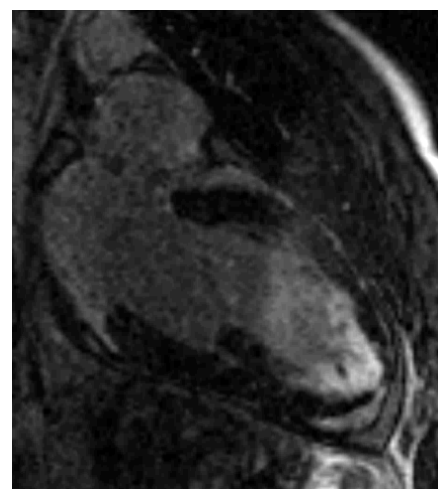


Abb. 3.19: 2-Kammerblick Pat. Nr. 13



Abb. 3.20: Petechiale Einblutungen an den Händen Pat. Nr. 13



Abb. 3.21: Petechiale Einblutungen an den Füßen Pat. Nr. 13

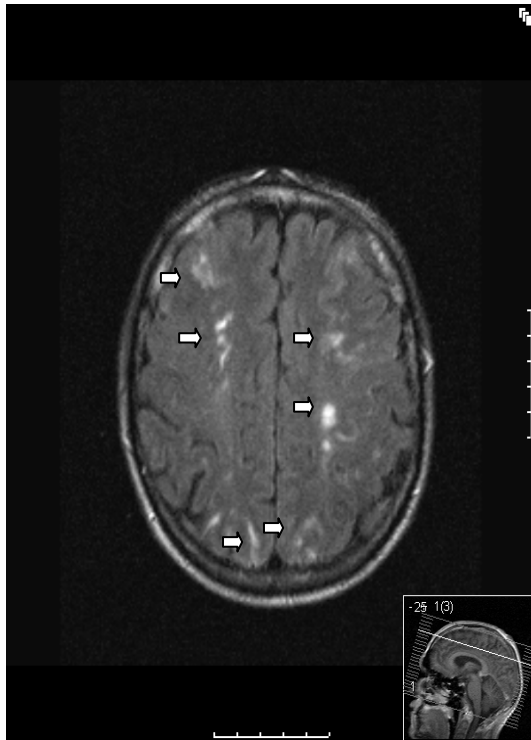


Abb.3.22: Kraniale MRT Pat. Nr. 13

3.6 Serielle k-MRT-Untersuchungen bei HES-Patienten mit Kontrastmittelanreicherung

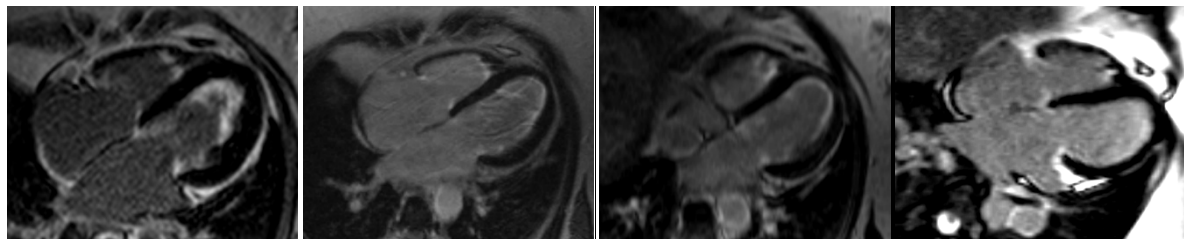
Zwei von vier HES-Patienten mit Kontrastmittelanreicherung (Nr. 8 und 13) in der MRT wurden nachverfolgt. Beide Patienten präsentierten sich in der ersten Untersuchung mit akuter Klinik im Sinne von kardialen bzw. kognitiven Symptomen.

3.6.1 Patient 8

Diese Patientin zeigte in den seriellen Kontrolluntersuchungen in der kontrastverstärkten MRT ein nahezu identisches Anreicherungsmuster im Bereich des Herzens. In allen MRT-Untersuchungen zeigte sich eine reproduzierbare apikal betonte, subendokardiale Kontrastmittelanreicherung mit konstanter Ausdehnung in beiden Ventrikeln. Der Summenscore der Kontrastmittelanreicherung zeigte

Ergebnisse

im Wesentlichen einen konstanten Wert. Die in der Erstaufnahme aufgefallene kontrastmittelaufnehmende Verdickung des apikalen linksventrikulären Endokards zeigte im Verlauf hingegen einen deutlichen Rückgang. Die Anreicherung im Bereich der rechten Herzspitze war hingegen relativ konstant (Tab. 3.10, Abb. 3.23 u. 3.24). In den Funktionssequenzen korrelierte dieser Befund mit einer anhaltenden Funktionseinschränkung im rechten Ventrikel, wobei der linke Ventrikel eine gute Funktion zeigte (Tab. 3.10). Die Echokardiographie zeigte korrespondierende Wandbewegungsstörungen. Darüber hinaus entwickelte sich ein anormales E:A-Verhältnis als möglicher Hinweis auf eine restriktive Füllungsstörung (Tab. 3.10). Nach Einleitung einer Kortisontherapie lag der Eosinophilenwert in der 3-Monateskontrolle im Differentialblutbild bei 3 %. Hieraufhin erfolgte eine Kortisonpause. Nach 6 Monaten lag der Eosinophilenwert wieder bei 19 %, so dass eine Dauertherapie eingeleitet wurde. Zusätzlich erhielt die Patientin Imatinib, worunter es zu einer raschen Normalisierung der Eosinophilenwerte kam. Nach anfänglicher diskreter Erhöhung des Troponinwertes zeigten sich im Verlauf Normwerte (Tabelle 3.10). Klinisch berichtete die Patientin bei den Verlaufskontrollen über eine stabile Belastungsdyspnoe entsprechend einem NYHA Stadium II-III.



MRT initial

6 Monate

12 Monate

30 Monate

Abbildung 3.23: 4-Kammerblick nach Kontrastmittelgabe in den seriellen MRT- Untersuchungen Patient 8

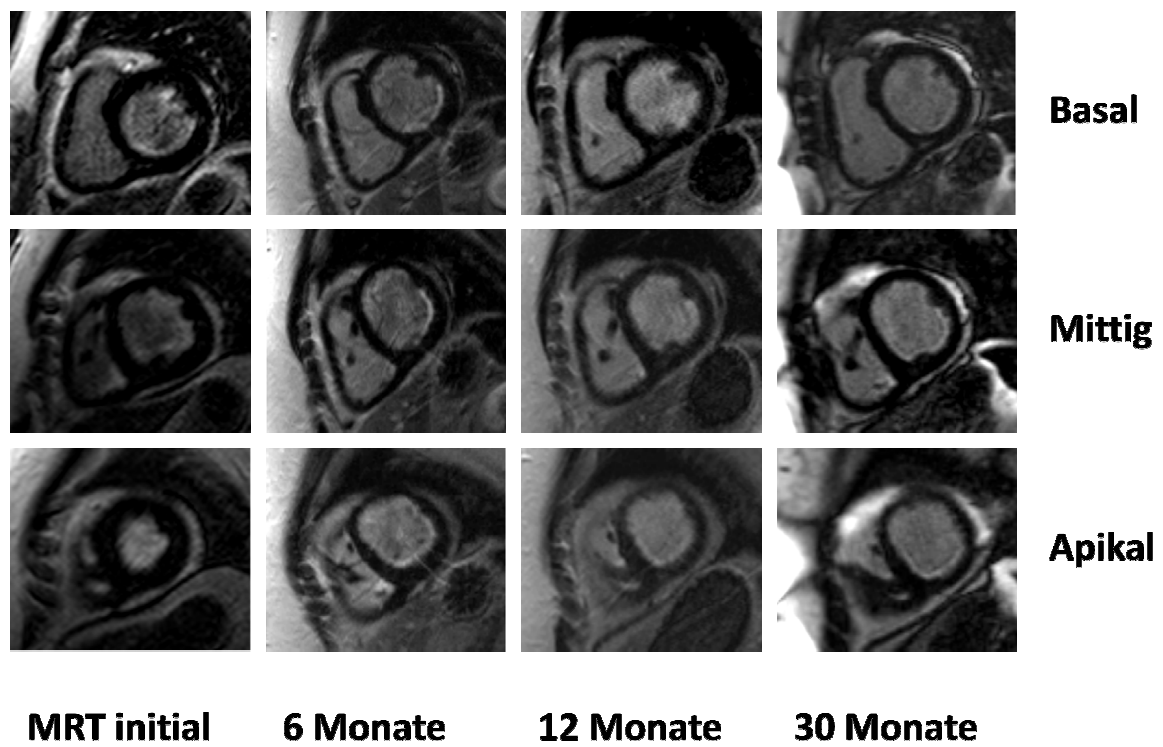


Abbildung 3.24 : Apikaler, mittlerer und basaler Kurzachsenschnitt nach Kontrastmittelgabe in seriellen MRT-Untersuchungen Patient 8

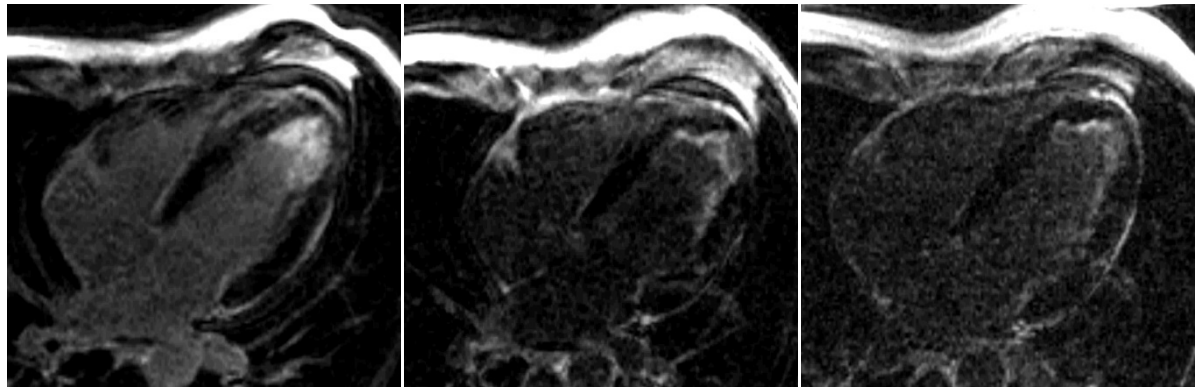
Ergebnisse

	U1: Initial	U2: 6 Monate	U3 : 12 Monate	U4: 30 Monate
Echokardiographie	Apikale Akinesie RV	Apikale Akinesie RV	Apikale Akinesie RV; A<E	Apikale Akinesie RV; A<E
EKG-Auffälligkeiten	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig
MRT LV				
EDV	81 ml	150 ml	150 ml	145 ml
ESV	34 ml	40 ml	33 ml	43 ml
EF	58 %	73 %	78 %	70 %
WBS	-	-	-	-
RV				
EDV	125,3 ml	145,4 ml	163,5 ml	177,2 ml
ESV	72,2 ml	85,2 ml	99,6 ml	114,1 ml
EF	42,4 %	41,4 %	39,1 %	35,6 %
WBS	Akinesie	Akinesie	Akinesie	Akinesie
Kontrastmittelanreicherung				
Subendokardial	+	+	+	+
Apex LV	+	+	+	+
Apex RV	+	+	+	+
Mid LV	+	+	+	+
Mid RV	+	+	+	+
Basal LV	+	+	+	+
Basal RV	-	+	+	+
Obl. LV	+	-	-	-
Obl. RV	+	+	(-)	(-)
KM-Summenscore	19	19	19	19
HES-Merkmale				
E-Wert Untersuchung (/µl)	5207	2301	303	200
Troponin (ng/ml)	0,1	-	-	-
Medikamentöse Therapie	Kortison, Marcumar	Marcumar, Kortison pausiert	Kortison, Imatinib, Marcumar	Kortison, Marcumar
Hirnbeteiligung	Nein	Nein	Nein	Nein

