

Kardiologie  
<https://doi.org/10.1007/s12181-022-00570-4>  
Angenommen: 13. Juli 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022



# Differenzierung von DCM-Subtypen mittels Herz-MRT und Machine Learning

Florian von Knobelsdorff

KIZ – Kardiologie im Zentrum, München, Deutschland

## Originalpublikation

Tayal U, Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Howard J, Gregson J, Newsome S, Gulati A, Pua CJ, Halliday BP, Lota AS, Buchan RJ, Whiffin N, Kanapeckaitė L, Baruah R, Jarman JWE, O'Regan DP, Barton PJR, Ware JS, Pennell DJ, Adriaans BP, Bekkers SCAM, Donovan J, Frenneaux M, Cooper LT, Januzzi JL Jr, Cleland JGF, Cook SA, Deo RC, Heymans SRB, Prasad SK (2022) Precision phenotyping of dilated cardiomyopathy using multidimensional data. *J Am Coll Cardiol* 79(22):2219–2232. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.375>

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist durch eine Dilatation und systolische Dysfunktion des linken (und evtl. des rechten) Ventrikels charakterisiert, ohne dass ursächlich eine signifikante koronare Herzkrankheit oder eine Erkrankung mit abnormalen Füllungsdrücken vorliegt [1]. In Ergänzung wurde eine hypokinetische nicht-dilatative Kardiomyopathie als Variante der DCM eingeführt (LV-EF < 45%), die womöglich eine Vorstufe der DCM darstellt [2]. Die Ätiologie der DCM ist heterogen und umfasst genetische und erworbene Ursachen (z. B. viral, immun, toxisch, endokrin), die einzeln oder in einer Interaktion auftreten können. Klinisch wird die DCM oft als Herzinsuffizienz oder Arrhythmie manifest.

Das Ansprechen auf therapeutische Interventionen und die Prognose der DCM sind sehr uneinheitlich. Mit einem präziseren Verständnis der zugrunde liegenden Krankheit und der Definition von DCM-Subgruppen sollen existierende Therapien gezielter eingesetzt und neue Therapieansätze entwickelt werden. Diesem Ziel folgten die hier vorgestellte und kürzlich in *JACC* publizierte Studie. Dabei wurde Machine Learning eingesetzt, um aus multiplen Pa-

rametern (klinische Informationen, MRT-Bilddaten, Proteomik, Genetik) Cluster mit gemeinsamen Eigenschaften zu identifizieren.

## Zusammenfassung der Studie

Die Studie umfasst 2 Kohorten. Kohorte 1 beinhaltet 426 Patienten mit klinischer Diagnose einer DCM aus dem NIH Biobank-Projekt: Alter 54 Jahre, 67 % männlich, LV-EF 41 %, 80 % mit NYHA I–II, positives „late Gadolinium enhancement“ (LGE) im MRT bei 32 % („midwall LGE“). Die Charakterisierung umfasste: i) klinische und demografische Informationen, ii) kardiale MRT, iii) Analyse von 276 Biomarkern mit Assoziation zu kardiovaskulären Erkrankungen sowie Quantifizierung von hochsensitivem Troponin und Kreatinin im Serum, iv) Analyse von DCM-assoziierten Genmutationen aus einem Panel mit 169 Genen. Kohorte 2 umfasst 239 Patienten mit klinischer Diagnose einer DCM aus einem niederländischen Register mit derselben umfangreichen Phänotypisierung. Alter 56 Jahre, 64 % männlich, LV-EF 35 %, 73 % mit NYHA I–II, positives LGE bei 38 %.

Das Follow-up umfasst etwa 4 Jahre. Der primäre Endpunkt setzt sich aus kardiovaskulärem Tod sowie schwerwiegenden Arrhythmie- und Herzinsuffizienzereignissen zusammen.

