

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Prävalenz und Verlauf der kardialen Amyloidose bei Patient*innen mit nicht-
ischämischer Herzinsuffizienz
Ergebnisse der „My Biopsy-HF Studie“

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Anne-Sophie Braun
aus Göttingen

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees
Tag der Promotion: 19.12.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Herzinsuffizienz	3
2.2 Kardiomyopathien.....	7
2.2.1 Inflammatorische Kardiomyopathie.....	11
2.2.2 Dilatative Kardiomyopathie	12
2.2.3 Kardiale Amyloidose	13
2.3 Diagnostik.....	19
2.3.1 Endomyokardiale Biopsie	19
2.3.2 Immunhistochemie.....	21
2.3.3 Genotypisierung	22
3 Material und Methoden	24
3.1 Studiendesign.....	24
3.2 Datenerhebung und Studienablauf	24
3.3 Patient*innenkollektiv.....	28
3.4 Einschlusskriterien.....	29
3.5 Ausschlusskriterien.....	29
3.6 Statistische Methoden	31
4 Ergebnisse	32
4.1 Patient*innencharakteristik	32
4.1.1 Demographische Daten	34
4.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	35
4.1.3 Komorbiditäten	38
4.1.4 Echokardiographische und laborchemische Parameter	39
4.1.5 Symptomatik bei Präsentation	41

4.1.6	Ergebnisse der Gewebsbiopsie	44
4.2	Amyloidose Prävalenz stratifiziert nach den Herzinsuffizienz-Phänotypen.....	48
4.3	Amyloidsubtypisierung	49
4.4	Genotypisierungsanalyse.....	50
4.4.1	Genotypisierung stratifiziert nach den Herzinsuffizienz-Phänotypen	50
4.4.2	Genotypisierung stratifiziert nach histologisch gesicherten Ätiologien der Herzinsuffizienz	51
4.4.3	Genotypisierung stratifiziert nach Amyloidose-Subtypen	54
4.5	Vergleich der Amyloidose mit dem restlichen Kollektiv der Herzinsuffizienz.....	55
4.6	Überlebensanalyse	58
4.6.1	Überlebensanalyse stratifiziert nach Herzinsuffizienz-Phänotypen	58
4.6.2	Überlebensanalyse stratifiziert nach inflammatorischer Kardiomyopathie und anderen Ätiologien der Herzinsuffizienz.....	59
4.6.3	Überlebensanalyse stratifiziert nach Amyloidose und anderen Ätiologien der Herzinsuffizienz	60
4.6.4	Einfluss der Amyloidose auf die Gesamtmortalität	61
5	Diskussion.....	63
5.1	Zusammenfassung der Daten.....	63
5.2	Ätiologie der Herzinsuffizienz.....	64
5.3	Langzeitüberleben von Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Prädiktoren der Gesamtmortalität	72
5.4	Zukünftige Entwicklung: Diagnostische Überlegungen.....	76
6	Limitationen der Studie	78
7	Zusammenfassung.....	79
8	Literaturverzeichnis	80
9	Danksagung.....	88

Abkürzungsverzeichnis

99m Tc-DPD	99m Technetium-Butedronat
ACC	American College of Cardiology
ACGS	Association for Clinical Genomic Science
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
AHA	American Heart Association
aHT	Arterielle Hypertonie
AL	Leichtketten-Amyloid
ATTR	Amyloid Transthyretin
B19V	Erythroparvovirus B19
BAG 3	BAG family molecular chaperone regulator 3
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CA	Kardiale Amyloidose
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CMP	Kardiomyopathie
CMR	Magnetresonanztomographie des Herzens
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CSRP3	Cysteine and glycine-rich protein 3
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
eGFR	Estimated glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardbiopsie
ESC	European Society of Cardiology
ESHG18	European Society of Human Genetics Conference 2018
FLNC	Filamin C
hATTR	Hereditäres Amyloid Transthyretin
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HHV6	Herpesvirus 6
HI	Herzinsuffizienz
HLA	Humanes Leukozytenantigen

HR	Hazard Ratio
IHC	Immunhistochemie
JPH2	Junctophilin 2
JUP	Junction Plakoglobin
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAMA 4	Laminin subunit alpha 4
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LMNA	Lamin-A/C-Gen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV-EMB	Linksventrikuläre Endomyokardbiopsie
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MYBPC3	Myosin-Bindungsprotein 3
MYH7	Myosin heavy chain 7
MYOM1	Myomesin 1
NGS	Next Generation Sequenzierung
NICM	Nicht-ischämische Kardiomyopathie
NYHA	New York Heart Association
OBSL1	Obscurin like cytoskeletal adaptor 1
PCR	Polymerasekettenreaktion
PDGF	Platelet derived growth factor
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RNA	Ribonukleinsäure
RV-EMB	Rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie
SCN10A	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 10
SCN5A	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 5
TEM	Transmissionselektroskopie
TTN	Titin-Gen
VHF	Vorhofflimmern
VUS	Variant of uncertain significance
WHO	Weltgesundheitsorganisation
wtATTR	Wildtyp Amyloid Transthyretin

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation der nicht ischämischen Kardiomyopathien nach ESC.....	10
Abbildung 2: Echokardiographische Befunde bei kardialer ATTR-Amyloidose.....	15
Abbildung 3: Kardialer MRT-Befund bei kardialer AL-Amyloidose.....	17
Abbildung 4: (a) 99mTc-DPD-Szintigraphie und (b) Einzelphotonen- Emissions-Computertomographie.....	18
Abbildung 5: Technik der Endomyokardbiopsie.....	19
Abbildung 6: Immunhistologischer und elektronenmikroskopischer Nachweis der Amyloidose	22
Abbildung 7: Beispielbefund vom IKDT.....	28
Abbildung 8: Flow-Chart zur Auswahl des Patient*innenkollektives.....	30
Abbildung 9: Verteilung der Herzinsuffizienz-Phänotypen im Gesamtkollektiv.....	32
Abbildung 10: Durchschnittsalter der unterschiedlichen HF-Phänotypen.....	34
Abbildung 11: Geschlechterverteilung in den HF-Phänotypen bezogen auf die Gesamtgruppe.....	35
Abbildung 12: Verteilung der Patient*innen anhand der Risikofaktoren im Gesamtkollektiv.....	36
Abbildung 13: Stratifizierung der Risikofaktoren im Gesamtkollektiv nach Phänotypen der der HI.....	37
Abbildung 14: Stratifizierung der Risikofaktoren im Gesamtkollektiv nach Geschlecht.....	37
Abbildung 15: Verteilung der Patient*innen anhand der Komorbiditäten im Gesamtkollektiv.....	39
Abbildung 16: Häufigkeiten der Symptome und Zeichen bei Vorstellung.....	42
Abbildung 17: Häufigkeiten der Symptome stratifiziert nach HI-Phänotypen.....	42
Abbildung 18: Häufigkeiten der NYHA-Grade stratifiziert nach den unterschiedlichen Phänotypen.....	43
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der NYHA-Grade im Gesamtkollektiv.....	43

