

Svea Regina Spiegel  
Dr. med.

## **Echokardiographische Quantifizierung myokardialer Deformation anhand globaler Strain-Parameter und deren prognostische Wertigkeit bei verschiedenen Geno- und Phänotypen der hereditären Transthyretin-Amyloidose**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Arnt Volko Kristen

Die mt-ATTR-Amyloidose ist eine hereditäre, systemische Erkrankung, welche als Manifestationsorgan auch das Herz betreffen und in diesem Rahmen zu einer deutlichen Einschränkung der myokardialen Funktionalität führen kann. Eine derartige Ausprägung des Krankheitsbildes geht bei fortdauernd eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten mit einer reduzierten Lebensqualität sowie einer signifikant verminderten Überlebensprognose einher. Während diagnostische und prognostische Messwerte für andere Formen der kardialen Amyloidose in früheren Studien umfassend evaluiert werden konnten, finden sich für die spezifische Ätiologie der mt-ATTR-Amyloidose nur wenige Untersuchungen der diagnostischen Wertigkeiten verschiedener kardialer Parameter.

Das technische Verfahren des Strain-Imaging hat in den letzten Jahren im klinischen Alltag zunehmend an Bedeutung gewonnen. Als nicht-invasives, hoch-valides Verfahren bietet es Patienten wie auch Klinikern erhebliche Vorteile, wie eine risiko- und kostenarme Anwendung und zeitsparende Offline-Analyse.

In dieser Arbeit wurde die Wertigkeit dieses diagnostischen Verfahrens für das Krankheitsbild der mt-ATTR-Amyloidose in unterschiedlichen genotypischen und phänotypischen Ausprägungen untersucht. Insbesondere wurden dabei die globalen Strain-Parameter GLS und GCS auch auf Ihre Eignung als Risikoprädiktor für Patienten mit kardialer Organmanifestation überprüft. Ergänzend erfolgte eine Analyse der Korrelation zwischen vorliegendem Genotyp und phänotypischer Ausprägung innerhalb des Patientenkollektivs. Hierfür wurden bei 229 Patienten am Amyloidose-Zentrum Heidelberg echokardiographische Aufnahmen erhoben und mittels Strain-Imaging ausgewertet. Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte Mutationen hoch signifikant mit der Ausbildung eines spezifischen klinischen Erscheinungsbildes korrelieren, sodass eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation für das vorliegende Kollektiv bestätigt wurde.

Für Patienten mit kardialer Organmanifestation dienten sowohl GLS als auch GCS als diagnostische Marker der Herzbeteiligung, wobei eine solche deutlich reduzierte Werte für beide Parameter nach sich zog. Auch im Rahmen der Risikoevaluierung konnte das Strain-Imaging als wertvolles diagnostisches Instrument zur Überlebensprognose bei mt-ATTR-Amyloidose-Patienten aufgezeigt werden. Hierin waren die 66 Strain-Parameter mit Ausnahme des NT-proBNP-Wertes allen weiteren zu Vergleichszwecken erhobenen kardialen Parametern überlegen, sodass sich GLS, GCS und NTproBNP-Spiegel als einzige unabhängige Risikoprädiktoren für das Studienkollektiv erwiesen. Es gelang die Bestimmung eines Grenzwertes zur Differenzierung von überlebenden und verstorbenen Patienten für beide Parameter. Die Strain-Parameter GLS und GCS stellen demnach wertvolle Überlebensprädiktoren bei kardialer Amyloidose dar und können als solche zusätzliche prognostische Informationen für eine effektive Risikoevaluierung liefern.

Eine Bestätigung der Ergebnisse dieser Studie erfordert die weitere Untersuchung an einem unabhängigen Kollektiv. Primär sollte ein Vergleich der prognostischen Wertigkeit getesteter Parameter in größeren Studien mit längerer Verlaufsbeobachtung überprüft werden, um bei größerer Ereigniszahl eine verlässliche Analyse auch für genotypische und phänotypische

Subgruppen zu ermöglichen. Auch die Abhängigkeit des GCS-Wertes vom Schweregrad myokardialer Dysfunktion sowie sein Verlauf mit Progress der Erkrankung sollte in weiteren Untersuchungen untersucht werden. Schließlich gilt es zudem, die Analyse der Genotyp-Phänotyp-Korrelation um weitere umfassende Patientengruppen mit anderen Mutationen des TTR-Gens zu erweitern.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit auf, dass das Strain-Imaging das Potential hat, eine kardiale Beteiligung der mt-ATTR-Amyloidose zuverlässig zu ermitteln, Rückschlüsse auf das Ausmaß myokardialer Dysfunktion zuzulassen sowie einen wertvollen Beitrag zur Risikoevaluierung betroffener Patienten zu leisten.