Die detaillierten Informationen aus Klinik, Bildgebung, Genetik, Biomarkern wurden mittels „Machine Learning“ und komplexen Annahmen und Rechenmodellen auf Muster bzw. Cluster hin untersucht. Dabei ließen sich in Kohorte 1 drei Cluster abgrenzen:

Phänotyp-Gruppe 1 (PG1) umfasst 63 % der Kohorte. Sie hatte den höchsten Frau-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

enanteil (41 %), die mildeste LV-Dysfunktion, die beste RV-Funktion, normal große Vorhöfe, kein LGE, am seltensten Vorhofflimmern und die niedrigsten Spiegel von NT-Pro-BNP, hs-Troponin und Kreatinin.

Phänotyp-Gruppe 2 (PG2) wird in der Studie als „profibrotischer, metabolischer Subtyp“ bezeichnet. Sie umfasst 31 % der Kohorte, der Anteil an Diabetikern war größer als in den anderen Phänotyp-Gruppen (20 %), *alle* Patienten in dieser Gruppe hatten eine fokale Fibrose (LGE), und 5 % hatten klinisch signifikante ventrikuläre Tachykardien (vs. 0 % in PG1 und PG3). Die LV-Dilatation und LV-Dysfunktion lagen zwischen PG1 und PG3.

Phänotyp-Gruppe 3 (PG3) umfasst 6 % der Kohorte und zeigt den ausgeprägtesten Phänotyp mit am meisten dilatierten Ventrikeln und Vorhöfen, stärkster LV- und RV-Dysfunktion, höchster NYHA-Klasse und höchsten Spiegeln an NT-Pro-BNP, hs-Troponin und Kreatinin. (Nur) 22 % hatten eine fokale Fibrose.

Die 3 Phänotyp-Gruppen unterschieden sich signifikant bezüglich der Prognose. Der primäre Endpunkt ereignete sich zunehmend häufig von PG1 über PG2 bis zu PG3. Die Serumkonzentration von Interleukin-4-Rezeptor- $\alpha$ , ein Transmembranrezeptor, der bei inflammatorischen und fibrotischen Signalwegen involviert ist, stieg von PG1 über PG2 zu PG3 an und war signifikant mit der Prognose assoziiert. Die Phänotypgruppen unterschieden sich wiederum *nicht* hinsichtlich Alter, Krankheitsdauer und Genmutationen.

In Kohorte 2 wurde anschließend die Clusterbildung erfolgreich validiert. Zudem wurde analysiert, inwieweit mit einer möglichst kleinen, klinisch praktikablen Anzahl von Inputvariablen dieselbe Phänotypgruppierung mit derselben Prognoseverteilung erzielt werden kann. Dabei ließen sich am Ende 5 einfache und für die Clusterbildung ausreichende Parameter identifizieren, von denen 4 aus der MRT kamen: das Vorhandensein von Myokardfibrose (LGE) sowie das endsystolische Volumen des linken und rechten Ventrikels und des linken Vorhofs indiziert auf die Körperoberfläche. Der 5. erforderliche Parameter war das Serumkreatinin.

Die Autoren schlussfolgerten, dass sich über Machine Learning aus „multi-omic“-Daten und schließlich über 5 einfache zu

erhebende Parameter drei DCM-Subgruppen mit verschiedenen Eigenschaften und Prognosen identifizieren lassen, die womöglich unterschiedlichen Pathologien mit unterschiedlichen Therapieansätzen entsprechen.

### Kommentar des Autors

Die hier vorgestellte Studie umfasst 665 Patienten mit DCM mit einer so detaillierten Charakterisierung mit MRT, Genetik, Proteomik und Outcome-Daten über 4 Jahre, wie sie derzeit einmalig ist. Durch die Integration von Machine Learning liefert die Studie neuartige DCM-Subgruppen mit prognostischer Relevanz. Die Reduktion der notwendigen Input-Variablen auf schließlich nur noch 5 einfache zu erhebende Parameter lässt die zunächst wissenschaftlich komplexe Studie am Ende pragmatisch und praxisrelevant werden.