Abbildung 20: Präparat-Ausschnitt einer inflammatorischen CMP mit erhöhten CD3 positiven Zellen.....	46
Abbildung 21: Präparat-Ausschnitt einer Amyloidose ohne erhöhte CD3 positive Zellen.....	46
Abbildung 22: Präparat-Ausschnitt einer Amyloidose im Kongorot gefärbten Schnitt.....	46
Abbildung 23: Anteil der Amyloidose stratifiziert nach den Herzinsuffizienz-Phänotypen.....	48
Abbildung 24: Repräsentation Anti-ATTR.....	49
Abbildung 25: Repräsentation Anti-AA.....	49
Abbildung 26: Repräsentation Anti-AL Lamda/Kappa.....	49
Abbildung 27: Amyloidose Subtypen.....	54
Abbildung 28: Multimorbidität im Vergleich zwischen Amyloidose-Kohorte und restlichem HI-Kollektiv.....	57
Abbildung 29: Überlebenswahrscheinlichkeiten der unterschiedlichen Herzinsuffizienz-Phänotypen.....	59
Abbildung 30: Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen inflammatorischer Kardiomyopathie und anderen Ätiologien der Herzinsuffizienz.....	60
Abbildung 31: Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen Amyloidose-Kollektiv und Herzinsuffizienzen anderer Genese.....	61
Abbildung 32: Prädiktoren für die Gesamtmortalität.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz.....	5
Tabelle 2: Klassifizierung der Kardiomyopathien (WHO 1995).....	7
Tabelle 3: Primäre Kardiomyopathien nach AHA.....	8
Tabelle 4: Sekundäre Kardiomyopathien nach AHA.....	9
Tabelle 5: Baseline-Daten stratifiziert nach Phänotyp der Herzinsuffizienz.....	33
Tabelle 6: Zusammenfassung der laborchemischen und echokardiographischen Parameterauswertung.....	40
Tabelle 7: Übersicht der Ätiologien der Herzinsuffizienz auf Grundlage der Biopsieergebnisse.....	45
Tabelle 8: Genotypisierung im Herzinsuffizienz-Kollektiv.....	50
Tabelle 9: Ermittelte Mutationen in den Herzinsuffizienz-Phänotypen.....	51
Tabelle 10: Anzahl der Biopsien mit Genotypisierung.....	52
Tabelle 11: Ermittelte Mutationen in den Biopsieproben Teil 1.....	53
Tabelle 12: Ermittelte Mutationen in den Biopsieproben Teil 2.....	53
Tabelle 13: Baseline-Daten der Amyloidose Patient*innen.....	55
Tabelle 14: Vergleich der Baseline-Daten zwischen Amyloidose-Patient*innen und dem restlichen Herzinsuffizienz-Kollektiv.....	56

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Die Herzinsuffizienz (HI) ist ein klinisches Syndrom mit einer multifaktoriellen Genese. Es gibt viele verschiedene Definitionen der HI, etabliert ist heute die Einteilung nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction), HFmrEF (heart failure with mildly reduced ejection fraction) und HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction). Alle umfassen drei wesentliche Aspekte: Der Nachweis einer strukturellen und/oder funktionellen Herzerkrankung, Symptome wie Dyspnoe, Ödeme oder Müdigkeit sowie objektive Anzeichen der HI. Zu diesen objektiven Merkmalen zählt der laborchemische Nachweis erhöhter Level von Biomarkern, insbesondere natriuretische Peptide sowie Hinweise auf eine pulmonale oder systemische Stauung (1, 2, 3).

Im Wesentlichen können die vielfältigen Ursachen der HI in ischämische und nicht-ischämische Auslöser unterteilt werden. Hauptfaktor für die Entstehung einer ischämischen HI in der westlichen Welt ist die koronare Herzkrankheit. Zusammen mit der hypertensiven Herzkrankheit machen sie rund 70-90% der Ursachen aus (1). In dieser Arbeit soll es jedoch um die Ätiologie und den Verlauf der nicht-ischämischen Kardiomyopathien (NICM) gehen. Die NICM werden als primäre Erkrankung der Myokardzellen und des Interstitiums angesehen (4). Zu ihren Verursachern gehören unter anderem die dilatative, hypertrophe oder restriktive Kardiomyopathie. Zu letzterem gehört auch die kardiale Amyloidose (CA) (1).

Die Alterung der Bevölkerung und die Möglichkeiten der modernen therapeutischen Interventionen haben zu einer steigenden Prävalenz der Herzinsuffizienz geführt. Weltweit leiden schätzungsweise 64 Millionen Menschen an HI (5). In Deutschland sind bis zu 4 Millionen Menschen betroffen (6). Laut dem Wissenschaftlichen Institut der AOK betrug die 12-Monats-Prävalenz der HI im Jahr 2022 in Deutschland 7% bei Männern im Alter von 65 bis 69 Jahren und 4% bei Frauen derselben Altersgruppe. In der Altersklasse der 85- bis 89-Jährigen lag die Prävalenz bereits bei 26% bei Männern und 24% bei Frauen (7). Trotz Verbesserungen in der Therapie bleibt die Sterblichkeitsrate hoch, sodass eine frühzeitige Erkennung der Patient*innen notwendig ist. Laut dem aktuellen Update des Deutschen Herzberichts, das sich auf das Jahr 2022 bezieht, verstarben in Deutschland 216.944 Menschen aufgrund einer HI. Im Vergleich dazu wurden im Jahr 2021 lediglich 205.581 Todesfälle verzeichnet. (7, 8, 9, 10).

Die Bedeutung einer rechtzeitigen Diagnose veranschaulicht der folgende Bericht: Ein Patient, Mitte 40, mit NYHA-Klasse I, CCS I (Canadian Cardiovascular Society), NT-proBNP 1.027 pg/ml und normaler Lungenfunktion erhielt die Diagnose „Cor hypertonicum“ auf der Grundlage von Elektrokardiographie und Herzechokardiographie. Eine Behandlung mit einem ACE-Hemmer wurde begonnen. Ein Jahr später bekam er wegen einer Sinustachykardie von

115 bpm/min einen Betablocker verschrieben. Kurz darauf musste der Patient aufgrund einer kardialen Dekompensation stationär behandelt werden. Erst durch weiterführende Diagnostik (Biopsie, kardiale Magnetresonanztomographie, Knochenmarksbiopsie) konnte der Verdacht auf eine Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose) gestellt und bestätigt werden. Die angepasste medikamentöse Therapie wurde verspätet eingeleitet und der Patient musste herztransplantiert werden (11).

Jüngste Fortschritte in der kardialen Bildgebung bei Diagnosestrategien und Therapien haben die Erkennung und Behandlung der CA verbessert (12). Allerdings gibt es bezogen auf diese spezifische Krankheitsentität nur wenige epidemiologische Daten. Es ist von immenser Bedeutung, die zugrundeliegenden Ätiologien in einem HI-Kollektiv frühzeitig zu erkennen, um einen zeitnahen Beginn von Diagnostik und Therapie zu ermöglichen. Darüber hinaus ist eine frühzeitige Identifizierung wichtig, da mittlerweile spezifische, kausale Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen. So können Patient*innen von einer angepassten Therapie profitieren. (13, 14).

Ziel dieser Dissertation ist das Erkennen der zugrundeliegenden Ätiologien in einem HI-Kollektiv unklarer Genese sowie die Identifikation von möglichen Prädiktoren für den weiteren klinischen Verlauf. Um die Versorgung von Patient*innen mit einer unklaren HI zu optimieren, wurden die Daten der My Biopsy-HF Studie retrospektiv analysiert.

2 Literaturdiskussion

2.1 Herzinsuffizienz

Erkrankungen des Herzmuskels wurden bereits in Rudolf Virchows 1858 veröffentlichtem Werk "Die Cellularpathologie" beschrieben. Aufgrund seiner Beobachtung von Entzündungen an histologischen Herzschnitten definierte er nicht-valvuläre Herzerkrankungen als „chronische Myokarditis“. Obwohl sich die Klassifikationsterminologie für die Herzinsuffizienz seit Virchows ursprünglicher Beschreibung erheblich weiterentwickelt hat, sind Kontroversen und Unklarheiten bestehen geblieben (15).