Tabelle 3.10: Befunde in den seriellen Untersuchungen Patient 8

3.6.2 Patient 13

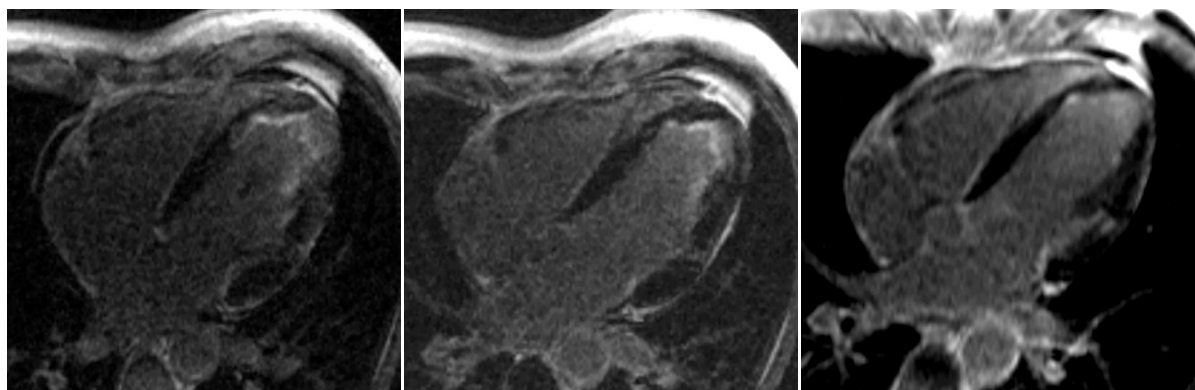
Patient Nr. 13 zeigte in den seriellen MRT-Untersuchungen ebenfalls ein reproduzierbares Anreicherungsmuster im Bereich beider Ventrikel, was sich in dem relativ stabilen Anreicherungsscore widerspiegelte. In allen k-MRT-Untersuchungen zeigte sich eine apikal betonte, subendokardiale Kontrastmittelanreicherung. Die zu Anfang aufgefallene deutliche kontrastaufnehmende Verdickung des linksventrikulären apikalen Endokards zeigte sich in den Folgeuntersuchungen rückläufig (Tab. 3.11, Abb. 3.25). Die Funktionssequenzen waren im gesamten Kontrollverlauf hinsichtlich der Funktion unauffällig (Tab. 3.11). Die Befunde in der Echokardiographie zeigten ebenfalls eine regelrechte Funktion. Analog zur MRT zeigte sich die in der Echokardiographie frühzeitig aufgefallene Verdickung des linksventrikulären Endokards im Verlauf rückläufig (Tab. 3.11). Im EKG zeigten die zu Studienbeginn aufgefallenen T-Negativierungen im 12-Monatesverlauf eine Normalisierung (Tab. 3.11). Die Kombinationstherapie mit Kortison, Imatinib und Mepolizumab führte zu einer raschen Abnahme der Eosinophilenwerte. Das Troponin zeigte sich in der ersten Kontrolluntersuchung nach einem Monat noch grenzwertig hoch, war aber in weiteren Verlaufstests normal (Tab. 3.11). Insgesamt lassen sich die Befunde i.S. einer akuten Löffler Endokarditis mit Übergang in ein chronisches Stadium interpretieren. Es fand sich indirekt kein Hinweis für eine Entwicklung einer restriktiven Komponente. Klinisch zeigte der Patient nach Normalisierung der Eosinophilenwerte eine rasche und anhaltende Normalisierung der kardialen und neurologischen Symptome.



MRT initial

1 Monat

2 Monate



6 Monate

12 Monate

42 Monate



54 Monate

Abbildung 3.25 : 4-Kammerblick nach Kontrastmittelgabe in den seriellen MRT- Untersuchungen
Patient 13

Ergebnisse

	U1: Initial	U2: 1 Mo.	U3: 2 Mo.	U4: 6 Mo.	U5: 12 Mo.	U6 : 42 Mo.	U7: 54 Mo.
Echokardiographie	Apikale Obl. LV	Siehe U1	Siehe U1	Siehe U1	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig
EKG-Auffälligkeiten	T-Neg. I,II, aVL, aVF, V3-V6	T-Neg. I,II, aVL, aVF, V3-V6,	T-Neg. I,II, aVL, aVF, V3-V6,	Geringe T-Neg. in aVL	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig
MRT LV							
EDV	184,2 ml	170 ml	181 ml	169 ml	172 ml	167 ml	166 ml
ESV	65 ml	58 ml	61 ml	59 ml	62 ml	64 ml	61 ml
EF	64,7 %	65,9 %	66,3 %	65,1 %	64 %	62 %	63,25 %
WBS	-	-	-	-	-	-	-
RV							
EDV	151,5 ml	153 ml	155 ml	152,6 ml	159,3 ml	157 ml	161,2 ml
ESV	53,4 ml	54,5 ml	55,3 ml	52 ml	59,7 ml	58,5 ml	61,9 ml
EF	64,8 %	64,4 %	64,3 %	65,9 %	62,5 %	62,7 %	61,6 %
WBS	-	-	-	-	-	-	-
Kontrastmittelanreicherung							
Subendokardial	+	+	+	+	+	+	+
Apex LV	+	+	+	+	+	+	+
Apex RV	+	+	+	+	+	+	+
Mid LV	+	+	+	+	+	+	+
Mid RV	+	-	-	-	-	-	-
Basal LV	+	-	-	-	-	-	-
Basal RV	-	-	-	-	-	-	-
Obl. LV	+	+	+	+	+	(+)	(+)
Obl. RV	+	-	-	-	-	-	-
KM-Summenscore	12	10	10	10	10	10	10
HES-Merkmale							
E-Wert Untersuchung (/µl)	8318	564	423	282	340	247	215
Troponin (ng/ml)	0,15	0,1	-	-	-	-	-
Medikamentöse Therapie	Kortison, Imantinib, Marcumar	Kortison, Imantinib, Marcumar	Kortison, Imantinib, Marcumar	Red. Kortison, Mepolizumab, Marcumar	Red. Kortison, Mepolizumab, Marcumar	Mepolizumab	Mepolizumab
Hirnbeteiligung	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Tabelle 3.11: Befunde in den seriellen Untersuchungen Patient 13

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Herzbeteiligung im Rahmen eines Hypereosinophilen Syndroms mittels kontrastverstärkter MRT unabhängig von der Erkrankungsphase nicht-invasiv detektiert werden kann. Das Kontrastmittelmuster bei kardialer Beteiligung eines HES ist typischerweise subendokardial und in den apikalen Endokardregionen beider Ventrikel lokalisiert und zeigt eine heterogene Ausdehnung in die basalen Myokardabschnitte. Pathognomonisch unterscheidet sich das beschriebene Kontrastmittel-Muster in wesentlichen Punkten von anderen kardialen Pathologien, wie beispielsweise dem Myokardinfarkt, Kardiomyopathien bzw. Myokarditiden. Weiterhin zeigte sich im Akutstadium der Herzbeteiligung eine kontrastaufnehmende apikale Verdickung des Endokards, die in den Follow-up-Untersuchungen unter suffizienter Therapie rückläufig war. Eine Kontrastanreicherung war zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung reproduzierbar bzw. darstellbar, so dass sich die k-MRT zur Erkennung einer Herzbeteiligung unabhängig der Krankheitsphase eignet. Die kontrastverstärkte MRT-Untersuchung des Herzens ist somit bei Patienten mit HES eine sinnvolle Modalität zur Abklärung einer potentiellen kardialen Beteiligung und sollte bei diesen Patienten zum Einsatz kommen.

4.1 Häufigkeit der kardialen Beteiligung beim HES

Frühere Studien haben gezeigt, dass bis zu 84 % der Patienten mit HES Zeichen einer kardialen Beteiligung aufweisen können. Neuere Untersuchungen haben allerdings eine geringere Häufigkeit festgestellt und schätzen die kardiale Beteiligung unter HES-Patienten auf 40-50 %.^{12, 57, 59} In der vorliegenden Studie lag die Häufigkeit einer kardialen Beteiligung bei knapp 30 %. Der Großteil der Patienten unserer Untersuchung wurde aus der Dermatologischen Klinik der Technischen Universität rekrutiert und hatte primär eine dermatologische Manifestation des HES. Diese Vorselektion erklärt vielleicht die etwas geringere Prävalenz einer Herzbeteiligung in unserem Patientenkollektiv im Vergleich zu oben genannten Untersuchungen. Genaue Häufigkeitsangaben der Löffler Endokarditis, bezogen auf die verschiedenen Varianten des HES, lassen sich in der Literatur nicht finden, was wohl auch mit der erst kürzlich erfolgten Differenzierung der HES-Untertypen zusammenhängt. Erste Beschreibungen der Risikofaktoren für eine kardiale Beteiligung bei Patienten mit HES umfassen die Kriterien

männliches Geschlecht, HLA-Bw44- Positivität, Splenomegalie, Thrombozytopenie, erhöhtes Serum-Vitamin B12, dysplastische Eosinophile (hypogranulär oder vakuolenreich) und das Vorhandensein von abnormalen frühen myeloischen Vorläuferzellen.⁹⁹ Nach neuen Forschungsergebnissen in Bezug auf die Entstehung des HES und der Untertypen-Klassifizierung zeigte sich, dass genau diese Merkmale charakteristisch für eine bestimmte Variante des HES, die F/P*-Variante, sind.¹⁵ Bei Patienten mit dieser myeloproliferativen Variante des HES konnte gezeigt werden, dass die kardiale Beteiligung die Hauptkomplikation darstellt.⁴⁰ Dieser Zusammenhang zeigte sich auch in unserer Untersuchung. Zwar war die Häufigkeit einer kardialen Beteiligung in unserer Studie insgesamt etwas geringer als in anderen Studien, aber die HES-Patienten mit der F/P-Variante wiesen auch bei uns die höchste Beteiligung (33%) auf. Die idiopathische Variante wies mit einem Anteil von 30 % eine nur geringfügig niedrigere Häufigkeit auf. In welchem Umfang die Variante der HES-Erkrankung auf die Häufigkeit einer Entwicklung einer kardialen Beteiligung Einfluss hat, müssen zukünftige Studien zeigen.

4.2 Die endomyokardiale Kontrastmittelanreicherung bei Löffler Endokarditis

Die kardiale Beteiligung i.R. eines Hypereosinophilen Syndroms zeigte in dieser Arbeit charakteristische Befunde in der Magnetresonanztomographie. Pathognomonisch fiel eine subendokardiale, nicht gefäßbezogene Kontrastmittelanreicherung im Sinne eines sogenannten „Late-Enhancements“ auf, die sich in unserer Population jeweils in den apikalen Endokardregionen beider Ventrikel manifestierte. Die Ausbreitung der Kontrastmittelanreicherung in die basalen Myokardregionen war sowohl zwischen den Patienten als auch innerhalb der Herzhöhlen unterschiedlich. Typischerweise waren die Ausflusstrakte von einer Kontrastmittelanreicherung ausgespart. Weiterhin zeigte sich bei Patienten mit akuter Krankheitsentstehung eine apikale kontrastaufnehmende Obliteration, die am ehesten einer regionalen entzündlichen Verdickung des apikalen Endokards entsprach.

Die in dieser Arbeit beobachtete Kontrastmittelanreicherung im Rahmen einer Löffler Endokarditis lässt sich gut durch die histopathologischen Veränderungen bei dieser Erkrankung in Verbindung mit den Eigenschaften des verwendeten Kontrastmittels Gd-DTPA erklären. Der genaue Mechanismus der eosinophilen Myokardschädigung ist nicht bekannt, allerdings scheinen große Mengen von eosinophile Granulozyten direkt zytotoxisch zu sein und können lokal toxische Substanzen freisetzen wie Enzyme, reaktive Sauerstoffradikale, proinflammatorische Zytokine und Arachnoidonsäure-Derivate²⁴. Trotzdem existieren einige Publikationen über eine Löffler Endokarditis ohne periphere Hypereosinophilie²⁷. Wie aus pathologischen Untersuchungen bekannt, verläuft die kardiale Schädi-

gung beim HES stufenweise. In der Frühphase wird beschrieben, dass die Hypereosinophilie durch Infiltration ins Endomyokard und toxischer Degranulation zu einer entzündlichen Schädigung des Herzmuskelgewebes führt, die sich vornehmlich in den Herzspitzen manifestiert. Dieser Vorgang wird als nekrotische Phase dieses Krankheitsbild bezeichnet (Durchschnittliche Dauer <6 Wochen)^{99, 102}. Der nekrotischen Phase folgt die thrombotische Phase mit Bildung von thrombotischen Auflagerungen entlang des geschädigten Endomyokards, was mit einem hohen Risiko für Embolisationen vergesellschaftet ist (Durchschnittliche Dauer 10 Monate)^{58, 99}. Diese beiden Phasen sind klinisch dem akuten Stadium der Löffler Endokarditis zuzurechnen. Schlussendlich folgt nach Abklingen der Entzündungsreaktion die chronische Phase, in welcher das geschädigte Endomyokard fibrotisch umgebaut wird (nach 24 Monaten)⁹⁹. Im Anschluss an diese Phase kann sich je nach Lokalisation und Ausdehnung der endokardialen Fibrosierung eine restriktive Funktionsstörung entwickeln, die typischerweise mit einer diastolischen Herzinsuffizienz assoziiert ist und ursprünglich von Löffler beschrieben wurde^{44, 62}.