Die 3 Phänotypgruppen werden in der Studie als „mild, nicht-fibrotisch“ (PG1), „profibrotisch metabolisch“ (PG2) und „DCM mit biventrikulärer Beteiligung“ (PG3) bezeichnet. Die Autoren vermuten unterschiedliche, zugrunde liegende Krankheitsmechanismen und diskutieren das Potenzial, dadurch in Zukunft spezifischere Therapiestrategien entwickeln zu können.

Hervorgehoben wird die „profibrotisch metabolische DCM“, die durch eine höhere Rate an Diabetes mellitus („metabolisch“) sowie v. a. durch eine 100 %-Prävalenz von fokaler Fibrose („profibrotisch“) auffiel. Die beiden DCM-Außenpole bilden die PG1 mit milder Konstellation und ohne Fibrose bzw. PG3 mit biventrikulärer Dysfunktion und ungünstiger Prognose. Dabei überrascht die Beobachtung, dass in PG3 nur 22 % LGE aufwiesen (vs. 100 % in PG2 und 0 % in PG1). Fokale Fibrose bzw. LGE in der MRT gilt im Allgemeinen als prognostisch ungünstig. Womöglich trägt bei PG3 weniger die fokale Fibrose, sondern vielmehr diffuse Myokardfibrosierung zur kardialen Dysfunktion bei. Die moderne MRT-Technik T1-Mapping mit Bestimmung des Extrazellulärvolumens als Marker der diffusen Fibrose waren jedoch nicht Bestandteil der Analysen.

Fraglich ist, ob die 3 DCM-Subgruppen eher unterschiedliche Zeitpunkte im Krankheitsverlauf darstellen und weniger

unterschiedliche Pathologien. Aus Sicht der Autoren spricht dagegen, dass die Zeit zwischen klinischer Diagnosestellung der DCM und der MRT-Untersuchung in allen Gruppen gleich war (<2 Monate) und dass nicht alle Parameter von PG1 zu PG3 kontinuierlich schwerwiegender wurden (z. B. Fibrose bei PG3 weniger als bei PG2). Weitere longitudinale Untersuchungen sind geplant und müssen diese Frage klären.

Schließlich hat sich Interleukin-4-Rezeptor- $\alpha$  als signifikanter Prognosefaktor herauskristallisiert. Es lohnt sich, die wissenschaftliche Entwicklung dieses Parameters zu beobachten. Möglicherweise gewinnt er als neuer Prognoseparameter in der Risikostratifizierung an Bedeutung.

### Fazit für die Praxis

Aus der Studie können zwar nicht direkt konkrete Handlungsempfehlungen für den Praxisalltag abgeleitet werden. Trotzdem sensibilisiert sie für die Heterogenität des Krankheitsbildes, das wir derzeit mit dem Überbegriff „DCM“ betiteln. Zudem unterstreicht die Studie die herausragende Bedeutung der kardialen MRT bei der Diagnosestellung der DCM. Abgesehen von dem Versuch, die Genese der DCM einzugrenzen (z. B. postentzündlich), kann insbesondere die Frage nach der rechtsventrikulären Größe und Funktion sowie nach dem Vorhandensein von Fibrose mit keiner anderen Methode in ähnlicher Genauigkeit beantwortet werden. Die kardiale MRT einschließlich moderner Techniken (T1-Mapping) sollte daher fester Bestandteil des diagnostischen Work-up bei DCM werden, wie dies auch die ESC-Leitlinien empfehlen.

### Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. Florian von Knobelsdorff**

KIZ – Kardiologie im Zentrum  
Eisenmannstr. 4, 80331 München, Deutschland  
von-knobelsdorff@kiz-muenchen.de

---

**Interessenkonflikt.** F. von Knobelsdorff gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M et al (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42:3599–3726
2. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Bohm M et al (2016) Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 37:1850–1858