Für eine stabile Stoffwechselfunktion muss das Herz den Körper mit ausreichend Blut und Sauerstoff versorgen. Aus hämodynamischer Sicht ist die Herzinsuffizienz eine Erkrankung, bei der das Herz nicht mehr in der Lage ist, eine angemessene Blutversorgung sicherzustellen, es sei denn, dies geschieht auf Kosten eines erhöhten Füllungsdrucks. Im Allgemeinen kann die HI durch jede strukturelle oder funktionelle Herzstörung verursacht werden. Neben der hämodynamischen Definition gibt es mittlerweile Ergänzungen um neurohumorale sowie metabolische Aspekte zu ihrer Entstehung (1, 16).

Das Krankheitsbild der HI wird eine immer größer werdende Herausforderung für das weltweite Gesundheitswesen. Global betrachtet sind mindestens 64 Millionen Menschen betroffen (5). Aufgrund der demographischen Entwicklung unserer Gesellschaft nimmt nicht nur die Inzidenz, sondern auch die Prävalenz der chronischen HI zu. Dabei kommt es zu einem Anstieg der Hospitalisierungsraten. Die Konsequenz sind steigende Kosten im Gesundheitswesen (2, 17, 18). Mit einer Patient*innenzahl von fast 2,5 Mio. betrug die Prävalenz im Jahr 2017 in der Population der gesetzlich Krankenversicherten 3,4% (19). Die Hospitalisierungsrate stieg von 2018 auf 2019 um 4,8% (20). Bezogen auf die Universitätsmedizin Mainz, die jährlich ca. 9214 stationäre Patient*innen in der Kardiologie behandelt (Stand 2023), machte das hier untersuchte Kollektiv mit 674 Patient*innen ebenfalls einen nicht zu vernachlässigenden Anteil aus (21).

Der größte Teil der Literatur zur Epidemiologie und Behandlung von HI stammte bisher aus Industrieländern mit hohem Einkommen. In diesen Ländern hatte die HI-Inzidenz Anzeichen einer Stabilisierung und möglicherweise eines Rückgangs gezeigt. Verbesserungen in der Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und der Behandlung ischämischer Herzkrankheiten waren die Hauptgründe für diesen Trend (15). In der Olmsted Country Kohortenstudie sank die alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz zwischen 2000 und 2010 von 315,8 auf 219,3 pro 100 000 Einwohner*innen, was einem Rückgang von 37,5% in diesem Jahrzehnt entsprach. Der Rückgang der HI-Inzidenz war bei Frauen (43%) stärker als bei

Männern (29%) (15). Die Rotterdam-Studie zeigte, dass zwar weniger als 1% der 55- bis 64-Jährigen an einer HI litten, die Prävalenz bei den über 85-Jährigen jedoch über 17% lag. Diese Daten wurden durch die „Cardiovascular Health Study“ und die „National Health and Nutrition Examination Survey“ bestätigt (22). Basierend auf den gegebenen Informationen lässt sich ableiten, dass selbst, wenn die altersbereinigte Inzidenz abnimmt, die absolute Zahl der Patient*innen mit HI zunimmt. Dies beruht auf Verschiebungen der globalen Altersverteilung und des allgemeinen Bevölkerungswachstums (15). Die aktuelle demographische Situation unterstreicht also die Dringlichkeit, große prospektive HI-Kollektive detailliert zu charakterisieren, um zukünftig adäquat auf die große Vielfalt der Betroffenen reagieren zu können.

Die Relevanz der HI zeigt sich auch an den Mortalitätsdaten. Dem statistischen Bundesamt zufolge war die chronische HI mit 34 855 Verstorbenen im Jahr 2020 die sechsthäufigste Todesursache in Deutschland (23). Die Prognose der HI ist, insbesondere bei Frauen, ungünstiger als bei vielen Krebsarten (24). Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die gemeldeten Prävalenz- und Mortalitätsraten von verschiedenen Ätiologien der HI, klinischen Merkmalen und Komorbiditäten der Patient*innen abhängig sind (17).

Zu den Symptomen der HI gehören solche, die auf ein Rückwärtsversagen mit Blutrückstau zurückzuführen sind (Dyspnoe, Ödeme, abdominale Beschwerden durch Leberstauung und Aszites) und solche, die auf ein Vorwärtsversagen mit Verringerung des Herzzeitvolumens (Müdigkeit, Schwäche) hindeuten. Die Flüssigkeitsretention bei einer HI wird durch den Rückgang des Herzzeitvolumens ausgelöst und führt zu einer Gegenregulation der Nierenfunktion, die zum Teil auf der Aktivierung des natriumrückhaltenden Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des sympathischen Nervensystems beruht (16).

Die Klassifizierung der „New York Heart Association“ (NYHA) hat sich als grundlegendes Hilfsmittel zur Risikostratifizierung der HI etabliert. Die **Tabelle 1** veranschaulicht diese Einteilung. Die o.g. Gegenregulationsmechanismen können zwar kurzfristig zu einer Verbesserung des Herzzeitvolumens führen, doch sie resultieren langfristig in einer weiteren myokardialen Schädigung und einer Aggravation der Herzinsuffizienz. Daher beruhen entsprechende pharmakologische Therapieansätze auf ACE-Hemmern, Angiotensinrezeptorblockern, Betablockern, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten sowie einer kombinierten Angiotensinrezeptor- und Nephriysin-Inhibierung (1).

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz

NYHA I	Patient*innen mit einer Herzerkrankung, aber ohne daraus resultierende Einschränkungen der körperlichen Aktivität. Gewöhnliche körperliche Aktivität verursacht keine übermäßige Müdigkeit, Herzklopfen, Dyspnoe oder Angina pectoris.
NYHA II	Patient*innen mit Herzerkrankungen, die zu einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität führen. Sie fühlen sich in Ruhe wohl. Gewöhnliche körperliche Aktivität führt zu Müdigkeit, Herzklopfen, Dyspnoe oder Angina-Schmerzen.
NYHA III	Patient*innen mit Herzerkrankungen, die zu einer deutlichen Einschränkung der körperlichen Aktivität führen. Wenig körperliche Aktivität führt zu Müdigkeit, Herzklopfen, Dyspnoe oder Angina-Schmerzen.
NYHA IV	Patient*innen mit einer Herzerkrankung, die dazu führt, dass sie keine körperliche Aktivität ohne Beschwerden ausüben können. Die Symptome der HI oder des Angina-Syndroms können auch in Ruhe vorhanden sein. Bei jeder körperlichen Betätigung werden die Beschwerden verstärkt.

Quelle: Modifiziert nach Bundesärztekammer et al. (1)

Die Herzinsuffizienz kann untergliedert werden. Sowohl der linke als auch der rechte Ventrikel können betroffen sein, wobei eine Linksherzinsuffizienz wesentlich häufiger ist. Sind beide Ventrikel beeinträchtigt, spricht man von einem globalen Herzversagen (1).

Mittlerweile wurde die Terminologie der symptomatischen HI-Phänotypen vereinheitlicht. Zur Klassifizierung gehört die HI mit reduzierter Auswurffraktion (HFrEF). Darunter fallen symptomatische HI mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 40\%$. Die HI mit leicht reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) wird definiert als eine symptomatische HI mit einer LVEF zwischen 41-49%. Bei einer LVEF $\geq 50\%$ handelt es sich um eine symptomatische HI mit erhaltener Auswurffraktion (HFpEF). Zudem wurde aus der amerikanischen Leitlinie die Stadieneinteilung übernommen. Im Stadium A sind Patient*innen ohne Symptome oder Anzeichen von HI sowie ohne strukturelle oder biomarkerbasierte Hinweise, die aber Risiko haben, eine HI zu entwickeln („at risk“). Stadium B betrifft Patient*innen, die ebenfalls keine Symptome aufweisen, jedoch strukturelle Herzerkrankungen oder eine abnormale Herzfunktion haben. Im Stadium C haben Patient*innen aktuelle oder frühere Symptome und Anzeichen von HI aufgrund von Herzanomalien. Stadium D betrifft Patient*innen mit schweren Symptomen oder häufigen Krankenhausaufenthalten (3, 25).