Paramagnetische MRT-Kontrastmittel wie Gd-DTPA sind unspezifisch und reichern sich in einer Vielzahl von pathologischen Gewebszuständen durch passive Diffusion an^{20, 36}. Aufgrund ihrer fehlenden Spezifität können verschiedene histopathologische Veränderungen, die im Rahmen einer Myokardschädigung auftreten, thorethisch zu einer KM-Anreicherung führen. Da es sich um extrazelluläre Kontrastmittel handelt, stellen physiologische Zellmembranen für Gd-DTPA grundsätzlich ein unüberwindliches Hindernis dar. Erst durch Ruptur bei nekrotischem Zelluntergang öffnet sich der intrazelluläre Raum für Kontrastmittel^{32, 101}. Man nimmt an, dass es so in nekrotischen Zellen zu einem erhöhten Verteilungsvolumen für Kontrastmittel kommt. Zusätzlich stellt die Ausbildung eines interstitiellen Ödems, im Rahmen einer Entzündungsreaktion oder auch homogenes Narbengewebe aus kollagenen Fasern, für Gd-DTPA ein generell erhöhtes Verteilungsvolumen dar^{50, 76, 85}. Diese Prozesse führen zusammen mit einer verlängerten Auswaschzeit für Kontrastmittel aus solchen Gewebszuständen zu erhöhten Gd-DTPA-Konzentrationen, die sich in verzögert angefertigten T1-gewichteten Aufnahmen als Areale mit erhöhter Signalintensität darstellen lassen⁵⁰. Alle pathologischen Gewebszustände, die während einer kardialen Beteiligung beim HES im akuten sowie im chronischen Stadium auftreten, sind grundsätzlich für vergleichbare Pathologien aus anderen Entitäten bestens beschrieben worden und lassen sich, bedingt durch die beschriebenen Eigenschaften des Kontrastmittels, durch kontrastverstärkte MRT-Bildgebung darstellen.

4.3 Vergleich der Kontrastmittelanreicherung bei Löffler Endokarditis mit anderen kardialen Erkrankungen in der k-MRT

Das Krankheitsbild der Löffler Endokarditis zeigte sich in dieser Studie als charakteristisches Befundmuster in der kontrastverstärkten MRT. Um diese Ergebnisse zu bestärken ist es jedoch wichtig, die Befundmuster anderer wichtiger Krankheitsbilder, die sich ebenfalls durch eine Kontrastmittelanreicherung in der k-MRT auszeichnen, zu unterscheiden. Hierzu zählt in erster Linie der Myokardinfarkt, der klinisch ähnlich imponieren kann und daher als wichtige Differentialdiagnose zu betrachten ist. Aber auch nicht-ischämische, infektiöse sowie infiltrative Herzerkrankungen sollten hinsichtlich des Befundmusters in der k-MRT beachtet werden. Infarziertes Myokard zeigt eine Signalerhöhung in kontrastverstärkten T1-gewichteten MRT-Aufnahmen mit typischerweise korrespondierenden Kontraktionsstörungen in den Cine-Aufnahmen. Die Lokalisation und Größe der Infarktregion korreliert dabei gut mit der Größe und Lokalisation der myokardialen Kontrastmittelanreicherung^{36, 37}. Die Kontrastmittelanreicherung ist je nach Infarktausdehnung entweder subendokardial bzw. transmural und lässt sich typischerweise einer bestimmten koronaren Gefäßregion zuordnen, die dem Infarktgefäß entspricht⁵¹. Die kontrastverstärkte MRT eignet sich sowohl zur Darstellung akuter Myokardnekrosen als auch zum Nachweis des chronischen Infarktes. Der Nachweis von Kontrastmittelanreicherung und/oder regionaler Kontraktionsstörung in der kombinierten MRT kann helfen, zwischen normalen, infarziertem oder ischämischen, aber vitalem Myokard (Hibernating) zu unterscheiden^{37, 94}. Nicht-ischämische Kardiomyopathien, wie die dilatative Kardiomyopathie (DKM) oder die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), lassen sich ebenfalls durch charakteristische pathognomonische Kontrastmittelmuster in der kontrastverstärkten MRT voneinander differenzieren bzw. unterscheiden sich von ischämischen Myokardveränderungen. Ein myokardiales Enhancementmuster, im Sinne einer Narbe, ist bei der DKM im Gegensatz zu Infarktpatienten selten⁵¹. Während eine ischämische Genese in einer subendokardialen Kontrastmittelanreicherung mündet, weist eine Anreicherung in der Wandmitte, im Septumbereich, sowie insbesondere an den Verbindungsregionen beider Ventrikel auf eine nicht-ischämische Ätiologie hin. Diese Anreicherung bei der DKM entspricht am ehesten einer intramuralen Fibrosierung, wobei das Ausmaß der Kontrastmittelanreicherung gut mit dem Grad der Funktionseinschränkung korreliert^{42, 53}. Bei der HCM finden sich hingegen typischerweise fokale, zentrale Kontrastanreicherungen i.S. einer regionalen Fibrosierung innerhalb des hypertrophierten interventrikulären Septums, was auf ein Missverhältnis zwischen Myokardwanddicke und vaskulärer Versorgung hinweist⁵⁴. Akute Myokarditiden zeigen hingegen meist fokale Kontrastmittelanreicherungen entsprechend den Entzündungsherden, die durchaus auch diffus auftreten können, aber typischerweise im Bereich der Lateralwand gefunden werden und in der Regel mit Wandbewegungsstörungen vergesellschaftet

sind^{48, 68}. Innerhalb der Myokardwand ist die Anreicherung typischerweise im epikardialen Viertel der Ventrikelwand zu finden, womit sich die Myokarditis deutlich von den anderen o.g. Entitäten unterscheidet³⁴. Die Anreicherung ist im aktiven Entzündungsstadium, das sich meist über einen Zeitraum von Tagen bis Wochen erstreckt, nachweisbar, kann während der Heilung abnehmen und im besten Fall nach Ausheilung nicht mehr nachweisbar sein. Alternativ können sich große Narbengebiete bilden, die in signalerhöhten Streifen, bevorzugt im mittleren Bereich der Ventrikelwand, dauerhaft nachweisbar sind⁵¹.

Infiltrative Erkrankungen wie die Amyloidose sind ein häufiger Grund für restriktive Kardiomyopathien. Durch die diffuse Infiltration mit fibrillären Proteinen kommt es bei der Amyloidose zu einem Verlust der Myokardcompliance, was sich klinisch meistens mit einer ausgeprägten diastolischen Dysfunktion manifestiert³⁴. Die Kontrastmittelanreicherung bei dieser Entität ist entsprechend der ubiquitären Infiltration global und insbesondere im Subendokardium nachweisbar. Aus diesem Grund ist die Kontrastmittelanreicherung dabei nicht gefäßbezogen.⁴⁷ Es wird vermutet, dass es durch die Einlagerung der Amyloidsubstanzen im Myokard zu einer Vergrößerung des Verteilungsvolumens und somit zu einer erhöhten Konzentration für MRT-Kontrastmittel kommt.

Obwohl die Eigenschaften der gadoliniumhaltigen extrazellulären Kontrastmittel nicht spezifischer Natur sind, unterscheiden sich die in dieser Arbeit beschriebenen Kontrastmittelmuster bei kardialer Beteiligung eines HES deutlich von dem Anreicherungsverhalten anderer o.g. Entitäten. In Tabelle 4.1 sind die einzelnen Merkmale der verschiedenen Krankheitsbilder sowie ihre Unterschiede in der kontrastverstärkten MRT nochmals zusammenfassend aufgeführt. Die kontrastverstärkte MRT stellt somit eine geeignete Methode dar, um eine kardiale Beteiligung beim HES nicht-invasiv zu erkennen und die Auswirkungen der eosinophilen Entzündungsreaktion am Endomyokard direkt zu visualisieren. Darüber hinaus eignet sich das Verfahren auch zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes.

	Gfbz	Global	Reg.	SE	Mitte	Epik.	Tm	Obl.	Syst. WBS
Löffler Endokarditis	-	-	+	+	-	-	-	+/-	+/-
Myokardinfarkt	+	-	+	+	+	-	+	+/-	+
Dilatative KMP	-	-	+	-	+	-	-	-	+
Myokarditis	-	-	+	-	+/-	+	-	-	+
Amyloidose	-	+	+/-	+	+/-	-	+/-	-	-

Tabelle 4.1: Übersicht der k-MRT-Merkmale wichtiger kardialer Erkrankungen

Gfbz: Gefäßbezogene Kontrastmittelanreicherung (KA) ; Global: Globale KA ;
 Reg.: Regionale KA ; SE: Subendokardiale KA; Mitte: Mittige KA; Epik.: Epikardiale KA;
 Tm: Transmurale KA; Obl.: Obliteration; Syst. WBS: Systemische
 Wandbewegungsstörungen

4.4 Serielle Untersuchungen und Stadieneinteilung der Löffler Endokarditis in der k-MRT

Aus pathologischer Sicht lässt sich die Löffler-Endokarditis traditionell in drei Phasen (entzündlich-nekrotisch, thrombotisch, chronisch) gliedern. Aus klinischer Sicht ist es sinnvoll, das akute Stadium (entzündlich-nekrotische und thrombotische Phase) vom chronischen Stadium (fibrotische Phase) zu differenzieren.

Zwei der Patienten mit Löffler Endokarditis wurden in dieser Studie seriell untersucht. Die Diagnose Löffler Endokarditis war bei diesen Patienten mit einer kurzen Krankengeschichte und akuter klinischer Präsentation verbunden, sodass der Krankheitsverlauf einer Löffler Endokarditis in der k-MRT von Beginn an beobachtet werden konnte. In den k-MRT-Untersuchungen zeigten sich im Verlauf charakteristische Befunde. Typischerweise fiel zu allen Untersuchungszeitpunkten eine subendokardiale, nicht gefäßbezogene Kontrastmittelanreicherung auf, die sich sowohl im rechten als auch linken Apex manifestierte. Darüber hinaus zeigten sich im Krankheitsverlauf der Löffler Endokarditis weitere charakteristische Befundmerkmale in der k-MRT, die es erlaubten, diese Erkrankung mittels k-MRT in ihrer Progression und damit bezüglich ihres Stadiums zu beurteilen. Ausgehend von dem klinischen Erscheinungsbild zeigte sich im Akutstadium der Löffler Endokarditis bei beiden Patienten eine deutliche kontrastmittelaufnehmende Verdickung des apikalen Endokards, insbesondere im linken Ventrikel, die zu einer Obliteration des distalen Kavums führte. Dieses Phänomen lässt sich als entzündlicher Pannus interpretieren, der durch die akute eosinophile Inflammation mit konsekutiver Schwellung des Endokards und ggf. thrombotischen Auflagerungen bedingt ist. Dieses Erscheinungsbild deckt sich gut mit den pathophysiologischen Beschreibungen der ersten Phase der Löffler Endokarditis^{92, 99, 102}. Durch die Degranulation der eosinophilen Granulozyten kommt es hierbei durch Toxine und Enzyme zur Schädigung des Endomyokards^{24, 99, 102}. Diese führen zu einer inflammatorischen Gewebeauflockerung und in der Folge zu endokardialen Fibrinablagerungen in diesen Bereichen, was die periphere Embolisierung auch schon während dieser Krankheitsphase erklärt. Da beide Patienten in unserer Studie in der Akutphase ein vergleichbares Befundmuster zeigten, gehen wir davon aus, dass diese kontrastmittelaufnehmende Schwellung im Bereich der Herzspitze in der k-MRT pathognomonisch für die erste Krankheitsphase der Löffler Endokarditis ist. Auch in der Literatur werden diese MR-tomographischen Befunde bei HES-Patienten mit akuter klinischer Präsentation beschrieben, was die Pathognomie dieser Merkmale in der ersten Krankheitsphase bestärkt.^{9-11, 65, 78} Einer der beiden Patienten entwickelte dann auch zeitgleich zu dem erhobenen MRT-Befund multiple zerebrale Embolien, so dass aus klinischer Sicht von einem initialen Entzündungsstadium ausgegangen

werden konnte und die Möglichkeit einer Embolisierung in dieser Krankheitsphase bestätigt wurde, was sich mit theoretischen Beschreibungen aus der Literatur deckt^{59,99}. Eine andere Patientin, die nur einmalig mittels k-MRT untersucht wurde, fiel in dem Akutstadium der Löffler-Endokarditis ebenfalls durch neurologische Symptome auf, die durch multiple zerebrale Embolien bedingt waren. Bei dieser Patientin konnte in der k-MRT keine kontrastmittelaufnehmende Endokardverdickung festgestellt werden. Vielmehr zeigte sich bei ihr eine subendokardiale Anreicherung mit einem großen, den linken Apex ausfüllenden, kontrastlosen Thrombus. Aufgrund der akuten klinischen Präsentation und der beschriebenen MRT-Befunde ließ sich dieses Krankheitsbild pathophysiologisch am ehesten der thrombotischen Phase zuordnen. Kleinste thrombotische Auflagerungen lassen sich aufgrund der räumlichen Auflösung weder mittels k-MRT noch mit allen anderen bildgebenden Methoden visualisieren. Allerdings können größere Thromben im Millimeterbereich durch eine fehlende Kontrastmittelanreicherung dargestellt werden, was sich bei dieser Patientin in unserer Studie auch so zeigte. Weitere direkte und indirekte Hinweise in der MRT, die für ein akutes Erkrankungsstadium sprechen, sind ein erhöhtes T2-Signal als Hinweis für ein durch die Entzündung verursachtes Gewebeödem, ein Perikarderguss sowie der Nachweis von Wandbewegungsstörungen. Alle drei Patienten, die in unserer Studie aufgrund ihrer klinischen Präsentation und ihrer MR-tomographischen Befunde einem akuten Krankheitsstadium zugeordnet wurden, zeigten ein erhöhtes T2-Signal bzw. einen Perikarderguss. Zwei von drei Patienten zeigten zusätzlich auch Wandbewegungsstörungen. Laborchemisch kann eine Erhöhung des Troponin, das mit hoher Sensitivität kleinste Myokardschäden erkennen lässt, ebenfalls einen Hinweis auf einen akuten Entzündungsprozess liefern. Alle drei Patienten zeigten zum Zeitpunkt des akuten Stadiums laborchemisch eine Erhöhung des Troponins.

