

Zusammenfassung

Chenyang Wang

Dr. med.

Genotype-phenotype Associations and Risk Stratification in Patients with Dilated Cardiomyopathy: the Value of 2D Strain Imaging

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Benjamin Meder

Die dilatative Kardiomyopathie (dilated cardiomyopathy, DCM) ist eine Herzmuskelerkrankung mit verminderter kontraktile Funktion, die nicht durch abnorme Belastungsbedingungen oder koronare Herzkrankheiten verursacht wird. Die genetischen Ursachen der DCM sind heterogen und betreffen eine Vielzahl von Kardiomyozytenkomponenten und biologischen Signalwegen. Dennoch sind die Genotyp-Phänotyp-Assoziationen nur unzureichend verstanden. Darüber hinaus konzentrierten sich die bisherigen Studien bezüglich der Genotyp-Phänotyp-Assoziationen hauptsächlich auf die klinische Manifestationen und Ergebnisse, und nur wenige Studien untersuchten detaillierte bildgebende Phänotypen. Dehnungsbasierte Indikatoren aus der Echokardiographie — global longitudinal strain (GLS) und die mechanische Dispersion (mechanical dispersion, MD) - haben sich als sensitive Marker bei der Erkennung früher kardialer Dysfunktion und der Vorhersage des Outcomes von DCM-Patienten erwiesen. Daher wurde in dieser Studie versucht, klinische und detaillierte bildgebende Phänotypen in verschiedenen funktionellen Gengruppen zu vergleichen.

DCM ist eine der Hauptursachen für Herzinsuffizienz (heart failure, HF) und plötzlichen Herztod (sudden cardiac death, SCD). Die Risikostratifizierung bei DCM-Patienten ist jedoch immer noch eine Herausforderung. Die Myokardfibrose ist ein wesentlicher Mechanismus der DCM, aber ob die Myokardfibrose aus der Endomyokardbiopsie (endomyocardial biopsy, EMB) prognostische Informationen bei DCM liefern kann, ist unbekannt. Außerdem ist das linksventrikuläre Reverse Remodeling (left ventricular reverse remodeling, LVRR), das die funktionellen und strukturellen Verbesserungen bei der mittelfristigen Nachbeobachtung bewertet, mit besseren

Langzeitergebnissen verbunden. Daher ist eine frühzeitige Vorhersage der LVRR-Wahrscheinlichkeit für die klinische Entscheidungsfindung entscheidend.

Diese Studie zeigte, dass verschiedene Genotypen unterschiedliche Ausprägungen hatten: Mutationen in Ionenkanal-Genen hatten eine weniger beeinträchtigte kontraktile Dysfunktion; das Vorhandensein von Varianten in mehreren Genclustern war mit schlechteren Ergebnissen verbunden; Gencluster mit Ausnahme von *TTN*tv sagten ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie voraus und hatten eine geringere Rate von LVRR als Patienten ohne Mutationen. Es gab jedoch keinen Zusammenhang zwischen Genotypen und dehnungsbasierten Phänotypen. Obwohl es sich hier um eine explorative Studie handelt, könnten die identifizierten Genotyp-Phänotyp-Korrelationen hilfreich für das Verständnis der DCM-Genetik sein.

In dieser gut charakterisierten DCM-Kohorte bezogen sich die unerwünschten kardialen Ereignisse auf ein Kompositum aus kardiovaskulärem Tod, Herztransplantation und arrhythmiebedingten Ereignissen. Die vorliegende Analyse identifizierte Varianten in mehreren Genclustern, der myokardiale Fibrose-Score aus EMB und MD hatten einen prognostischen Wert im Vergleich zu anderen Indikatoren bei der Vorhersage von unerwünschten kardialen Ereignissen. Ein weiteres Ergebnis war, dass ein stark vermindertes absolutes GLS ein unabhängiger negativer Prädiktor für LVRR war, was darauf hindeutet, dass Patienten, die ein vermindertes GLS in der Ausgangssituation hatten, für eine sofortige Behandlung stärker berücksichtigt werden sollten. In Zukunft sollte ein multiparametrisches Modell zur Risikostratifizierung bei DCM etabliert werden, um die Behandlung und Prognose der Patienten zu steuern.