Die drei wichtigsten Determinanten der linksventrikulären Leistung sind die Vorlast (venöser Rückfluss und enddiastolisches Volumen), die Myokardkontraktilität und die Nachlast (Aortenimpedanz und arterieller Blutdruck) (26). Die HFrEF wird auch als systolische HI

bezeichnet. Nahezu die Hälfte der HI-Patient*innen haben dieses Krankheitsbild. Die häufigsten Ursachen der systolischen Dysfunktion sind koronare (ischämische) Herzerkrankung, idiopathische dilatative Kardiomyopathie (DCM), Bluthochdruck und Herzklappenerkrankungen (27, 28). Die Behandlung von HFrEF-Patient*innen umfasst die Behandlung der Ursache der Herzinsuffizienz (z.B. koronare Herzkrankheit) und die Behandlung von Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes Mellitus). Die pharmakologische Therapie von HFrEF-Patient*innen besteht aus einer Kombinationstherapie (im Allgemeinen: Betablocker, SGLT2-Hemmer, Angiotensin-Systemblocker/Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer, Aldosteronantagonisten). Eine Diuretikatherapie kann im Kontext des Rekompensationsprozesses sinnvoll sein, sie zeigt jedoch im Gegensatz zu den o.g. Medikamenten keinen Vorteil im Hinblick auf die Prognose (29). Die Hypothese, dass Remodeling bei einer HI pathogenetisch wichtig ist, wird durch die Beobachtung gestützt, dass die HFrEF-Kombinationstherapie kardiales Remodeling verlangsamt oder umkehren kann (26).

Eine der HFrEF-Population vergleichbare Patient*innenzahl leidet an einer HFpEF, die auch als diastolische Herzinsuffizienz beschrieben wird. Die diastolische Dysfunktion kann durch viele der Erkrankungen verursacht werden, die auch zu einer systolischen Fehlfunktion führen (27, 28). Die Diagnose der HFpEF ist nach wie vor aufgrund der fehlenden LVEF-Verminderung schwierig. SGLT2-Hemmer zeigen jedoch mittlerweile auch bei HFpEF und HFmrEF Patient*innen eine signifikante Reduktion von klinischen Endpunkten (30, 31). Ziel der Behandlung ist es, die HI-Symptome zu reduzieren, den funktionellen Status zu verbessern und das Risiko einer Hospitalisierung zu verringern (28).

10 bis 24 Prozent der Patient*innen mit Herzinsuffizienz weisen eine LVEF auf, die im mittleren Bereich (HFmrEF) liegt. Klinische Merkmale liegen im Allgemeinen zwischen Patient*innen mit reduzierter LVEF und Patient*innen mit erhaltener LVEF mit Ausnahme der hohen Prävalenz von Koronarerkrankungen, die eher bei HFrEF-Patient*innen zu finden sind (28). Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist bei HFmrEF- oder HFpEF-Patient*innen geringer als bei HFrEF-Patient*innen. Im Gegensatz dazu ist das Risiko nicht-kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse bei Patient*innen mit HFmrEF oder HFpEF ähnlich oder höher als in der HFrEF-Kohorte. Subgruppenanalysen von randomisierten klinischen Studien legen nahe, dass Medikamente, die bei Patient*innen mit einer HFrEF wirksam sind, auch bei Patient*innen mit HFmrEF/HFpEF helfen könnten (32).

Nur wenige Studien haben die unterschiedliche Entwicklung der Prävalenzen von HFrEF-, HFmrEF- sowie HFpEF-Patient*innen untersucht. Eine wirksame Behandlung hängt oft davon ab, dass die richtige Ätiologie identifiziert wird (27). Trotz Fortschritten in der Therapie bleiben Mortalität und Morbidität bei HI hoch und die Lebensqualität der Betroffenen bleibt

beeinträchtigt. Um die Anzahl der Krankenhausaufenthalte zu reduzieren und die damit verbundenen Kosten zu senken, können epidemiologische Studien von großer Bedeutung sein (17). Die vorliegende Studie soll dazu beitragen, die Herzinsuffizienz-Populationen besser zu charakterisieren und somit helfen, ein umfassenderes Verständnis der Erkrankung zu etablieren. Durch die Identifizierung der Ätiologien sowie der prognostischen Faktoren können präventive Maßnahmen entwickelt und die Patientenversorgung verbessert werden.

2.2 Kardiomyopathien

Der Begriff der „Kardiomyopathie“ wurde erstmals 1957 etabliert. 1968 erläuterte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Kardiomyopathien (CMP) als „Erkrankungen von unterschiedlicher und oft unbekannter Ätiologie, die mit Kardiomegalie und Herzversagen einhergehen“. Im 1980 veröffentlichten Bericht der WHO wurden die CMP lediglich als „Herzmuskelerkrankungen unbekannter Ursache“ beschrieben (33). Das zeigt die Informationslücke bezüglich der Ätiologie dieser Erkrankung. Die bis heute geltende WHO-Definition von 1995/1966 charakterisiert die CMP als Erkrankungen des Herzmuskels, die mit einer kardialen Funktionsstörung einhergehen (34). Die WHO beschreibt hierbei sechs Unterformen (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Klassifizierung der Kardiomyopathien (WHO 1995)

Bezeichnung	Abkürzung	Charakteristikum
1. Dilatative Kardiomyopathie	DCM	Systolischer Pumpfehler
2. Hypertrophe Kardiomyopathie	HCM	Diastolischer Compliancefehler
3. Restriktive Kardiomyopathie	RCM	Endomyokardfibrose, diastolischer Compliancefehler
4. Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie	ARVC	Überwiegend rechtsventrikulärer kombinierter Pumpfehler mit ventrikulären Tachykardien
5. Nichtklassifizierbare Kardiomyopathien	NKCM	z.B. Fibroelastose, minimal dilatierte CMP, mitochondriale CMP, atriale und rhythmogene Formen, Karzinoidherz
6. Spezifische Kardiomyopathien	SCM	z.B. hypertensive, toxische, entzündliche, metabolische, CMP als myokardiale Beteiligung bei Systemerkrankungen, bei muskulären und neurologischen Erkrankungen

Quelle: Modifiziert nach WHO (34)

Da neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Histopathologie, Molekularbiologie und somit erweiterte Kenntnisse hinsichtlich der Ätiologie der CMP sowie durch epidemiologische Studien auch weiterführende Erkenntnisse die Epidemiologie betreffend gewonnen wurden,

überarbeitete 2006 die „American Heart Association“ (AHA) die Definition und Klassifikation. Dabei blieb die pathomorphologische Einteilung zu der 1966 publizierten WHO-Definition gleich. Durch die Identifizierung der neuen Entitäten einigte sich die AHA auf folgende Beschreibung: „Kardiomyopathien sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Herzmuskels, die mit einer mechanischen und/oder elektrischen Dysfunktion verbunden sind, die in der Regel (aber nicht immer) eine unangemessene ventrikuläre Hypertrophie oder Dilatation aufweisen und auf eine Vielzahl von Ursachen zurückzuführen sind. Häufig sind sie genetisch bedingt. Kardiomyopathien beschränken sich entweder auf das Herz oder sind Teil allgemeiner systemischer Erkrankungen, die häufig zum kardiovaskulären Tod oder zu einer fortschreitenden Behinderung führen“ (35).