Die Kriterien für den Übergang in das chronische Stadium bzw. zur Diagnose eines chronischen Stadiums können nach Analyse der Studienergebnisse nicht nur durch die MRT-Befunde und die Kontrastmittelanreicherung definiert werden. Zwar sind die Abnahme oder Abwesenheit der MRT-Phänomene eines akuten Stadiums und insbesondere der Rückgang der apikalen Schwellung unter Therapie die stärksten Kriterien für die Diagnose eines chronischen Stadiums, dennoch sollten die Befunde der MRT aber immer in Zusammenschau mit der Klinik gewertet werden. Der Grund dafür liegt in der Tatsache, dass eine Kontrastmittelanreicherung in jedem Stadium anzutreffen ist und auch eine apikale Schwellung oder Obliteration in der späten Krankheitsphase theoretisch möglich ist, sodass keine sichere Unterscheidung zwischen den Krankheitsstadien in der MRT möglich ist.

Unter Beachtung dieser Punkte konnten die Patienten dieser Studie den verschiedenen Krankheitsphasen zugeordnet werden. Ein Patient mit Kontrastmittelanreicherung, sowie keiner apikalen Schwellung, der nur einmalig mittels MRT untersucht wurde und einen langen HES-Krankheitsverlauf aufwies, zeigte eine unauffällige konventionelle Diagnostik, fehlende Klinik und normale Eosinophilenwerte, sodass von einem chronischen Zustand nach abgelaufener kardialer Beteiligung auszuge-

hen war. Die zwei Patienten mit seriellen MRT-Untersuchungen zeigten im Verlauf eine deutliche Abnahme der initial aufgefallenen Endokardverdickung. Die Gesamtausdehnung der Kontrastanreicherung war aber im Wesentlichen unverändert, was sich im stabilen Anreicherungsscore in der quantitativen Analyse bestätigte. Bei Rückgang der Eosinophiliewerte und Normalisierung von Troponinerhöhung bzw. initial bestandener T-Negativierungen im EKG konnte somit von einem Übergang in ein chronisches Stadium der Löffler Endokarditis ausgegangen werden. Es kann spekuliert werden, ob ein narbiger Umbau mit Schrumpfung der Fibrose zu der Verschmälerung der Kontrastanreicherung beiträgt. Ähnliche serielle k-MRT-Aufnahmen aus vereinzelt Fallberichten beschreiben ähnlich wie in unserer Arbeit ein Rückgang der Kontrastmittelanreicherung über die Zeit i.S. einer Verschmälerung^{9, 11, 14, 17}. Eine weitere Ursache könnte in der durch die Entzündung bedingten Überschätzung der tatsächlichen Myokardschädigung durch ein begleitendes Ödem liegen. Eine Regression der Kontrastmittelanreicherung über die Zeit lässt sich dabei möglicherweise mit Beobachtungen im akuten Myokardinfarkt vergleichen. Hier zeigte sich ebenfalls in seriellen k-MRT-Aufnahmen sehr früh nach Infarzierung eine Überschätzung der Infarktgröße, was am ehesten durch ein Perinfarktödem verursacht ist^{1, 33, 66, 76, 85}. Eine Woche nach dem Infarktereignis zeigte sich die Größe der KM-Anreicherung stabil, ohne weitere nennenswerte Veränderung im Verlauf³¹. Da es sich in der akuten Phase der Löffler Endokarditis um einen entzündlichen Prozess handelt, kann die Entstehung eines Ödems ebenfalls zu einer Überschätzung der Gewebsschädigung führen. Durch die in dieser Arbeit beschriebenen Krankheitsverläufe in der k-MRT konnte gezeigt werden, dass die k-MRT in der Lage ist, die durch eine eosinophile Entzündungsreaktion hervorgerufenen Veränderungen am Endokard von HES-Patienten unabhängig von der Phase der Erkrankung zu visualisieren. Darüber hinaus bietet die Methode ein entsprechend großes Potential zur Beurteilung des Therapieerfolgs und der Phasenprogression.

4.5 Diagnostik der Löffler Endokarditis mittels kontrastverstärkter MRT – Ein Abgleich mit der Literatur

In der Literatur existieren derzeit insgesamt 17 Fallberichte, die über den Einsatz der MRT bei Löffler Endokarditis berichten^{5-7, 9-11, 13, 14, 17, 23, 52, 60, 63, 65, 78, 84, 91}. Da es sich bisher lediglich um Fallberichte handelt, existieren derzeit keine offiziellen Kriterien oder Empfehlungen, die zur Diagnosefindung einer Löffler Endokarditis in der k-MRT qualifizieren. Erwähnenswert hinsichtlich der Fallberichte ist, dass es sich um unterschiedliche Erkrankungsphasen handelt und dass zum Teil völlig unterschiedliche und uneinheitliche MR-Protokolle verwendet wurden. Nur in 5 Fällen wurden beispielsweise T2-gewichtete Aufnahmen beschrieben, die insbesondere akute Stadien erkennen lassen^{13, 52, 65, 78, 91}.

Eine Diagnostik hinsichtlich möglicher Wandbewegungsstörungen wurde nur bei 12 der 17 Patienten beschrieben^{6, 11, 60, 63, 65, 78, 84}. Angaben zu einem Perikarderguss fanden sich nur in vier Fällen^{13, 60, 63, 78}. Eine Kontrastmittelanreicherung lag typischerweise bei allen Patienten vor, die eine k-MRT erhalten hatten. Nach Auswertung der Bilder zeigten alle diese Patienten übereinstimmend die typischen k-MRT-Merkmale einer Löffler-Endokarditis beim HES im Sinne einer Kontrastmittelanreicherung subendokardial und in den apikalen Endokardregionen beider Ventrikel, sowie eine heterogene Ausdehnung in die basalen Myokardabschnitte (siehe Anhang). Auf eine apikal betonte Verdickung wurde in sechzehn von siebzehn Berichten ebenfalls hingewiesen, wobei 14 Patienten eine kontrastlose thrombotische Verdickung bzw. Obliteration aufwiesen und nur zwei Patienten eine reine kontrastaufnehmende Verdickung (siehe Anhang). Nur bei sechs Patienten war der Thrombus im rechten Apex zu finden. Vier Patienten hatten dazu jeweils einen Perikarderguss oder eine T2-Signalerhöhung, 9 Patienten zeigten Wandbewegungsstörungen. Nach Sichtung der publizierten Befunde und Bilder konnte anhand der Befundkriterien dieser Arbeit bei 15 Patienten ein akutes Stadium der Herzbeteiligung diagnostiziert werden. 14 Patienten befanden sich dabei in der thrombotischen Phase, ein Patient wies eher die entzündlich-nekrotische Phase auf. Zwei Patienten konnte das chronische Stadium zugeordnet werden. Bei 11 Patienten wurde eine endomyokardiale Biopsie durchgeführt, die jeweils den mit Hilfe der o.g. Kriterien gestellten Befund aus den k-MRT-Aufnahmen bestätigte (siehe Anhang). In vier Fällen wurden, wie in unserer Arbeit, serielle k-MRT-Aufnahmen durchgeführt.^{9, 11, 14, 17} Interessanterweise zeigte sich dabei ein ähnlicher Verlauf, wie in unserer Studie beobachtet wurde. Nach einer akuten Anfangsphase mit ventrikulärer Obliteration und subendokardialer Kontrastmittelanreicherung, sowie klinischer Symptomatik, zeigte sich ebenfalls ein Rückgang der Obliteration und eine Abnahme der Kontrastmittelanreicherung, i.S. einer Verschmälerung. Es ist davon auszugehen, dass in diesen Fällen ein gutes therapeutisches Ansprechen mit Rückgang bzw. Abheilung der Gewebsentzündung vorlag. Die Abnahme der Anreicherung lässt sich dabei i.S. einer Abnahme der Entzündung bzw. eines Übergangs zur bindegewebigen Abheilung interpretieren. In diesen Fallstudien zeigte sich, wie auch in unserer Studie, das große Potential der k-MRT-Bildgebung zur Visualisierung des Verlaufes der Löffler Endokarditis in den unterschiedlichen Krankheitsphasen. Bei zwei der Fälle wurde auf initiale Wandbewegungsstörungen hingewiesen^{9, 17}, die sich in einem Fall nur partiell zurückbildeten. Ähnlich wie in unserer Arbeit, wo die Hälfte der Patienten mit Kontrastmittelnachweis eine auffällige regionale Kontraktion aufwiesen und ein Patient diese auch im Verlauf zeigte, lassen sich in der Literatur somit vergleichbare Fälle finden.

4.6 Bedeutung der Kontrastmittelanreicherung

4.6.1 Vergleich zwischen Kontrastmittelanreicherung und ventrikulärer Funktion bei Löffler Endokarditis

Der Zusammenhang zwischen Kontrastmittelanreicherung und regionaler ventrikulärer Funktion war in dieser Studie heterogen. Während zwei Patienten eine normale Kontraktion in kontrastmittelangereicherten Regionen zeigten, wiesen zwei Patienten deutliche Wandbewegungsstörungen auf. Diese waren vornehmlich apikal im Bereich der maximalen Kontrastmittelanreicherung lokalisiert und wurden in beiden Ventrikeln beobachtet. Beide Patienten mit Kontrastmittelanreicherung und gestörter Kontraktilität litten an einer akuten Myokarderkrankung i.R. der Löffler Endokarditis, so dass man Wandbewegungsstörungen vermutlich häufiger im Akutstadium beobachten kann. Bei einem Patienten verbesserten sich diese Befunde in den Nachsorgeuntersuchungen nicht. Der andere Patient mit links- und rechtsventrikulärer apikaler Akinesie und deutlicher Kontrastmittelanreicherung in diesen Bereichen verstarb nach der initialen MRT-Untersuchung, sodass keine weiteren Verlaufsbefunde erhoben werden konnten.

Ähnlich wie bei unseren Patienten ist die Datenlage, die den Zusammenhang zwischen regionaler Funktion und Kontrastanreicherung beschreibt, sehr heterogen. In der Literatur wurden mehrere Fälle einer akuten Löffler Endokarditis mit ventrikulärer Dysfunktion beschrieben^{60, 6, 7, 9-11, 17, 65, 84}. In seriellen Untersuchungen an Patienten mit Kontrastmittelanreicherung konnten in den initialen k-MRT-Untersuchungen Wandbewegungsstörungen nachgewiesen werden, die sich im Verlauf bei gleichzeitiger Reduktion der Kontrastmittelanreicherung zum Teil zurückbildeten.^{11, 17} Allerdings gibt es auch mehrere Fälle einer akuten Löffler Endokarditis ohne ventrikuläre Dysfunktion^{13, 14, 23, 78}. Auf Basis der derzeitigen Datenlage ist davon auszugehen, dass es keinen linearen Zusammenhang zwischen der Größe der Kontrastmittelanreicherung und der regionalen Funktion besteht. Dieses wurde in früheren Studien anhand von Patienten mit ischämischen Erkrankungen und Kontrastmittelanreicherung ebenfalls beschrieben.³⁷ Weitere Erklärungsansätze, insbesondere zur Regression der Wandbewegungsstörungen, liefert am ehesten die Pathophysiologie der Löffler Endokarditis. In der initialen entzündlich-nekrotischen Phase kommt es zur Infiltration der Eosinophilen in das Endomyokardium. Durch die Freisetzung von Enzymen und toxischen Proteinen kommt es zur Schädigung der Herzmuskelzellen.^{24, 99} Offensichtlich werden dabei nicht immer alle Myozyten irreversibel geschädigt, sondern es kommt in einigen Bereichen durch eine ödematöse Entzündung zu einer vorübergehenden Funktionseinschränkung. Dazu passt die beobachtete Hyperintensität auf T2-gewichteten Bildern in den initialen MRT-Untersuchungen dieser Studie, wie auch die Größenabnahme der Kont-

rastrmittelanreicherung bei Verbesserung der ventrikulären Funktion in den oben beschriebenen Fallberichten.^{11, 17} Die Anreicherung des Kontrastmittels kann theoretisch verschiedene Gewebezustände widerspiegeln. Neben der irreversiblen Myokardschädigung kommt aber insbesondere eine entzündlich ödematöse Komponente im Akutstadium in Betracht. Diese Beobachtungen und Überlegungen decken sich mit den Beobachtungen serieller k-MRT-Aufnahmen beim Myokardinfarkt in der Akutphase. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte in diesem Zusammenhang mit Hilfe eines nekrosespezifischen MRT-Kontrastmittels (Gd-Mesoporphyrin) eine Differenzierung des Arelas, in dem sich das Gd-DTPA anreicherte, gezeigt werden. Man konnte ein zentrales nekrotisches Areal, in dem sich sowohl das Gd-Mesoporphyrin als auch das Gd-DTPA anreicherte, von einem Randareal, in dem sich nur das Gd-DTPA anreicherte, unterscheiden. Dieses Randareal wies im Gegensatz zur zentralen Region eine zwar reduzierte, aber vorhandene Kontraktilität auf.⁷⁶ Die Autoren folgerten, dass sich in dieser Randzone vitales Gewebe befindet, in dem sich im Verlauf die kontraktile Funktion wieder verbessert. Auch wenn diese Theorie nicht eins zu eins auf den pathologischen Verlauf der Löffler Endokarditis zu übertragen ist, so scheinen doch ähnliche entzündliche Mechanismen die wahrscheinlichste Erklärung für die ungestörte bzw. nur temporär eingeschränkte Kontraktion bei vorhandener Kontrastmittelanreicherung zu sein.

