

Damian Rudolf Hildebrandt  
Dr. med.

## **Defining Cardiac Magnetic Resonance Imaging Criteria for Diagnosis of Cardiac Involvement in Systemic Amyloidosis**

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Arnt V. Kristen

Systemische Amyloidosen sind eine Gruppe von Erkrankungen, deren Pathogenese auf der Fehlfaltung verschiedener globulärer Proteine beruht. Durch Aggregation in verschiedenen Organgeweben kommt es zu einer Veränderung der anatomisch-histologischen Struktur mit der Folge von Funktionalitätsverlusten bis hin zum Organversagen. Amyloidosen werden anhand des zugrundeliegenden Proteins klassifiziert. Die drei häufigsten Gruppen umfassen die Amyloid A-Amyloidose, die Leichtketten-Amyloidose und die Transthyretin-Amyloidose. Insbesondere die Leichtketten- und Transthyretin-Amyloidose sind in der westlichen Welt von Bedeutung, wobei die Prognose in großen Teilen durch den kardialen Befall bestimmt wird. Abhängig vom Subtyp der Amyloidosen bestehen unterschiedliche Therapieoptionen, unter anderem Chemotherapien, Stammzelltransplantationen, Organtransplantationen und supportive pharmakologische Konzepte. Neue pharmakologische Ansätze für die Behandlung der kardialen Amyloidose mit dem Ziel, den Krankheitsprogress zu stoppen und die Prognose zu verbessern, sind bereits zugelassen oder befinden sich in der Zulassungsphase und erweitern die kurativen Möglichkeiten.

Eine kardiale Involvierung bei systemischer Amyloidose ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Mehr als 50% der im Zusammenhang mit Amyloidose stehenden Todesfälle sind auf die kardiale Beteiligung zurückzuführen. Laut Studien wird die kardiale Involvierung häufig nicht diagnostiziert und es besteht eine erhebliche Verzögerung zwischen initialem Verdacht und endgültiger Diagnose. Dies verschlechtert den Zustand des Patienten und schränkt oftmals die Möglichkeit neuer pharmakologischer Ansätze und aggressiver Therapieformen ein.

Patienten mit einer kardialen Beteiligung zeigen unspezifische Symptome der Herzinsuffizienz. Bildgebende Diagnostik ist hier erforderlich, um wichtige Differenzialdiagnosen ausschließen zu können. Da sich Erkrankungen wie die hypertensive Herzerkrankung, die hypertrophe Kardiomyopathie oder andere restriktive Kardiomyopathien bildgebend sehr ähnlich darstellen, stellt dies trotz moderner Bildgebung eine Herausforderung dar. Die amyloide Kardiomyopathie zeigt sich als infiltrativ-restriktive Kardiomyopathie mit initial diastolischer Herzinsuffizienz, die sich bei Krankheitsprogress zu einer globalen Herzinsuffizienz entwickelt.

Vielversprechend zeigt sich aufgrund der hochwertigen Auflösung sowie der hohen Interrater-Reliabilität und Reproduzierbarkeit die kardiale Magnetresonanztomografie. Sie gilt als Referenzmodalität in Bezug auf die morphologische Beurteilung und ermöglicht mittels Gewebecharakterisierung durch Gadoliniumenhancement eine hohe Spezifität bei der Diagnose der kardialen Beteiligung einer systemischen Amyloidose.

Diese Dissertation diskutiert die kardiale Magnetresonanztomografie als Lösung zur frühen und akkuraten Diagnose der kardialen Amyloidose. Ziel war es, einen diagnostischen Score zu entwickeln, der zum einen eine akkurate und frühe Diagnose ermöglicht, zum anderen aber Parameter nutzt, die einfach zu messen sind und keine umfangreiche radiologische Vorbildung voraussetzen, um den Score einfach in die klinische Routinediagnostik zu integrieren.

Durch Analyse des typischen Phänotyps der amyloiden Kardiomyopathie in einer der größten aktuell publizierten Patientenkohorte mit gesicherter kardialer Beteiligung bei Patienten mit Transthyretin- und Leichtketten-Amyloidose konnte ein diagnostischer Score entwickelt werden, der eine Unterscheidung zwischen der kardialen Amyloidose und den sich phänotypisch am ähnlichsten präsentierenden Differentialdiagnosen (hypertensive Herzerkrankung, hypertrophe Kardiomyopathie und andere nicht-spezifizierte, nichtamyloide restriktive Kardiomyopathien) erlaubt. Folgende fünf Parameter haben sich etabliert: der Durchmesser des rechten Vorhofs, die Dicke des Vorhofseptums, der end-diastolische Durchmesser des linken Ventrikels, die tricuspid annular plane systolic excursion und jegliche Form eines Gadoliniumenhancements. Für jeden dieser fünf Parameter wurde ein Cut-Off Wert ermittelt mittels ROC-Kurve und Youden-Index. Bei Erreichen des Cut-Offs wurde ein Punkt vergeben, wodurch jedes Individuum einen summierten Score zwischen null und fünf erhielt.

Die diagnostische Genauigkeit wurde durch die Fläche unter der ROC-Kurve der summierten Werte evaluiert und betrug 0,93 mit einer maximalen kombinierten Sensitivität und Spezifität von jeweils 0,84 und 0,91, wenn drei von fünf Parametern die Cut-Off Werte erreichen.

Dieses Modell beinhaltet Parameter, welche die morphologischen und funktionalen Charakteristika sowie das Enhancement der kardialen Amyloidose beurteilen. Aktuell gibt es keine größeren Studien, welche diese Charakteristika der kardialen Magnetresonanztomografie zur Diagnose der kardialen Beteiligung bei systemischer Amyloidose nutzen.