Kardiomyopathien werden gemäß der AHA nach der vorherrschenden Organbeteiligung in zwei Hauptgruppen unterteilt. Primäre CMP sind ausschließlich oder überwiegend auf den Herzmuskel beschränkt und relativ selten. Sie können genetisch oder erworben sein. Sekundäre CMP zeigen eine pathologische Myokardbeteiligung als Teil einer großen Anzahl von generalisierten systemischen (Multiorgan-) Erkrankungen. Diese systemischen Erkrankungen, die mit sekundären Formen von Kardiomyopathien einhergehen, wurden in der WHO-Klassifikation als „spezifische Kardiomyopathien“ bezeichnet. **Tabelle 3** und **4** visualisieren die Einteilung.

Tabelle 3: Primäre Kardiomyopathien nach AHA

Primäre CMP		
angeboren (genetisch)	erworben	gemischt
Hypertrophe-CMP	Myokarditis	Dilatative-CMP
Arrhythmogene rechtsventrikuläre-CMP	Tako-Tsubo-CMP	Restriktive-CMP
Noncompaction-CMP	Schwangerschafts-CMP	
Glykogenspeichererkrankung (z.B. PRKAG2)	Tachykardie induzierte-CMP	
Leitungsdefekte (z.B. WPW-Syndrom)	Neugeborene diabetischer Mütter mit insuffizienter Stoffwechseleinstellung	
Mitochondriale-CMP		
Kanalopathien (z.B. Brugada, LQTS)		

Quelle: Modifiziert nach American Heart Association. (Abkürzungen: CMP: Kardiomyopathie, WPW: Wolff-Parkinson-White-Syndrom, PRKAG2: 5'-AMP-aktivierte Proteinkinase-Untereinheit Gamma-2, LQTS: Long-QT-Syndrom) (35)

Tabelle 4: Sekundäre Kardiomyopathien nach AHA

Sekundäre Kardiomyopathien	
Speichererkrankungen	Hämochromatose, M. Fabry, M. Pompe, M. Niemann-Pick
Endokrine	Diabetes mellitus, Hyper-/Hypothyreose, Phäochromozytom, Akromegalie
Neuromuskuläre/neurologisch	Friedreich Ataxie, Muskeldystrophie Duchenne und Becker-Kiener, Neurofibromatose, tuberöse Sklerose
Autoimmun	Lupus erythematodes, Dermatomyositis, rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Polyarthritis nodosa
Toxisch	Antimetabolitentherapie, Anthracycline, Cyclophosphamid, Strahlentherapie, Drogenmissbrauch, Anabolika
Infiltrativ	Amyloidose, M. Gaucher, M. Hurler, M. Hunter
Andere	Fehlernährung, Carnitin-/Selenmangel

Quelle: Modifiziert nach UpToDate. Definition and classification of the cardiomyopathies (36)

Jedoch kann es manchmal schwerfallen, zwischen primärer und sekundärer CMP zu unterscheiden. Die Schwierigkeit wird durch die Tatsache verdeutlicht, dass viele Erkrankungen als primäre Kardiomyopathie eingestuft werden, obwohl sie mit schwerwiegenden extrakardialen Manifestationen einhergehen. Umgekehrt können die als sekundäre Kardiomyopathien eingeordneten Erkrankungen überwiegend das Herz betreffen.

Da viele Herzerkrankungen durch Mutationen in Genen verursacht werden, die für verschiedene kardiale Proteine kodieren, besteht ein alternativer Ansatz darin, sie entsprechend dem ursächlichen Gendefekt neu zu klassifizieren. In der klinischen Praxis beginnt der Weg von der Diagnose zur Behandlung jedoch nur selten mit der Identifizierung einer zugrundeliegenden genetischen Mutation. In der Regel stellen sich die Patient*innen mit Symptomen einer Herzinsuffizienz vor oder werden zufällig mit klinischen Anzeichen oder abnormalen Screening-Tests entdeckt. Selbst wenn der Gendefekt in einer Familie bekannt ist, erfordert die Identifizierung einer klinisch relevanten Krankheit bei Genträger*innen immer noch den Nachweis eines morphologischen Phänotyps. Daher hat die European Society of Cardiology (ESC) 2007 eine alternative Definition der CMP etabliert. Laut der ESC ist eine Herzmuskelerkrankung eine Pathologie, bei der die Struktur und Funktion des Herzmuskels gestört ist, ohne dass eine koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck, eine Herzklappenerkrankung oder eine angeborene Herzerkrankung vorliegen. Die CMP werden dabei in spezifische morphologische und funktionelle Phänotypen eingeteilt, wobei jeder Phänotyp in familiäre und nicht-familiäre Formen unterteilt wird (37). **Abbildung 1** zeigt die Einteilung der ESC.

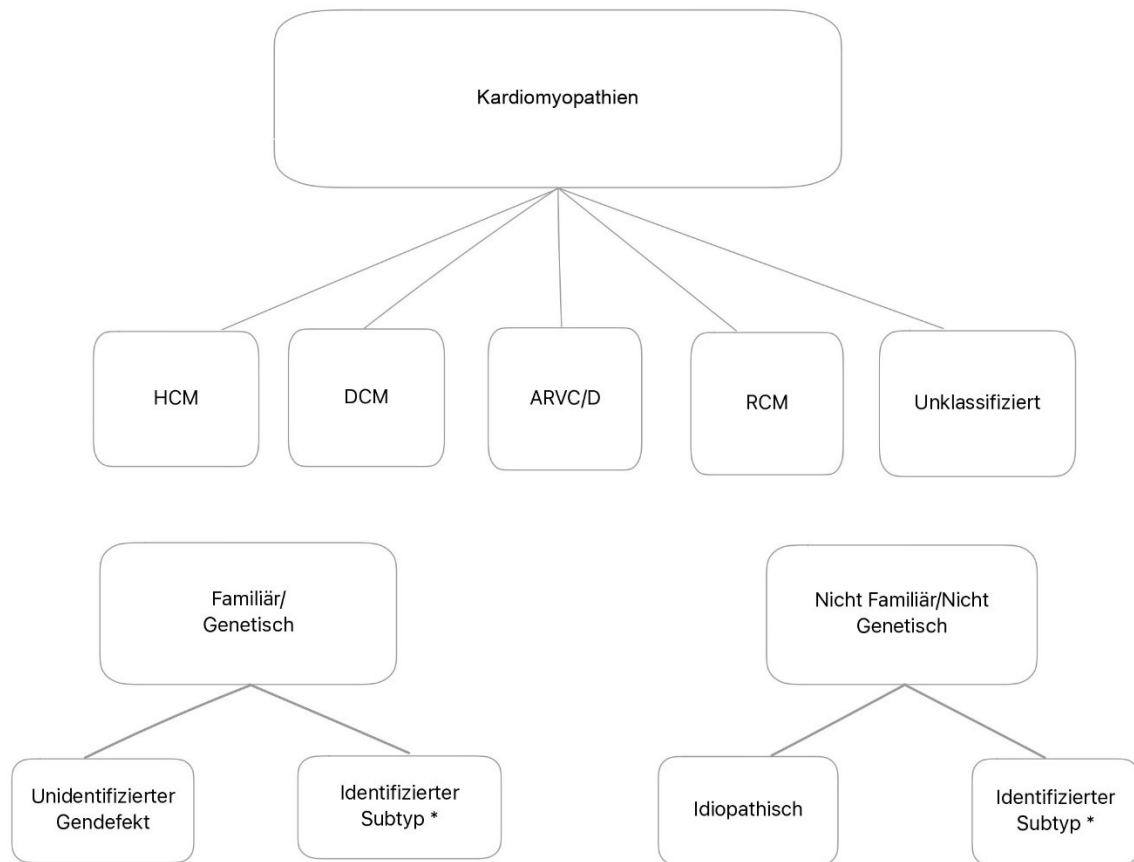


Abbildung 1: Klassifikation der nicht ischämischen Kardiomyopathien nach ESC

(* Identifizierte, zu Kardiomyopathien führende Genmutationen. Abkürzungen: HCM: hypertrophe Kardiomyopathie, DCM: dilatative Kardiomyopathie, ARVC/D: arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/Dysplasie, RCM: restriktive Kardiomyopathie (37))