4.6.2 Vergleich zwischen Kontrastmittelanreicherung und konventioneller Diagnostik bei Löffler Endokarditis

Die am häufigsten durchgeführte konventionelle Diagnostik bei Verdacht auf Löffler Endokarditis umfasst neben der körperlichen Untersuchung auch die Elektrokardiographie sowie die Echokardiographie⁵⁶ Alle HES-Patienten wurden in dieser Studie ergänzend zur k-MRT-Untersuchung mit diesen Methoden untersucht. Die Echokardiographie ist die derzeit am häufigsten angewandte Modalität in der nicht-invasiven Diagnostik der Löffler Endokarditis^{6, 7, 9, 11, 17, 52, 91}. Allerdings finden sich in der Literatur eine Reihe von Arbeiten, die von falsch negativen Fällen bei dieser Erkrankung berichten^{13, 56, 91, 99}. Aufgrund der weiten Verbreitung dieser Methode ist die Echokardiographie als Modalität der ersten Wahl zu werten. Trotz ihres relativ schlechten Gewebekontrastes wird sie als Screening-Methode eingesetzt und liefert wichtige, wenn auch meist nur indirekte Hinweise auf eine kardiale Beteiligung im Rahmen eines HES^{4, 56}. In einer großen klinischen Studie mit HES-Patienten waren klassische Zeichen wie murale Thromben, ventrikuläre apikale Obliterationen und Mitralklappenbeteiligungen bei fast der Hälfte der Patienten auffindbar⁵⁷. Einschränkend muss aber gesagt werden, dass die Echokardiographie nur eine eingeschränkte Gewebetypisierung zulässt. In dieser Studie zeigten drei von vier Patienten mit Kontrastanreicherung charakteristische Befunde in der Echokardiographie. Im EKG zeigte nur ein Patient Hinweise auf eine kardiale Beteiligung. In der Echokardiographie

erwiesen sich in erster Linie eine unklare apikale Verdickung und apikale Wandbewegungsstörungen, wobei Veränderungen in den basalen Bereichen der Kontrastmittelanreicherung nicht gefunden werden konnten.

Insgesamt konnte in der Echokardiographie in dieser Studie weder das Ausmaß noch die Entwicklung des subendokardialen Schadens und der apikalen Obstruktion beurteilt werden.

In der vorliegenden Studie zeigte ein Patient mit Kontrastmittelanreicherung in der k-MRT in der initialen Untersuchung einen Normalbefund in der Echokardiographie. Dieser Patient hatte eine langjährige Vorgeschichte eines HES von ca. 10 Jahren und zeigte als Zufallsbefund in der k-MRT eine Kontrastanreicherung in beiden Ventrikeln. Im EKG zeigte sogar nur einer von vier Patienten mit Kontrastmittelanreicherung signifikante EKG-Auffälligkeiten im Sinne von T-Negativierungen, die im weiteren Verlauf rückläufig waren. Das lässt vermuten, dass Auffälligkeiten in den nicht-invasiven Untersuchungsmethoden während des Verlaufs einer Löffler-Endokarditis variieren und sogar verschwinden können, was den unspezifischen Nachweis dieser Verfahren unterstreicht. Insbesondere in den seriellen Untersuchungen zeigten sich diese Einschränkungen in der konventionellen Diagnostik. Zwar zeigte sich im Akutstadium bei einem Patienten eine gute Übereinstimmung zwischen k-MRT und Echokardiographie, doch in den Nachsorgeuntersuchungen ließ sich trotz deutlichem Kontrastmittelnachweises in der k-MRT kein auffälliger Befund in der Echokardiographie und Elektrokardiographie mehr nachweisen. Darüber hinaus wiesen die HES-Patienten mit unauffälliger k-MRT unspezifische echokardiographische bzw. elektrokardiographische Auffälligkeiten auf, wobei zu falsch positiven Befunden in dieser Studie aufgrund der uneinheitlich durchgeführten Myokardbiopsien keine sicheren Aussagen getroffen werden können. Bei klinischem Verdacht auf eine mögliche kardiale Beteiligung im Rahmen eines HES sollte aber insbesondere auch bei unauffälligen konventionellen Untersuchungsverfahren wie der EKG- und Echokardiographie-Untersuchung die Durchführung einer k-MRT erwogen werden, da nicht-invasive Standardverfahren möglicherweise falsch negative Befunde liefern können.

4.6.3 Vergleich zwischen Kontrastmittelanreicherung und anderen Parametern bei Löffler Endokarditis

In dieser Studie war in erster Linie eine Troponinerhöhung bei den Patienten mit akuter Löffler Endokarditis auffällig. Nur Patienten mit entsprechender akuter Klinik als Ausdruck eines Akutstadiums der Löffler Endokarditis wiesen diese Blutwerterhöhung auf. Troponin ist ein sehr sensitiver Parame-

ter, der kleinste Myokardschäden unterschiedlichster Ätiologie detektieren kann. Eine Erhöhung im Rahmen der akuten Löffler Endokarditis ist Ausdruck der Entzündungsreaktion, wie sie beispielsweise auch bei Myokarditiden beobachten werden kann⁴⁹. Eine Troponinerhöhung bei akuter Löffler Endokarditis findet sich in verschiedenen Fallberichten in der Literatur^{14, 17, 91}. Die Patienten ohne Nachweise einer Kontrastmittelanreicherung bzw. eine asymptomatische HES-Patientin mit Kontrastmittelanreicherung, die mutmaßlich eine Anreicherung im Sinne einer abgelaufenen eosinophilen Endokardentzündung aufwies, hatten in dieser Studie alle ein unauffälliges Troponin.

Der Zusammenhang zwischen Ausmaß der Gewebeerstörung und Höhe bzw. Dauer der peripheren Eosinophilie wird verschiedentlich in der Literatur diskutiert^{7, 12, 46}. Kobayashi et al.⁴¹, sowie Leiferman und Gleich⁴³ vermuten, dass die Schwelle für die Diagnose und Behandlung einer Löffler Endokarditis bei $2000 \times 10^6/L$ liege, da ab diesem Schwellenwert aus empirischer Sicht das Risiko einer Organbeteiligung steige. Hingegen berichten Fauci et al.²¹, dass die Eosinophilenzahl im Krankheitsverlauf über Wochen und Monate normal sein kann, und Schooley et al.⁸³ gehen davon aus, dass andere Faktoren als die absolute Eosinophilenzahl, wie beispielsweise die Reife oder der Granulainhalt der Eosinophilen, die Schwere der Erkrankung beeinflussen. Die HES-Patienten mit kardialer Beteiligung und ohne kardiale Beteiligung hatten in dieser Studie vergleichbare Eosinophilenwerte zum Zeitpunkt der Untersuchungen. Der mediane maximale Eosinophilenwert im Krankheitsverlauf war bei den Patienten mit Löffler Endokarditis im Trend etwas höher als bei den Patienten ohne Herzbeteiligung, wobei sich hieraus keine allgemeinen Gültigkeiten ableiten lassen. Der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Untersuchung war bei den symptomatischen Patienten etwas kürzer als bei den kardial asymptomatischen Patienten. Bei den beiden kardial beteiligten Patienten, die seriell mittels k-MRT untersucht wurden, zeigte sich im Verlauf unter adäquater Therapie der Hypereosinophilie ein deutlicher Rückgang bzw. eine Normalisierung des klinischen Akutbildes, was mit einer Abnahme der apikalen Anreicherungsverdickung des Endokards in der k-MRT einherging. Ob die Ausprägung und besonders die Dauer der Eosinophilie einen Einfluss auf die Entwicklung der Löffler Endokarditis bzw. ihrer Schwere haben, kann in dieser Studie nicht beantwortet werden und ist aufgrund der uneinheitlichen Beobachtungen in der Literatur weiterhin fraglich. Hinsichtlich des Alters und des Frauenanteils waren die HES-Patienten mit und ohne diagnostizierte Löffler Endokarditis vergleichbar. Die F/P-Variante des HES scheint vor der idiopathischen und lymphozytischen Variante das größte Risiko für eine kardiale Beteiligung darzustellen, aber einschränkend ist zu sagen, dass es sich aufgrund der sehr geringen Prävalenz des HES um eine insgesamt geringe Patientenzahl in dieser Studie handelte, so dass Häufigkeitsangaben mit Vorsicht gewertet werden müssen. Es bleibt festzuhalten, dass bei Patienten mit Löffler Endokarditis neben unspezifischen kardialen Veränderungen in den konventionellen Diagnostikverfahren erhöhte Troponinwerte und eine Erhöhung der Eosinophilenwerte im

Akutstadium auffallen. Eine rasche Diagnose und die adäquate Einleitung einer Therapie sind entscheidend für den weiteren Verlauf der Erkrankung.

4.7 Nutzen der kontrastverstärkten MRT-Untersuchung beim Hypereosinophilen Syndrom

Die Löffler Endokarditis im Rahmen eines HES stellt eine gravierende Erkrankung mit insgesamt schlechter Prognose und potentiell lebensbedrohlichem Krankheitsverlauf dar. Während das Hypereosinophile Syndrom eine 10-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 50% hat, liegt die 10-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit hingegen bei kardialer Beteiligung bei ca. 30%^{26, 93}. Ungünstige Prädiktoren für die Mortalität sind neben intraventrikulären Überleitungsstörungen, NYHA Stadien III und IV bedingt durch die Entwicklung einer restriktiven Störung in der Spätphase der Erkrankung und insbesondere embolische Ereignisse²⁶. Die Mehrzahl der Todesfälle beim HES bzw. bei der Löffler Endokarditis resultieren aus thromboembolischen Ereignissen, die zu neurologischer und renaler Dysfunktion sowie zu kardialen Komplikationen führen können¹⁰⁰. Laut Literatur entwickeln insgesamt 25 % der Patienten thromboembolische Ereignisse und 5-10 % versterben an diesen Komplikationen.⁵⁶ Aus diesem Grund ist eine frühe Diagnose im Akutstadium essentiell, um einerseits prognostisch ungünstige Embolien zu vermeiden und andererseits durch eine frühe Therapieeinleitung restriktive Spätfolgen zu vermeiden. Durch den Nachweis einer Kontrastmittelanreicherung konnte bei drei von vier Patienten in dieser Studie eine frühe Diagnose gestellt werden und alle Patienten erhielten eine erfolgreiche antieosinophile Therapie. Aus diesem Grund ist womöglich der fehlende Nachweis von schweren restriktiven Störungen bei den nachverfolgten Patienten zu erklären. Bei der Hälfte der Patienten mit Kontrastmittelanreicherung fanden sich in dieser Studie thromboembolische Ereignisse. Beide Patienten wurden mittels k-MRT dem akuten Stadium der Löffler Endokarditis zugeordnet. Somit bestätigten diese embolischen Ereignisse nicht nur die richtige Stadienklassifizierung mittels k-MRT, sondern es konnte neben der antieosinophilen Therapie auch eine rasche Antikoagulation eingeleitet werden, womit spätere Embolien erfolgreich verhindern werden konnten. Darüber hinaus können medikamentös auch Herzinsuffizienztherapeutika Einsatz finden, die insgesamt die Progression der Erkrankung verhindern und die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöhen können^{16, 45}.

