

## - Zusammenfassung -

Tobias Miersch  
Dr. med.

### **Die Rolle von Genetik und kardialer Fibrose in der Risikostratifizierung von Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Benjamin Meder

Dilatative Kardiomyopathie (DCM) stellt eine häufige Ursache für Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod dar. In der Pathogenese spielt kardiales Remodeling eine wichtige Rolle, welches durch einen fibrotischen Umbau des Myokards mit ungünstigen Auswirkungen auf die kardiale Funktion gekennzeichnet ist. Die linksventrikuläre Endomyokardbiopsie stellt neben bildgebenden Methoden wie dem Kardio-MRT oder der Echokardiographie und der Messung zirkulierender Biomarker ein Verfahren dar, die Fibroelast des Myokards histologisch zu quantifizieren. Die genetischen Hintergründe der dilatativen Kardiomyopathie gewinnen unter anderem im Rahmen von Familienscreenings an klinischer Relevanz, da Risikovarianten Prognose- und damit Therapie-entscheidend sein können.

In der vorliegenden Arbeit wurde die durch linksventrikuläre Endomyokardbiopsie bestimmte histologische Fibroelast als Prognosemarker in einer Kohorte von 410 Patienten anhand von Langzeitverlaufdaten validiert. Mittels *Next Generation Sequencing* wurde für die Kohorte ein *Whole Exome Sequencing* durchgeführt, um Varianten in bekannten DCM-Genen auf ihre Phänotypen zu evaluieren sowie mittels explorativer Analysen neue Genloci mit Assoziation zu kardialer Fibrose und klinischen Endpunkten bei DCM-Patienten zu untersuchen.

Die Fibroelast erwies sich in den Langzeitverlaufdaten als valider prognostischer Marker kardialer Morbidität. Patienten mit einem Kollagenvolumenanteil >32 % hatten dabei ein signifikant erhöhtes Risiko, den Endpunkt „Herzinsuffizienz-assoziierte Ereignisse“ zu erreichen, ein zusammengesetzter Endpunkt aus plötzlichem Herztod, Tod durch Herzinsuffizienz und abgewendetem Herztod (adäquate Auslösung eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators, kardiopulmonale Reanimation, Herztransplantation und anhaltende ventrikuläre Tachykardie). Die linksventrikuläre Endomyokardbiopsie ist dabei als risikoarmes Verfahren einzustufen und in Anbetracht der diagnostischen Wertigkeit als gerechtfertigt anzusehen.

Auch wenn anhand der untersuchten *Rare Variants* in DCM-Genen keine direkte Aussage zu Prognose und Outcome der Patienten getroffen werden konnte, wurden bestimmte Genotyp-Phänotyp-Korrelationen deutlich. Trunkierende Varianten in *TTN* zeigten eine signifikante Assoziation mit positiver Familienanamnese für Kardiomyopathien beziehungsweise plötzlichen Herztod und waren mit einem niedrigeren Vorstellungsalter verbunden. Varianten in *LMNA* und *SCN5A* zeigten ein erhöhtes Arrhythmiepotenzial bei zunächst erhaltener Pumpfunktion in Abwesenheit des typischen DCM-Phänotyps. Ebenso konnten einzelne Varianten in Genen der Desmosomen und Z-Scheiben mit bestimmten kardialen Phänotypen und Endpunkten assoziiert werden.

In den explorativen Analysen konnte für die Einzelnukleotid-Polymorphismen rs12000 im Gen *NKAPL* und rs28688930 im Gen *IFITM3* eine signifikante Assoziation mit erhöhter Fibroelast gezeigt werden. Der Einzelnukleotid-Polymorphismus rs62019510 im Gen *PDE8A* zeigte eine

signifikante Assoziation zum Endpunkt „Herzinsuffizienz-assoziierte Ereignisse“. Die genauen Mechanismen der jeweiligen Signalwege müssen weiter erforscht werden, um präzise Aussagen zu den pathophysiologischen Hintergründen treffen zu können.

Für die Diagnostik und Behandlung der dilatativen Kardiomyopathie sollte eine multimodale Strategie gewählt werden, um eine adäquate Risikostratifizierung der Patienten zu ermöglichen. Die linksventrikuläre Endomyokardbiopsie und anschließende histologische Beurteilung der Fibroelast kann die sonographisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Prognoseparameter ergänzen. Die Sequenzierung von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie hat hingegen einen wichtigen Stellenwert in der Aufarbeitung der Pathogenese und kann helfen, besonders gefährdete Patienten innerhalb und außerhalb von Familien mit Risikovarianten frühzeitig zu identifizieren.