Um das breite Spektrum der CMP besser illustrieren zu können, hat die ESC diese Einteilung rein nach Morphologie und Funktion gemacht. Dabei verzichtet sie auf eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Phänotypen, sodass manche Erkrankungen in mehr als eine Untergruppe eingeordnet werden können. Zum Beispiel kann die Amyloidose in der Klassifikation der ESC sowohl als hypertrophe als auch restriktive CMP eingegliedert werden (37). 2023 hat die ESC eine neue Guideline zu CMP publiziert. Die bedeutendste Neuerung besteht in der gezielten Berücksichtigung von Merkmalen zur Charakterisierung des Herzmuskelgewebes. Dazu zählen nicht-ischämische ventrikuläre Vernarbungen und Verfettungen, die sowohl in Verbindung mit einer ventrikulären Dilatation oder mit Wandbewegungsanomalien als auch ohne diese auftreten können. So ließ sich ein neuer Phänotyp, die nicht dilatierte LV-CMP identifizieren. Dieser zeichnet sich durch das Vorhandensein einer nicht-ischämischen Vernarbung des linken Ventrikels oder einer Verfettung aus, ohne dass eine Dilatation des linken Ventrikels vorliegt. Dies kann mit oder ohne Wandbewegungsanomalien geschehen (38).

2.2.1 Inflammatorische Kardiomyopathie

Die inflammatorische CMP entspricht einer manifesten kardialen Dysfunktion auf dem Boden einer chronischen Myokarditis (39). Infektionen, Expositionen gegenüber toxischen Substanzen (Alkohol, Drogen, Strahlung, Medikamente) oder eine Aktivierung des Immunsystems können ihre Ursachen sein (40). Die Myokarditis ist eine unterdiagnostizierte Ursache für plötzlichen Herztod, akute Herzinsuffizienz und chronische dilatative Kardiomyopathie. Die tatsächliche Prävalenz der Myokarditis in der Allgemeinbevölkerung ist unbekannt. Es wird vermutet, dass bei Ausbrüchen von Coxsackievirus-Infektionen bei 3,5%-5% der Patient*innen eine kardiale Beteiligung auftritt (41). Eine Studie der „Global Burden of Disease“ schätzt die weltweite Prävalenz der Myokarditis auf 22 von 100 000 Patient*innen jährlich (42, 43), wobei ein Langzeit-Follow-UP von Stefan Grün et al. unter den viralen Myokarditiden eine Mortalität von bis zu 19,2% feststellen konnte (44). Bei Patient*innen mit einer durch Biopsie nachgewiesenen Myokarditis wurde sie ebenfalls als Faktor für eine hohe Langzeitmortalität identifiziert (39,3% alle Ursachen, 27,3% kardiale Ursachen und 10,9% plötzlicher Herztod) (45).

Der Goldstandard für die Diagnose einer Myokarditis ist nach wie vor die Endomyokardbiopsie (EMB). Nach den Dallas-Kriterien ist eine akute Myokarditis durch lymphozytäre Infiltrate in Verbindung mit Myozytnekrosen definiert. Eine Borderline-Myokarditis ist durch entzündliche Infiltrate ohne Nachweis einer Myozytnekrose gekennzeichnet. Allerdings sind die Dallas-Kriterien insbesondere bei nicht-zellulären Entzündungsprozessen begrenzt und durch die hohe Interobserver-Variabilität ungenau. Daher bekommt die Immunhistochemie (IHC) immer mehr Bedeutung bei der Diagnose der Myokarditis (46, 47). Gemäß der Weltgesundheitsorganisation ist die Klassifikation der inflammatorischen CMP definiert über einen immunhistochemischen Nachweis von fokalen oder diffusen mononukleären Infiltraten (T-Lymphozyten und Makrophagen) mit 14 Zellen/mm² sowie einer erhöhten Expression von HLA-Klasse-II-Molekülen. Der molekularbiologische Nachweis kardiotroper Viren kann mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) erfolgen (47). Die Sensitivität der EMB kann gering sein, was auf die fokale Manifestation der Myokarditis zurückzuführen ist. Es ist daher wahrscheinlich, dass Stichprobenfehler (sampling errors) für die geringe Sensitivität und den niedrigen negativen Vorhersagewert verantwortlich sind. Die EMB kann trotz ihrer Invasivität mit ihrer Hauptkomplikationsrate von 1% als sicheres Verfahren angesehen werden. Neuere Studien zeigen nicht nur den diagnostischen, sondern auch den prognostischen Wert, auch bei Patient*innen mit einem Verdacht auf Myokarditis (47). Allerdings ist die Diagnose einer inflammatorischen CMP sehr schwierig, da die EMB routinemäßig noch zu selten eingesetzt wird sowie o.g. fehleranfällig sein kann (41). Das Kontrastmittel-Kardio-MRT ist eine wertvolle „Add-On-Diagnostik“ mit einer guten Sensitivität für die Bewertung einer Myokarditis (48).

2.2.2 Dilatative Kardiomyopathie

Bei der DCM handelt es sich um eine Erkrankung, die sich in Form einer exzentrischen Myokardhypertrophie zeigt. Die Diagnose einer DCM erfordert den Nachweis einer Erweiterung und einer gestörten Kontraktion des linken Ventrikels oder beider Ventrikel, der nicht durch abnorme Belastungsbedingungen (z.B. Bluthochdruck, Herzklappenerkrankungen) oder eine koronare Herzkrankheit erklärt werden kann. Dabei verursacht die DCM eine globale systolische Beeinträchtigung (49). Die Ursachen für eine DCM sind vielfältig. Infektionen, Medikamente, toxische Substanzen oder Autoimmunerkrankungen können das Auftreten einer DCM verursachen (49). Zu den häufigsten Ursachen gehören Viren und Genmutationen, die inzwischen relativ häufig bei Patient*innen mit idiopathischer DCM erkannt werden (36, 50). Darüber hinaus konnte bei bis zu 50% der DCM-Patient*innen eine inflammatorische CMP diagnostiziert werden (51).

Die DCM ist die häufigste Form der Kardiomyopathie. In der Allgemeinbevölkerung geht man von einer Prävalenz von etwa 1 : 2500 aus. Sie ist auch die häufigste Ursache für ein Herzversagen bei jungen Patient*innen, wobei sie auch ein Prädiktor für Morbidität und Mortalität sein kann. Sie stellt die häufigste Ursache für Patient*innen dar, die eine Herztransplantation bekommen haben (49, 52). Es ist aber wichtig zu erwähnen, dass sich die DCM-Population bezüglich der Mortalität signifikant von der übrigen HF-Population unterscheidet, was sich teilweise durch das jüngere Alter sowie die geringeren Komorbiditäten der Patient*innen erklären lässt. Das Problem mit den derzeitigen Kenntnissen über die aktuellen Mortalitätsdaten in der DCM-Population besteht darin, dass die Sterblichkeitsraten und Prognosen unzureichend definiert sind. Der Grund dafür ist, dass kein spezifisches Prognosemodell für die Mortalität von DCM-Patient*innen existiert. Abgesehen von dem Score den Miura et al. in den 1990er Jahren auf Basis einer japanischen Kohorte entwickelt haben. Dieser Score wurde in verschiedenen Therapiesettings erstellt und hat keine Validierung an einer europäischen Population erfahren. Dies liegt daran, dass die verfügbaren Daten vor einigen Jahren erhoben wurden und die Ergebnisse zur Mortalität sehr heterogen gewesen sind (6% - 43%) (53).