Ein früher Nachweis einer möglichen Löffler Endokarditis ist somit entscheidend. Durch die hochauflösende Darstellung von entzündlich affektiertem Myokardgewebe mittels k-MRT bietet dieses Verfahren die Möglichkeit einer nicht-invasiven Gewebetypisierung mit direktem Nachweis der Erkrankung. Die Echokardiographie erlaubt zwar die Erkennung von endokardialen Verdickungen bzw. in-

traventrikulären Thromben, allerdings kann sie aufgrund der limitierten Gewebetypisierung bei fehlenden Begleiterscheinungen gänzlich unauffällig sein^{13, 56, 91, 99}. Auch in dieser Studie blieb die Echokardiographie in mehreren Fällen unspezifisch und übersah die Herzbeteiligung bei einem Patienten mit diagnostizierter Löffler Endokarditis im k-MRT komplett. Somit ist es möglich, dass die konventionelle Diagnostik falsch negative Ergebnisse produziert und kardial beteiligte HES-Patienten nicht detektiert werden. Die k-MRT sollte aus diesem Grund insbesondere bei den Patienten mit klinischem Verdacht auf eine kardiale Beteiligung erwogen werden, die aber unauffällige konventionelle Untersuchungsergebnisse in der Echokardiographie aufweisen. Durch die hohe räumliche Auflösung erlaubt die k-MRT die Erkennung kleinster Myokardveränderungen, die anderen nicht-invasiven Modalitäten und auch der myokardialen Biopsie entgehen können. Obwohl die endomyokardiale Biopsie derzeit als der Goldstandard in der Diagnose der Löffler Endokarditis anzusehen ist, sind durchaus falsch negative Ergebnisse möglich, da die Erkrankung oft fokal imponiert und Entzündungsherde einer rechtsventrikulären Biopsie entgehen können.⁷ Eine linksventrikuläre Biopsie ist hingegen gefährlich und wird generell wegen der Gefahr der peripheren Embolisierung nicht empfohlen⁷. Diese Arbeit, sowie die k-MRT-Fallberichte zu Löffler-Endokarditiden aus der Literatur haben gezeigt, dass die kontrastverstärkte MRT daher bei allen Patienten mit unklarer Eosinophilie oder Verdacht auf Hypereosinophiles Syndrom durchaus sinnvoll ist.

Serielle k-MRT-Untersuchungen erlauben eine Verlaufskontrolle der Erkrankung bzw. die Beurteilung des Ansprechens einer Therapie. Nicht wenige Autoren in der Literatur sehen daher jetzt schon die k-MRT als feste Alternative an und glauben, dass diese Methode die Biopsie als Goldstandard in der Diagnostik einer Löffler Endokarditis ablösen kann^{56, 63, 65, 78}. Die k-MRT stellt vermutlich die sensitivste nicht-invasive Modalität in der Diagnostik der Löffler-Endokarditis dar. Weitere Studien müssen in der Zukunft die diagnostische Wertigkeit des Verfahrens im Vergleich zu anderen Modalitäten vergleichen. Der Einsatz der k-MRT als mögliches Screeningverfahren sollte aber schon jetzt in der klinischen Abklärung von HES-Patienten erwogen werden. Derzeit findet sich allerdings noch keine Diagnostikempfehlung bzw. kein diagnostischer Algorithmus zur Detektion einer Löffler Endokarditis, der die k-MRT dezidiert berücksichtigt.

4.7.1 Diagnosealgorithmus

Grundsätzlich sollte bei jedem Patienten mit HES aufgrund der Häufigkeit einer kardialen Beteiligung eine gezielte Untersuchung des Herzens erfolgen. Dies umfasst sowohl kardial asymptomatische und insbesondere symptomatische Patienten mit Eosinophilie. Alle Patienten sollten neben einem Standard 12-Kanal EKG und einer Echokardiographie auch eine laborchemische Bestimmung des Tropo-

nins erhalten, um aktive Entzündungsprozesse mit hoher Sensitivität zu erfassen. Bei unauffälligen Befunden und Asymptomatik kann von einer weiteren Diagnostik Abstand genommen werden. Bei Symptomatik sollte auch ohne Auffälligkeiten im Labor, EKG und Echokardiogramm eine weiterführende k-MRT erwogen werden. Darüber hinaus sollte bei auffälligen Befunden differenzialdiagnostisch eine Koronarangiographie zum Ausschluss von Koronarischämien erwogen werden. Bei insgesamt unklarer Befundkonstellation kann in diesen Fällen im Rahmen der Katheteruntersuchung auch eine myokardiale Biopsie aus dem rechten Ventrikel gewonnen werden. Ein Schema zum Diagnosealgorithmus bei klinischer Symptomatik bietet Abbildung 4.1.

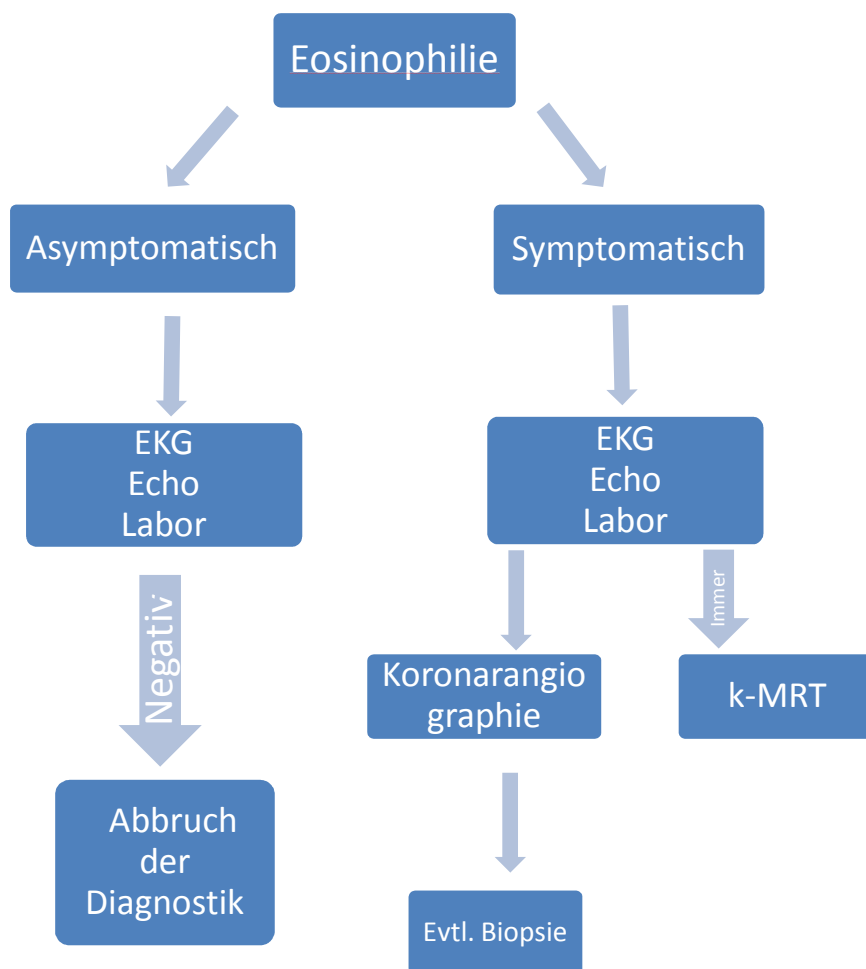


Abbildung 4.1: Diagnosealgorithmus zur Detektion der Löffler Endokarditis

4.8 Limitationen

In der vorliegenden Studie fanden die Untersuchungen an einem sehr kleinen Patientenkollektiv statt. Es gibt keine veröffentlichten Daten betreffend Inzidenz und Prävalenz beim HES und in der Literatur existieren nur wenige Studien von großen klinischen Zentren, die systematisch Daten von größeren Patientenkollektiven erfasst haben,^{21, 57, 59}.

Die vorliegende Studie ist die erste Studie, die systematisch den diagnostischen Wert der k-MRT in diesem seltenen Krankheitsbild evaluiert hat und Patienten mit kardialer Beteiligung seriell mittels k-MRT zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht hat.

Um eine Löffler Endokarditis definitiv beweisen zu können, ist eine endomyokardiale Biopsie notwendig. Idealerweise sollten daher die Befunde in der k-MRT mit bioptischem Material verglichen werden. Nur ein Patient in dieser Studie erhielt eine Biopsie, wobei die Kontrastanreicherung gut mit der Histologie übereinstimmte und die Diagnose Löffler Endokarditis bestätigt werden konnte. Allerdings wurden endomyokardiale Biopsien in dieser Studie nicht bei allen Patienten gewonnen, so dass keine Aussage über die wahre Sensitivität der k-MRT in der Detektion der Löffler Endokarditis getroffen werden kann. Die drei Patienten, die im k-MRT das gleiche Befundmuster zeigten, erhielten keine Biopsie.

Auch wenn die Biopsie der Goldstandard zur endgültigen Diagnose einer Löffler Endokarditis bleibt, muss erwähnt werden, dass Probenfehler aufgrund der inhomogenen kardialen Beteiligung bei diesem Krankheitsbild möglich sind und ihre Invasivität das Potenzial von Komplikationen, wie Gewebeembolien, insbesondere in der akuten Phase der Löffler Endokarditis in sich birgt.

In dieser Studie wurden die Befunde in der k-MRT mit klinischen Parametern und anderen nichtinvasiven Techniken verglichen. Das Muster der Kontrastmittelanreicherung der HES-Patienten stand in deutlichem Verhältnis zu der charakteristischen Erscheinung dieser eosinophilen, endomyokardialen Pathologie und andere potentielle Ursachen, die zu einer Kontrastmittelanreicherung führen, konnten ausgeschlossen werden. Der Nachweis einer typischen Kontrastmittelanreicherung in Anwesenheit einer Eosinophilie kann womöglich ausreichen, um eine Herzbeteiligung im Rahmen eines HES zu diagnostizieren und könnte damit die Durchführung einer endomyokardialen Biopsie vermeiden. Letztendlich beinhalten unsere Ergebnisse keinen Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der k-MRT mit der Echokardiographie oder anderen Techniken. Hierzu werden weitere Arbeiten benötigt.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die kontrastverstärkte MRT die Erkennung einer Herzbeteiligung im Rahmen des HES in den verschiedenen Erkrankungsphasen ermöglicht. Das charakteristische Muster der Kontrastmittelanreicherung bei eosinophiler Schädigung ist auf das Endokard begrenzt und findet sich in den apikalen Regionen beider Ventrikel mit unterschiedlich starker Ausdehnung hin zu den basalen Myokardabschnitten. Im Akutstadium der Erkrankung findet sich häufig eine Obstruktion des distalen Cavums, was durch eine kontrastmittelaufnehmende Verdickung des regionalen Endokards oder durch eine kontrastlose Thrombusformation bedingt ist. Die k-MRT kann die zugrundeliegenden Pathologien, wie die Entzündungsreaktion in der Akutphase bzw. die Fibrose in der chronischen Phase der Löffler-Endokarditis, direkt darstellen und liefert somit wichtige Informationen für den Nachweis einer kardialen Beteiligung. Das Kontrastmittelmuster ist pathognomonisch für diese Erkrankung und unterscheidet sich deutlich von anderen Entitäten, die mit Anreicherung von Kontrastmittel in der k-MRT einhergehen. Die k-MRT sollte in der klinischen Untersuchung von HES-Patienten als nicht-invasive Screeningmethode zum Einsatz kommen, insbesondere wenn andere konventionelle Diagnostikverfahren bei begründetem klinischen Verdacht auf eine kardiale Beteiligung unauffällig sind. Darüber hinaus bietet die k-MRT eine geeignete Methode zur Therapie- und Verlaufskontrolle bei manifester eosinophiler Herzbeteiligung.

