

Michael Schöb

Dr. med.

**Risikostratifizierung von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie – ein kombinierter Ansatz mittels kardialer Magnetresonanztomographie und kardiovaskulären Biomarkern**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. E. Giannitsis

Die nicht-ischämische dilatative Kardiomyopathie ist eine der Hauptursachen für kardiovaskuläre Morbidität und frühzeitige Mortalität. Aufgrund des variablen natürlichen Verlaufs dieser Erkrankung ist es von vorrangiger Wichtigkeit die Patienten zu identifizieren, die am wahrscheinlichsten von effektiveren Therapieformen profitieren. Es gibt zunehmende Hinweise bei Patienten mit DCM für die prognostische Wertigkeit sowohl des LGEs, welches durch eine Kardio-MRT-Untersuchung festgestellt wurde, als auch für das hochsensitive Troponin T, das durch neue hochsensitive Assays bestimmt werden konnte.

Die Ziele dieser Untersuchung lagen im Vorantreiben der Erkenntnisse über die langfristige prognostische Wertigkeit des LGEs und der Bedeutung des hsTnT als Mittel zur Identifizierung von Hochrisikopatienten. Teilziele dieser Arbeit waren des Weiteren die Beschreibung der Verteilung von hsTnT in einer klinisch stabilen Gruppe an DCM-Patienten sowie klinische und kardiale MRT-Parameter zu bestimmen, die die Schwankungen von hsTnT-Werten erklären könnten. Das LGE wurde anhand eines großen Patientenkollektives an DCM-Patienten untersucht, das sich an der Universitätsklinik vorstellte. Zusätzlich zur MRT wurde bei einer Subgruppe von Patienten hsTnT bestimmt.

Die kontrastmittelverstärkte Kardio-MRT wurde an 184 Patienten mit DCM an einem 1,5 Tesla-Kernspintomographen durchgeführt. Das hsTnT konnte bei 80 der 184 DCM-Patienten

untersucht werden. Eine signifikante koronare Herzerkrankung wurde bei allen Patienten im Vorfeld ausgeschlossen. Volumen und Masse des linken Ventrikels wurden von SSFP cine-Bildern abgeleitet. Das Vorhandensein und das Verteilungsmuster des LGEs wurden von zwei unabhängigen Untersuchern festgelegt. Die Patienten wurden  $685 \pm 30$  Tage zwecks Auftretens des primären Endpunktes (kardialer Tod) und des kombinierten Endpunktes, der sich aus kardialem Tod, stationärem Aufenthalt aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und angemessenen ICD-Entladungen zusammensetzt, nachbeobachtet.

Das LGE wurde bei 72 der 184 Patienten (39 %), die eine kontrastmittelverstärkte Kardio-MRT-Untersuchung bekamen, festgestellt. Patienten mit vorhandenem LGE wiesen ein höheres NYHA-Stadium ( $2,2 \pm 0,09$  gegenüber  $1,9 \pm 0,07$ ,  $p=0,02$ ) auf und wurden öfters mit oralen Diuretika behandelt (42/72 gegenüber 45/112 Patienten,  $p=0,02$ ). Die Anwesenheit von LGE war mit einer niedrigeren EF (31 [20,9-42,2] % gegenüber 44 [33,1-50,9] %,  $p<0,001$ ), einem höheren EDVI (133 [116-161] ml/m<sup>2</sup> gegenüber 109 [92,7-137,6] ml/m<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ) und einem deutlicheren Anstieg des Verhältnisses aus LV-Masse/Körperoberfläche (80 [67,1-94,8] g/m<sup>2</sup> gegenüber 65,8 [55,2-82,9] g/m<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ) verbunden. Es zeigte sich ein Trend in Richtung einer höheren kardialen Mortalität bei Patienten mit LGE (4/72 gegenüber 1/112 Patienten,  $p=0,08$ ). Die Häufigkeit des kombinierten Endpunktes war signifikant mit der Anwesenheit von LGE assoziiert (15/72 gegenüber 6/112 Patienten,  $p=0,002$ ). In einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass das LGE ein unabhängiger Vorhersageparameter mit einer Hazard Ratio von 3,4 ist.

Bei 74 der 80 Patienten, von denen eine Blutprobe erhältlich war, konnte mit dem hochsensitiven ELISA Troponin T nachgewiesen werden (Bandbreite 0,15-131,5 pg/ml) mit einem Median von 6,85 pg/ml (IQR: 3,4-19,64). Bei insgesamt 26 Patienten (32,5 %) wurde der Wert der 99. Perzentile von 14 pg/ml überstiegen. Patienten mit einem hsTnT über dem Median waren älter ( $55,4 \pm 2,5$  Jahre vs.  $43,4 \pm 2,3$  Jahre,  $p=0,001$ ) und wiesen einen größeren Anteil an Patienten im NYHA-Stadium III (16/40 vs. 7/40 Patienten,  $p=0,01$ ), den häufigeren Einsatz von Diuretika (29/40 vs. 11/40 Patienten,  $p<0,001$ ) sowie höhere NT-proBNP-Werte (1214,4 [191,5-5483,2] pg/ml vs. 145,3 [40,2-363,6] pg/ml,  $p<0,001$ ) auf. Es konnte eine negative Korrelation zwischen hsTnT-Werten und der eGFR beobachtet werden ( $R = -0,49$ ;  $p<0,001$ ). Funktionelle und volumetrische kardiale MRT-Analysen legen eine Verbindung von Patienten mit einem hsTnT über dem Median und niedrigerer LV-EF ( $30 \pm 2,3$  % vs.  $42,8 \pm 1,5$  %,  $p<0,001$ ), größeren LV Volumina (Diastole: 272,5 [234,5-369] ml vs. 210,6 [172,2-243,1] ml,  $p<0,001$ ; Systole: 201 [135,8-286,3] ml vs. 112,1 [86,2-147,1] ml,

p<0,001) und erhöhter myokardialer Masse (165,5 [137,5-213,5] g vs. 127 [108,2-163] g, p=0,001), die als Indikatoren für verstärktes kardiales Remodeling gelten, nahe. LGEpos Patienten wiesen signifikant höhere hsTnT-Werte auf (10,8 [3,9-26] pg/ml vs. 5,8 [2,6-12,2] pg/ml, p=0,03). Erhöhte hsTnT-Werte waren mit einer erhöhten Inzidenz des Herztodes (37,3 [30-108,8] pg/ml vs. 6,5 [3,3-16,7] pg/ml, p=0,02) und des kombinierten Endpunktes (33,6 [14,9-40,6] pg/ml vs. 6,3 [3,2-16,5] pg/ml, p=0,003) assoziiert. Mit einer Hazard Ratio von 17,7 war ein hsTnT-Wert  $\geq 28$  pg/ml unter den stärksten univariaten Prognoseparametern für den kombinierten Endpunkt.

Diese Untersuchung liefert weitere Hinweise für die prognostische Wertigkeit des LGEs und des hochsensitiven Troponins bei Patienten mit DCM. Das Vorhandensein von LGE wie auch erhöhte hsTnT-Level sind mit verstärkten linksventrikulären Umbauvorgängen und einer funktionellen Beeinträchtigung des Herzens vergesellschaftet. In Zukunft ist weitere Forschung auf diesem Gebiet notwendig, um entscheiden zu können, ob unsere Forschungsergebnisse im klinischen Alltag bei DCM-Patienten hilfreich sein werden.