Es handelt sich bei der DCM um eine Ausschlussdiagnose, wobei die allgemeine Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz angewandt wird (v.a. echokardiographischer Nachweis). Die histomorphologische Untersuchung einer Myokardbiopsie trägt nicht zur spezifischen Diagnose bei. Jedoch können mit Hilfe jüngerer morphologischer Methoden (In-situ-Hybridisierung, IHC) Viruspersistenzen und akute entzündliche Infiltrate nachgewiesen werden. Ob diese Befunde therapeutische Konsequenzen haben, ist immer noch eine Fragestellung in klinischen Studien (54). Mittlerweile sind auch molekulargenetische Tests („Next Generation Sequencing“) für die DCM unter Verwendung von Gen-Panels (in der Regel

30-50 Gene) verfügbar. Die identifizierten und als pathogen oder wahrscheinlich pathogen eingestuften Genvarianten eignen sich für prädiktive Tests, d. h. für die Bewertung des DCM-Risikos bei Familienmitgliedern ersten Grades (55). Patient*innen, die keine bekannte Familienanamnese haben und bei deren Verwandten in klinischen Screening-Untersuchungen keine Anzeichen für eine Herzmuskelerkrankung festgestellt wurden, können dennoch eine genetische Veranlagung haben (56). Dieses Phänomen, der scheinbar unauffälligen Stammbäume, kann durch eine unvollständige Penetranz oder die variable Expressivität erklärt werden. Variable Expressivität beschreibt die unterschiedlichen Ausprägungen eines Merkmals oder einer Erkrankung bei Individuen, die dasselbe Gen oder dieselbe genetische Mutation tragen. Selbst innerhalb einer Familie zeigen Träger*innen der genetischen Veränderung häufig unterschiedliche klinische Merkmale. Bei bestimmten Erkrankungen, wie beispielsweise den CMP, kann zudem eine unvollständige Penetranz auftreten, was bedeutet, dass nicht alle Gen-Träger*innen das entsprechende Merkmal oder die Erkrankung zeigen. Das bedeutet, dass das Vorhandensein eines bestimmten Allels nicht immer zu einer phänotypischen Ausprägung führen muss. Diese Aspekte verdeutlichen die Notwendigkeit, einen Stammbaum über mehrere Generationen zu erstellen (57). Jedoch besteht noch keine definitive wissenschaftliche Klarheit darüber, ob die Mehrheit der nicht familiären DCM-Erkrankungen genetisch determiniert sind oder aus anderen biologischen Prozessen resultieren (56).

2.2.3 Kardiale Amyloidose

Die CA wurde traditionell der Gruppe der „Orphan Diseases“ zugeordnet (13, 58). In Europa wird eine Krankheit als selten angesehen, wenn die Prävalenz weniger als 1 pro 2000 Personen beträgt (59). Aktuell gibt es noch keine genauen epidemiologischen Daten für die Gesamthäufigkeit der CA, obwohl bereits Daten über die Epidemiologie spezifischer Formen bekannt sind. Bei Patient*innen mit CA sind etwa 95% der Fälle durch die Ablagerung von Transthyretin (ATTR-Amyloidose) oder Immunglobulin-Leichtketten (AL-Amyloidose) bedingt. Im Allgemeinen vermutet man eine hohe Dunkelziffer der CA. Sie wird noch häufig unterdiagnostiziert, sodass die eigentliche Prävalenz höher ist (13, 58).

Typisch für das Krankheitsbild der Amyloidose sind fehlgefaltete Proteine, so dass es konsekutiv zur Bildung von unlöslichen Fibrillen kommt (60, 61). Diese nicht verzweigten Fibrillen lassen sich elektronenmikroskopisch darstellen und haben einen Durchmesser von 7,5–10 nm (62). Bei der Proteinefehlfaltung geht eine Alpha-Helix-Konformation verloren. Eine Beta-Faltblatt-Struktur bildet sich aus und es kommt zu einer Ablagerung dieser Proteine im Gewebe. Eine Dysfunktion des betreffenden Organs ist Folge der Zerstörung physiologischer Gewebestrukturen (60, 61). Vor über 150 Jahren beschrieb man „das Amyloid“ als

wachsartiges Material. Zuerst war man der Überzeugung, dass es „stärkehaltige“ (Amyl „Stärke“ und -oid „wie“) Ablagerungen sind (63, 64). Heute weiß man, dass die Amyloidfibrillen fehlgefaltete Proteine sind, die entweder durch Überproduktion oder Mutationen in Vorläuferproteinen gebildet werden (65). Sie können daher entweder vererbt oder durch somatische Mutationen entstehen. Während fast alle abgelagerten Amyloidfasern eine gemeinsame, nicht verzweigte Morphologie aufweisen (64), ist die klinische Präsentation, die Behandlung sowie die Prognose stark abhängig vom jeweiligen Amyloid-Vorläuferprotein (66, 67). Bis 2019 wurden weltweit mindestens 30 verschiedene Amyloid-Vorläuferproteine identifiziert, die entweder zu einer lokalen Gewebe- oder systemischen Amyloidose führen. Neun von diesen Vorläuferproteinen manifestieren sich in kardialen Ablagerungen und können zu einer CA, die auch „Amyloid-Kardiomyopathie“ genannt wird, führen (60, 64, 65, 68). Amyloidose mit Ablagerung von natriuretischem Peptid in den Vorhöfen (AANF) ist eine Form der lokalen CA. Zu den systemischen Formen gehören die AA-Amyloidose mit Ablagerung von Serumamyloid A und die in den industrialisierten Ländern häufigeren Formen: Die AL-Amyloidose sowie die ATTR-Amyloidose mit ihren zwei Unterformen (Wildtyp wtATTR oder mutiert/hereditär hATTR) (13, 60, 69). Die ATTR-Amyloidose ist eine heterogene Erkrankung, die phänotypisch in neurologische, kardiale oder gemischte Typen kategorisiert wird. Der klinische Phänotyp hängt von den Ablagerungsstellen der Fibrillen und der spezifischen TTR-Variante ab. Die häufige Variante Val30Met zeigt überwiegend neurologische oder gemischte Phänotypen. Im Gegensatz dazu ist die ATTRwt-Amyloidose primär mit kardialen Phänotypen assoziiert, kann jedoch ebenfalls in gemischter Form auftreten. Zudem können Patient*innen anfangs entweder einen neurologischen oder kardialen Phänotyp aufweisen, der sich im Verlauf der Erkrankung in einen gemischten Phänotyp verändern kann (70). Die vorherrschende Organmanifestation wird durch die Mutation beeinflusst. Die häufigsten betroffenen Gewebe sind das periphere und autonome Nervensystem (25–50%) sowie das Herz (25–50%). Auch Nieren (<10%) und der Magen-Darm-Trakt (<10%) können betroffen sein. Einige Patient*innen können auch ophthalmologische Symptome (<10%) aufweisen (71).