6 Literaturverzeichnis

1. Arheden H, Saeed M, Higgins CB, Gao DW, Bremerich J, Wyttenbach R, Dae MW, Wendland MF. Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echo-planar MR imaging to quantify myocardial infarction: comparison with ^{99m}Tc-DTPA autoradiography in rats. *Radiology* 1999;211: 698-708.
2. Baer FM, Crnac J, Schmidt M. Regional left ventricular funktion in ischemic heart disease. In "Cardiovascular MRI and MRA". Higgins CB, de Roos A (Hrsg), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003:200-8.
3. Bellenger NG, Pennell DJ. Assesment of Cardiac Function. In "Cariovascular Magnetic Resonance". Manning JW, Pennell DJ (Hrsg) Churchill Livingstone, Philadelphia 2002:99-111.
4. Benezet-Mazuecos J, de la Fuente A, Marcos-Alberca P, Farre J. Loeffler endocarditis: what have we learned? *Am J Hematol* 2007;82: 861-2.
5. Benezet-Mazuecos J, Marcos-Alberca P, Farre J, Orejas M, de la Fuente A, Prieto E. Images in cardiovascular medicine. Early differential resolution of right and left ventricular obliteration in Loffler endocarditis after chemotherapy and anticoagulation. *Circulation* 2006;114: e635-7.
6. Bishop GG, Bergin JD, Kramer CM. Hypereosinophilic syndrome and restrictive cardiomyopathy due to apical thrombi. *Circulation* 2001;104: E3-4.
7. Blauwet LA, Breen JF, Edwards WD, Klarich KW. Atypical presentation of eosinophilic endomyocardial disease. *Mayo Clin Proc* 2005;80: 1078-84.
8. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. 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. *Circulation* 2002;105: 539-42.
9. Chang SA, Kim HK, Park EA, Kim YJ, Sohn DW. Images in cardiovascular medicine. Loeffler endocarditis mimicking apical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;120: 82-5.
10. Chao BH, Cline-Parhamovich K, Grizzard JD, Smith TJ. Fatal Loeffler's endocarditis due to hypereosinophilic syndrome. *Am J Hematol* 2007;82: 920-3.
11. Cheung SC, Chan CW. Insights of prognostication of Davies disease: What could we learn from serial magnetic resonance imaging studies? *Int J Cardiol* 2010;142: e32-4.
12. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54: 1-27.

13. Cincin AA, Ozben B, Tanrikulu MA, Baskan O, Agirbasli M. Large apical thrombus in a patient with persistent heart failure and hypereosinophilia: Löffler endocarditis. *J Gen Intern Med* 2008;23: 1713-8.
14. Cocker MS, Abdel-Aty H, Alakija P, Strohm O, Friedrich MG. Images in cardiology. Cardiac magnetic resonance imaging in Löffler's endocarditis. *Can J Cardiol* 2008;24: e89-90.
15. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, Kutok J, Clark J, Galinsky I, Griffin JD, Cross NC, Tefferi A, Malone J, Alam R, Schrier SL, Schmid J, Rose M, Vandenberghe P, Verhoef G, Boogaerts M, Wlodarska I, Kantarjian H, Marynen P, Coutre SE, Stone R, Gilliland DG. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348: 1201-14.
16. Corssmit EP, Trip MD, Durrer JD. Löffler's endomyocarditis in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Cardiology* 1999;91: 272-6.
17. Deb K, Djavidani B, Buchner S, Poschenrieder F, Heinicke N, Feuerbach S, Riegger G, Luchner A. Time course of eosinophilic myocarditis visualized by CMR. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10: 21.
18. deMello DE, Liapis H, Jureidini S, Nouri S, Kephart GM, Gleich GJ. Cardiac localization of eosinophil-granule major basic protein in acute necrotizing myocarditis. *N Engl J Med* 1990;323: 1542-5.
19. Desreumaux P, Capron M. Eosinophils in allergic reactions. *Curr Opin Immunol* 1996;8: 790-5.
20. Edelman RR. Contrast-enhanced MR imaging of the heart: overview of the literature. *Radiology* 2004;232: 653-68.
21. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;97: 78-92.
22. Gambacorti Passerini C, Cortellaro M, Cofrancesco E, Boschetti C, Pogliani E, Alessio G, Semeraro N, Mussoni L, Donati MB. Possible mechanisms of fibrin deposition in the hypereosinophilic syndrome. *Haemostasis* 1989;19: 32-7.
23. Genovesi-Ebert A, Lombardi M, Capochiani E, Simi U, Savoia MT, Baldini U, Digiorgio A, Carluccio M, Di Santo D, Galli M. Heart involvement in T cell lymphoma through hypereosinophilic syndrome: a common complication of a rare condition. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005;7: 495-9.
24. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 651-63.
25. Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21: 1104-8
26. Gupta PN, Valiathan MS, Balakrishnan KG, Kartha CC, Ghosh MK. Clinical course of endomyocardial fibrosis. *Br Heart J* 1989;6: 450-4.
27. Hagendorff A, Hummelgen M, Omran H, Pizzulli L, Zirbes M, Bierhoff E, Sommer T, Pfeifer U, Kirchhoff PG, Nitsch J, Lüderitz B. Löffler fibroblastic endocarditis in the thrombotic stages in

- isolated right ventricular tissue eosinophilia. *Z Kardiol* 1998;87: 293-9.
28. Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med* 1968;68: 1220-9.
29. Heinrich M, Uder M. Nephrogenic systemic fibrosis after application of gadolinium-based contrast agents--a status paper. *Rofo* 2007;179: 613-7.
30. Hoffman M, Monroe DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85: 958-65.
31. Ibrahim T, Bulow HP, Hackl T, Hörnke M, Nekolla SG, Breuer M, Schömig A, Schwaiger M. Diagnostic value of contrast-enhanced magnetic resonance imaging and single-photon emission computed tomography for detection of myocardial necrosis early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 208-16.
32. Ibrahim T, Nekolla SG, Hornke M, Bülow HP, Dirschinger J, Schömig A, Schwaiger M. Quantitative measurement of infarct size by contrast-enhanced magnetic resonance imaging early after acute myocardial infarction: comparison with single-photon emission tomography using Tc99m-sestamibi. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 544-52.
33. Ingkanisorn WP, Rhoads KL, Aletras AH, Kellman P, Arai AE. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 2253-9.
34. Jackson E, Bellenger N, Seddon M, Harden S, Peebles C. Ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathies--cardiac MRI appearances with delayed enhancement. *Clin Radiol* 2007;62: 395-403.
35. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation* 1996;94: 3318-26.
36. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100: 1992-2002.
37. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343: 1445-53.
38. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, Nutman TB, Rothenberg ME, Simon HU, Wechsler ME, Weller PF, The Hypereosinophilic Syndromes Working Group. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: 1292-302.
39. Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J, Metcalfe DD, Nutman TB. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood* 2003;101: 4660-6.
40. Klion AD, Robyn J, Akin C, Noel P, Brown M, Law M, Metcalfe DD, Dunbar C, Nutman TB. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004;103:

- 473-8.
41. Kobayashi S, Inokuma S, Setoguchi K, Kono H, Abe K. Incidence of peripheral blood eosinophilia and the threshold eosinophile count for indicating hypereosinophilia-associated diseases. *Allergy* 2002;57: 950-6.
 42. Koito H, Suzuki J, Ohkubo N, Ishiguro Y, Iwasaka T, Inada M. Gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid enhanced magnetic resonance imaging of dilated cardiomyopathy: clinical significance of abnormally high signal intensity of left ventricular myocardium]. *J Cardiol* 1996;28: 41-9.
 43. Leiferman KM, Gleich GJ. Hypereosinophilic syndrome: case presentation and update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113: 50-8.
 44. Loeffler W. Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie. *Med Wochenschr* 1936;66:817.
 45. Lofiego C, Ferlito M, Rocchi G, Biagini E, Perugini E, Branzi A, Rapezzi C. Ventricular remodeling in Loeffler endocarditis: implications for therapeutic decision making. *Eur J Heart Fail* 2005;7: 1023-6.
 46. Lombardi C, Passalacqua G. Eosinophilia and diseases: clinical revision of 1862 cases. *Arch Intern Med* 2003;163: 1371-3.
 47. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, Sheppard MN, Poole-Wilson PA, Hawkins PN, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;111: 186-93.
 48. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109: 1250-8.
 49. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippón J, Bock CT, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006;114: 1581-90.
 50. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U. Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2002;23: 602-19.
 51. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005;26: 1461-74.
 52. Martin N, Ott R, Klues HG. Idiopathic hypereosinophilia with cardiac involvement. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129: 557-60.
 53. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, Pennell DJ. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003;108: 54-9.

54. Moon JC, Prasad SK. Cardiovascular magnetic resonance and the evaluation of heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2005;7: 39-44.
55. Moosbauer C, Morgenstern E, Cuvelier SL, Manukyan D, Bidzhekov K, Albrecht S, Lohse P, Patel KD, Engelmann B. Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure. *Blood* 2007;109: 995-1002.
56. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK, 3rd. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27: 457-75.
57. Ommen SR, Seward JB, Tajik AJ. Clinical and echocardiographic features of hypereosinophilic syndromes. *Am J Cardiol* 2000;86: 110-3.
58. Parrillo JE. Heart disease and the eosinophil. *N Engl J Med* 1990;323: 1560-1.
59. Parrillo JE, Borer JS, Henry WL, Wolff SM, Fauci AS. The cardiovascular manifestations of the hypereosinophilic syndrome. Prospective study of 26 patients, with review of the literature. *Am J Med* 1979;67: 572-82.
60. Paydar A, Ordovas KG, Reddy GP. Magnetic resonance imaging for endomyocardial fibrosis. *Pediatr Cardiol* 2008;29: 1004-5.
61. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Working Group on Cardiovascular Magnetic Resonance of the European Society of Cardiology. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004;25: 1940-65.
62. Pitt M, Davies MK, Brady AJ. Hypereosinophilic syndrome: endomyocardial fibrosis. *Heart* 1996;76: 377-8.
63. Plastiras SC, Economopoulos N, Kelekis NL, Tzelepis GE. Magnetic resonance imaging of the heart in a patient with hypereosinophilic syndrome. *Am J Med* 2006;119: 130-2.
64. Professionals FlfH. Development of Serious, Sometimes Fatal Nephrogenic Systemic Fibrosis/Nephrogenic Fibrosing Dermopathy following exposure to Gadolinium-based Contrast Agents. http://wwwfdagov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gcca_200612HCP.html; Stand 5/09.
65. Puvaneswary M, Joshua F, Ratnarajah S. Idiopathic hypereosinophilic syndrome: magnetic resonance imaging findings in endomyocardial fibrosis. *Australas Radiol* 2001;45: 524-7.
66. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977;56: 786-94.
67. Roche-Lestienne C, Lepers S, Soenen-Cornu V, Kahn JE, Lai JL, Hachulla E, Drupt F, Demarty AL, Roumier AS, Gardembas M, Dib M, Philippe N, Cambier N, Barete S, Libersa C, Bletry O, Hatron PY, Quesnel B, Rose C, Maloum K, Blanchet O, Fenaux P, Prin L, Preudhomme C. Molecular characterization of the idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) in 35 French patients with normal conventional cytogenetics. *Leukemia* 2005;19: 792-8.

68. Roditi GH, Hartnell GG, Cohen MC. MRI changes in myocarditis--evaluation with spin echo, cine MR angiography and contrast enhanced spin echo imaging. *Clin Radiol* 2000;55: 752-8.
69. Rohrbach MS, Wheatley CL, Slifman NR, Gleich GJ. Activation of platelets by eosinophil granule proteins. *J Exp Med* 1990;172: 1271-4.
70. Romagnani S. Understanding the role of Th1/Th2 cells in infection. *Trends Microbiol* 1996;4: 470-3.
71. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006;24:147-74.
72. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004;59: 673-89.
73. Roufosse F, Schandene L, Sibille C, Willard-Gallo K, Kennes B, Efira A, Goldman M, Cogan E. Clonal Th2 lymphocytes in patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2000;109: 540-8.
74. Roufosse FE, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2: 37.
75. Ruggeri ZM. Platelet interactions with vessel wall components during thrombogenesis. *Blood Cells Mol Dis* 2006;36: 145-7.
76. Saeed M, Lund G, Wendland MF, Bremerich J, Weinmann H, Higgins CB. Magnetic resonance characterization of the peri-infarction zone of reperfused myocardial infarction with necrosis-specific and extracellular nonspecific contrast media. *Circulation* 2001;103: 871-6.
77. Saeed M, Watzinger N, Krombach GA, Higgins CB. Contrast Media. In "Cardiovascular MRI and MRA". Higgins CB, de Roos A (Hrsg), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003:82-100.
78. Salanitri GC. Endomyocardial fibrosis and intracardiac thrombus occurring in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184: 1432-3.
79. Schaefer S, Malloy CR, Katz J, Parkey RW, Buja LM, Willerson JT, Peshock RM. Gadolinium-DTPA-enhanced nuclear magnetic resonance imaging of reperfused myocardium: identification of the myocardial bed at risk. *J Am Coll Cardiol* 1988;12: 1064-72.
80. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2007;357: 258-65.
81. Schnackenburg B. Physikalische Grundlagen der MR-Bildgebung. In "Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie". Hombach V, Grebe O, Botnar RM (Hrsg), Schattauer, Stuttgart 2005:1.Aufl.,1-15.
82. Schnackenburg B. Pulssequenzen. In "Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie". Hombach V, Grebe O, Botnar RM (Hrsg), Schattauer, Stuttgart 2005:1.Aufl., 17-27.
83. Schooley RT, Flaum MA, Gralnick HR, Fauci AS. A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. II. Clinical manifestations. *Blood* 1981;58: 1021-6.

84. Schreiber K, Zuern CS, Gawaz M. Loeffler endocarditis: findings on magnetic resonance imaging. *Heart* 2007;93: 354.
85. Schulz-Menger J, Gross M, Messroghli D, Uhlich F, Dietz R, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance of acute myocardial infarction at a very early stage. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 513-8.
86. Shan K, Constantine G, Sivananthan M, Flamm SD. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial viability. *Circulation* 2004;109: 1328-34.
87. Simon HU, Plotz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med* 1999;341: 1112-20.
88. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218: 215-23.
89. Spry CJ. The hypereosinophilic syndrome: clinical features, laboratory findings and treatment. *Allergy* 1982;37: 539-51.
90. Subhash HS, Asishkumar M, Jonathan M. Unusual cardiac manifestation of hypereosinophilic syndrome. *Postgrad Med J* 2002;78: 490-1.
91. Syed IS, Martinez MW, Feng DL, Glockner JF. Cardiac magnetic resonance imaging of eosinophilic endomyocardial disease. *Int J Cardiol* 2008;126: e50-2.
92. Tai PC, Ackerman SJ, Spry CJ, Dunnette S, Olsen EG, Gleich GJ. Deposits of eosinophil granule proteins in cardiac tissues of patients with eosinophilic endomyocardial disease. *Lancet* 1987;1: 643-7.
93. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006;133: 468-92.
94. Van Hoe L, Vanderheyden M. Ischemic cardiomyopathy: value of different MRI techniques for prediction of functional recovery after revascularization. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182: 95-100.
95. Venge P, Dahl R, Hallgren R. Enhancement of factor XII dependent reactions by eosinophil cationic protein. *Thromb Res* 1979;14: 641-9.
96. Vogler H. MRT-Kontrastmittel. In "Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie". Hombach V, Grebe O, Botnar RM (Hrsg), Schattauer, Stuttgart 2005:1.Aufl., S. 59-75.
97. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003;361: 374-9.
98. Wang JG, Mahmud SA, Thompson JA, Geng JG, Key NS, Slungaard A. The principal eosinophil peroxidase product, HOSCN, is a uniquely potent phagocyte oxidant inducer of endothelial cell tissue factor activity: a potential mechanism for thrombosis in eosinophilic inflammatory states. *Blood* 2006;107: 558-65.

99. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994;83: 2759-79.
100. Wilkins HJ, Crane MM, Copeland K, Williams WV. Hypereosinophilic syndrome: an update. *Am J Hematol* 2005;80: 148-57.
101. Wu KC, Lima JA. Noninvasive imaging of myocardial viability: current techniques and future developments. *Circ Res* 2003;93: 1146-58.
102. Young JD, Peterson CG, Venge P, Cohn ZA. Mechanism of membrane damage mediated by human eosinophil cationic protein. *Nature* 1986;321: 613-6.
103. Zientek DM, King DL, Dewan SJ, Harford PH, Youman DJ, Hines TR. Hypereosinophilic syndrome with rapid progression of cardiac involvement and early echocardiographic abnormalities. *Am Heart J* 1995;130: 1295-8.

7 Anhang

Allgemeine Patientendaten der Case Reports

	Alter	Sex	HES-Typ	Diagnose	Klinik	Labor	Organbe- teiligung	Biopsie
Case 1	57	w	k.A.	Akute Herzbetei- ligung (Hb), Thromb.	Dyspnoe, NYHA 3-4,	1570/ μ L (10%) Tro- ponin +	Pulmonal	Ja
Case 2	4	m	Idiop.	Akute Hb Thromb.	Dyspnoe, perip. Ödem	24- 75000/ μ L	k.A.	Ja
Case 3	59	w	Idiop.	Akute Hb Thromb.	JVG, Pleu- raerguss	10 %	Gastral, Vitiligo	Ja
Case 4	59	w	Idiop.	Akute Hb Thromb.	Zyanose	6400/ μ L	k.A.	Ja
Case 5	78	w	k.A.	Akute Hb Thromb	Dyspnoe	18500/ μ L	k.A.	k.A.
Case 5	78	w	k.A.	Chr. Hb	Besserung d. Symptome	normal	k.A.	k.A.
Case 6	57	w	Idiop.	Akute Hb Thromb.	Dysp- noe,JVG, Systolikum	k.A.	k.A.	Ja
Case 7	64	w	Idiop.	Akute Hb Thromb.	Sympt. Herz- insuffizienz	3440/ μ L (37%)	Pulmonal	Keine dgf.
Case 8	42	m	k.A.	Akute Hb Thromb.	Dritter Herz- ton	28000/ μ L (79,6%)	k.A.	Keine dgf.
Case 9	81	w	k.A.	Akute Hb Thromb.	Konfusion	23000/ μ L (40%)	k.A.	Ja
Case 10	54	w	k.A.	Chr. Hb (Fibr.)	Lungenödem	9000/ μ L, (65%)	Pulmonal	k.A.
Case 11	27	w	k.A.	Chr. Hb Fibrot.	Dyspnoe	5990/ μ L, (59%)	k.A.	k.A.
Case 12	50	m	Idiop.	Akute Hb (Nekr.)	Dyspnoe	17000/ μ L (41%) Troponin +	k.A.	Ja
Case 12	50	m	Idiop.	Akute Hb (Nekr.)	Besserung Dyspnoe	k.A.	k.A.	Ja
Case 12	50	m	Idiop.	Chr. Hb	Besserung Dyspnoe	k.A.	k.A.	Ja
Case 13	54	w	Idiop.	Akute Hb Thromb.	Dysp- noe,Krampfa nfälle	8000/ μ L	Keine	Ja
Case 14	74	m	Idiop.	Akute Hb Thromb.	Dyspnoe, Systolikum	500/ μ L	Dermato- logisch	Ja

Anhang

Case 15	34	w	Idiop.	Akute Hb Thromb.	Dyspnoe, Systolikum	2200/ μ L (51,8%)	Dermatologisch	Keine dgf.
Case 16	61	w	k.A.	Akute Hb Thromb.	Thoraxschmerz, Dyspnoe	21% Troponin +	k.A.	Ja
Case 16	61	w	k.A.	Chr. Hb	k.A.	k.A.	k.A.	Ja
Case 17	35	w	k.A.	Akute Hb Thromb.	Motorische Störung	2718/ μ L	Zerebral	Keine dgf.
Case 17	35	w	k.A.	Subakut	-	Norm.	Zerebral	Keine dgf.

MRT-Parameter der Case Reports

	Obl LV	Obl RV	WBS	T2	LE	Gfbz	Tm	SE	Apex LV	Apex RV	Mid LV	Mid RV	Basal LV	Basal RV
1	+	-	k.A.	+LV	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-
2	-	+	+RV	k.A.	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+
3	+	+	-	+LR	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+LV	+LR	+	-	-	+	+	+	(+)	(+)	-	-
5	+	-	+LV	k.A.	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-
5	(-)	-	(-)	k.A.	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-
6	+	+	+LV	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
7	+	-	k.A.	+LR	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-
8	+	-	k.A.	k.A.	+	-	-	+	+	-	(+)	-	-	-
9	+	-	+LV	k.A.	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+
10	-	-	+LV	k.A.	+	(-)	(+)	+	+	-	+	-	-	-
11	-	+	k.A.	k.A.	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-
12	+	-	+LV	k.A.	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-
12	(-)	-	+LV	k.A.	+	-	-	+	+	-	+	-	(+)	-
12	(-)	-	+LV	k.A.	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-
13	-	+	+RV	k.A.	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-
14	+	-	+LV	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
15	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-	(+)	-
16	+	-	k.A.	k.A.	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-
16	-	-	k.A.	k.A.	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-
17	+	-	-	k.A.	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-
17	-	-	-	k.A.	+	-	-	+	+	-	(+)	-	-	-

Obl.: Obliteration; WBS: Wandbewegungsstörungen; LE: Late-Enhancement-Signal; Gfbz.: Gefäßbezogen; Tm.: Transmural; SE: Subendokardial; LV: Linker Ventrikel; RV: Rechter Ventrikel; LR: Linker und rechter Ventrikel; k.A.: Keine Angaben

Case Reports

Case 1: Syed, 2006

Case 2: Paydar, 2007

Case 3: Salanitri, 2004

Case 4: Puvaneswary, 2001

Case 5 : Cheung, 2010

Case 6: Bishop, 2001

Case 7: Cincin, 2008

Case 8: Genovesi-Ebert, 2005

Case 9: Schreiber, 2007

Case 10: Plastiras, 2006

Case 11: Benezet-Macuecos, 2006

Case 12: Deb, 2008

Case 13: Chao, 2007

Case 14: Blauwet, 2005

Case 15: Martin, 2004

Case 16: Cocker, 2008

Case 17: Sung-A Chang, 2009

8 Abbildungsverzeichnis

- 1.1 A-C: Phasen der eosinophilen Endokarditis
- 2.1 Segmentierte Inversionssequenz
- 2.2 Segmentmodelle
- 3.1 Häufigkeitsverteilung der HES-Varianten
- 3.2 4-Kammerblick nach Kontrastmittelgabe bei den HES-Patienten mit Kontrastmittelanreicherung
- 3.3 Apikaler, mittlerer und basaler Kurzachsenschnitt nach Kontrastmittelgabe bei den HES-Patienten mit Kontrastmittelanreicherung
- 3.4 Verteilungshäufigkeiten der KM-Anreicherung am Herzen der kardial beteiligten HES-Patienten anhand des Segmentmodells im k-CMRT
- 3.5 Häufigkeitsverteilung der kardialen Beteiligung und Hirnbeteiligung
- 3.6 Kardiale Beteiligung und Hirnbeteiligung in Abhängigkeit zur HES-Variante
- 3.7 Diastole im 4-Kammerblick Patient 3
- 3.8 Systole im 4-Kammerblick Patient 3
- 3.9 MRT des Kopfes Patient 5
- 3.10 Endomyokardiale Biopsie Patient 5
- 3.11 Diastole im 4-Kammerblick Patient 5
- 3.12 Systole im 4-Kammerblick Patient 5
- 3.13 4-Kammerblick in T2-Wichtung Patient 5
- 3.14 3-Kammerblick Patient 5
- 3.15 Diastole im 4-Kammer Blick Patient 8
- 3.16 Systole im 4-Kammer Blick Patient 8
- 3.17 2-Kammerblick Patient 8
- 3.18 Kurzachsenschnitt in T2-Wichtung Patient 13
- 3.19 2-Kammerblick Patient 13
- 3.20 Petechiale Einblutungen an den Händen Patient 13
- 3.21 Petechiale Einblutungen an den Füßen Patient 13
- 3.22 MRT des Kopfes Patient 13
- 3.23 4-Kammerblick nach Kontrastmittelgabe in den seriellen MRT- Untersuchungen Patient 8
- 3.24 Apikaler, mittlerer und basaler Kurzachsenschnitt nach Kontrastmittelgabe in den seriellen MRT-Untersuchungen Patient 8
- 3.25 4-Kammerblick nach Kontrastmittelgabe in den seriellen MRT- Untersuchungen Patient 13
- 4.1 Diagnosealgorithmus zur Detektion der Löffler Endokarditis

9 Tabellenverzeichnis

- 2.1 MRT Messparameter
- 3.1 Allgemeine Patientencharakteristika
- 3.2 Patientencharakteristika i.R. des HES
- 3.3 Organbeteiligungen und Therapieschemata der HES-Patienten
- 3.4 Befunde in der konventionellen kardialen Untersuchung
- 3.5 Befunde in der MRT-Untersuchung des Kopfes
- 3.6 Linksventrikuläre Funktion der HES-Patienten
- 3.7 Rechtsventrikuläre Funktion der HES-Patienten
- 3.8 KM-Summenscore und Apexbefund im k-CMRT
- 3.9 Untersuchungsbefunde der Patienten mit Kontrastmittelanreicherung
- 3.10 Befunde in seriellen Untersuchungen Patient 8
- 3.11 Befunde in den seriellen Untersuchungen Patient 13
- 4.1 Übersicht der MRT-Merkmale wichtiger kardialer Erkrankungen

10 Danksagung

Viele Menschen haben zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. Tareq Ibrahim für die Überlassung des Themas, sowie seine hervorragende Betreuung und tolle Unterstützung. Er war mir zu jeder Zeit ein wertvoller Ratgeber und hatte bei jeglicher Problematik ein offenes Ohr für mich. Zudem möchte ich Tanja danken, die mir durch ihre große Kooperativität und Flexibilität bei den MRT - Untersuchungen eine große Hilfe war. Natürlich gilt mein Dank meiner Freundin Nina für ihre unschätzbare Unterstützung jeglicher Art, aber auch für ihre Geduld und Nachsicht bei der Erstellung dieser Doktorarbeit. Ebenso danke ich meinen Eltern für ihre umfassende Hilfe, sie waren und sind mir stets ein großer Rückhalt und haben mir mein Studium, sowie diese Arbeit möglich gemacht. Nicht zu vergessen sind meine Geschwister und Freunde, die mir jederzeit eine wertvolle Stütze waren.