Die USA berichten über eine jährliche Inzidenz von etwa 1 pro 100.000 AL-Amyloidose Patient*innen. Sie kann im Rahmen einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder eines multiplen Myeloms auftreten (13, 60, 69). Die hATTR-Amyloidose wird auf eine Prävalenz von weltweit 5 000–10 000 Menschen geschätzt (72). Es sind über 120 pathogene Genvarianten bekannt, die mit kardialer hATTR-Amyloidose in Verbindung gebracht werden. Einige der häufigsten Varianten sind: Val122Ile, Val30Met, Thr60Ala, Glu89Gln, Leu111Met, Ile68Leu und Ser77Tyr (13). Die Häufigkeit der kardialen wtATTR-Amyloidose ist unbekannt. Studien, in denen Patient*innen systematisch auf kardiale Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose untersucht wurden, deuten jedoch darauf hin, dass sie in Populationen älterer Patient*innen mit einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

(HFpEF) oder schwerer Aortenstenose relativ häufig ist (13, 73). Vermutlich sind 25% der über 80-jährigen und 13% der über 60-jährigen Patient*innen mit HFpEF betroffen (74, 75). Die gezielte Untersuchung von CA in bestimmten Kontexten kann also die Identifizierung einer signifikanten Anzahl von Fällen ermöglichen, insbesondere wenn Anzeichen von Amyloidablagerungen, strukturelle Herzerkrankungen und Symptome einer Herzerkrankung vorliegen (73). Beide Amyloidose-Subtypen sind mit einem schlechten Überleben verbunden. Die mediane Überlebenszeit ab Diagnose beträgt 3,6-4,8 Jahre für die wtATTR-CA. Bei Vorhandensein einer Val122Ile-Mutation beträgt sie 2,6 Jahre und 5,8 Jahre für die hATTR-CA aufgrund anderer Mutationen. Mit Fortschritten in der Chemotherapie hat sich die Überlebenszeit der behandelten AL-CA von 0,3 bis 2,2 Jahren auf 1 bis >10 Jahre gesteigert (76).

Die diagnostische Untersuchung der Patient*innen mit Verdacht auf CA umfasst eine klinische Untersuchung zur Feststellung und Bewertung kardialer und extrakardialer Symptome, Labortests, Elektrokardiogramm-Untersuchungen (EKG) und Echokardiographie. Die in der Echokardiographie darstellbare Verringerung der longitudinalen Dehnung (Maß für die systolische Funktion) sowie das typische „Strain-Muster“ mit „Apical Sparing“ gehören zu den frühesten und sensitivsten Markern für CA (**Abbildung 2**) (13, 77, 78).

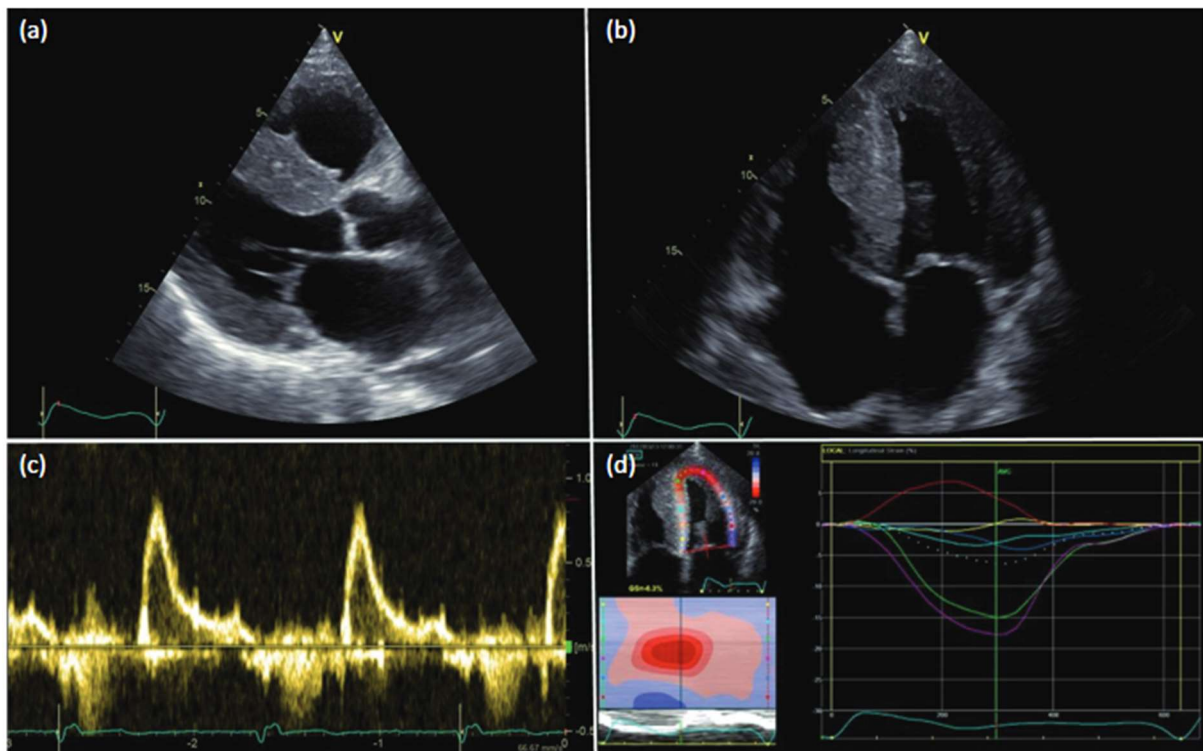


Abbildung 2: Echokardiographische Befunde bei kardialer ATTR-Amyloidose (Parasternale Langachsenansicht (a) und Vierkammeransicht (b) mit konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie des linken Ventrikels; Pulswellen-Doppler mit restriktivem Strömungsmuster des linksventrikulären Einstroms (c); Dehnungsmuster, das für einen infiltrativen Prozess charakteristisch ist (d) (78).)

Der Goldstandard für die Diagnose der CA ist jedoch eine Gewebsbiopsie, wenn eine Amyloidose durch die Anamnese oder klinische Symptome vermutet wird (13, 77). Sobald die Diagnose der Amyloidose bestätigt ist, sollte der Subtyp bestimmt werden, da die Behandlung sehr unterschiedlich sein kann. Die AL-Amyloidose wird durch eine Serum- und Urinproteinelektrophorese/Immunfixierung bestätigt. Besteht der Verdacht auf eine ATTR-Amyloidose, wird eine DNA-Analyse durchgeführt, um eine ggf. mutierte Form zu identifizieren. Während die Gewebebiopsie nach wie vor der Goldstandard für die Diagnose der Amyloidose ist, wächst das Interesse an der Verwendung nicht-invasiver kardialer Bildgebungsverfahren, um die CA möglicherweise früher zu diagnostizieren, wodurch sich die Behandlungserfolge enorm steigern lassen könnten (79).

Die CA hat ein sehr charakteristisches Erscheinungsbild in der Magnetresonanztomographie des Herzens (CMR) und kann sogar einer morphologischen Zunahme der LV-Wanddicke vorausgehen. Zu Beginn kann ein diffuses subendokardiales „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE) auftreten, während später im Krankheitsverlauf ein transmurales myokardiales LGE-Muster zu beobachten ist. Die CMR ermöglicht eine detaillierte Beurteilung der Herzstruktur (einschließlich der Identifizierung und Quantifizierung von linksventrikulärer Hypertrophie) und der Herzfunktion und liefert einzigartige Informationen über die Eigenschaften des Herzmuskelgewebes. Allerdings kann die CMR die kardiale AL nicht von der ATTR-Amyloidose unterscheiden (13). Da viele Patient*innen mit Amyloidose eine Nierenerkrankung haben und so Kontrastmittel auf Gadoliniumbasis nicht verwendet werden können, besteht ein großes Interesse an der Nützlichkeit nativer T1-Mapping-Techniken, um CA zu diagnostizieren. Native T1-Zeiten sind bei Patient*innen mit CA signifikant erhöht und korrelieren mit anderen relevanten Biomarkern (80). Natives T1-Mapping ist jedoch ein gemischtes Myokardsignal, das sowohl vom Interstitium als auch von den Myozyten stammt und nicht zwischen den zugrunde liegenden Prozessen (Fibrose, Ödem, Amyloid, Myozytenvolumen) unterscheidet. Sie ist auch nur bei fortgeschrittener Krankheit ausgeprägt (13). Die **Abbildung 3** zeigt einen kardialen MRT-Befund.

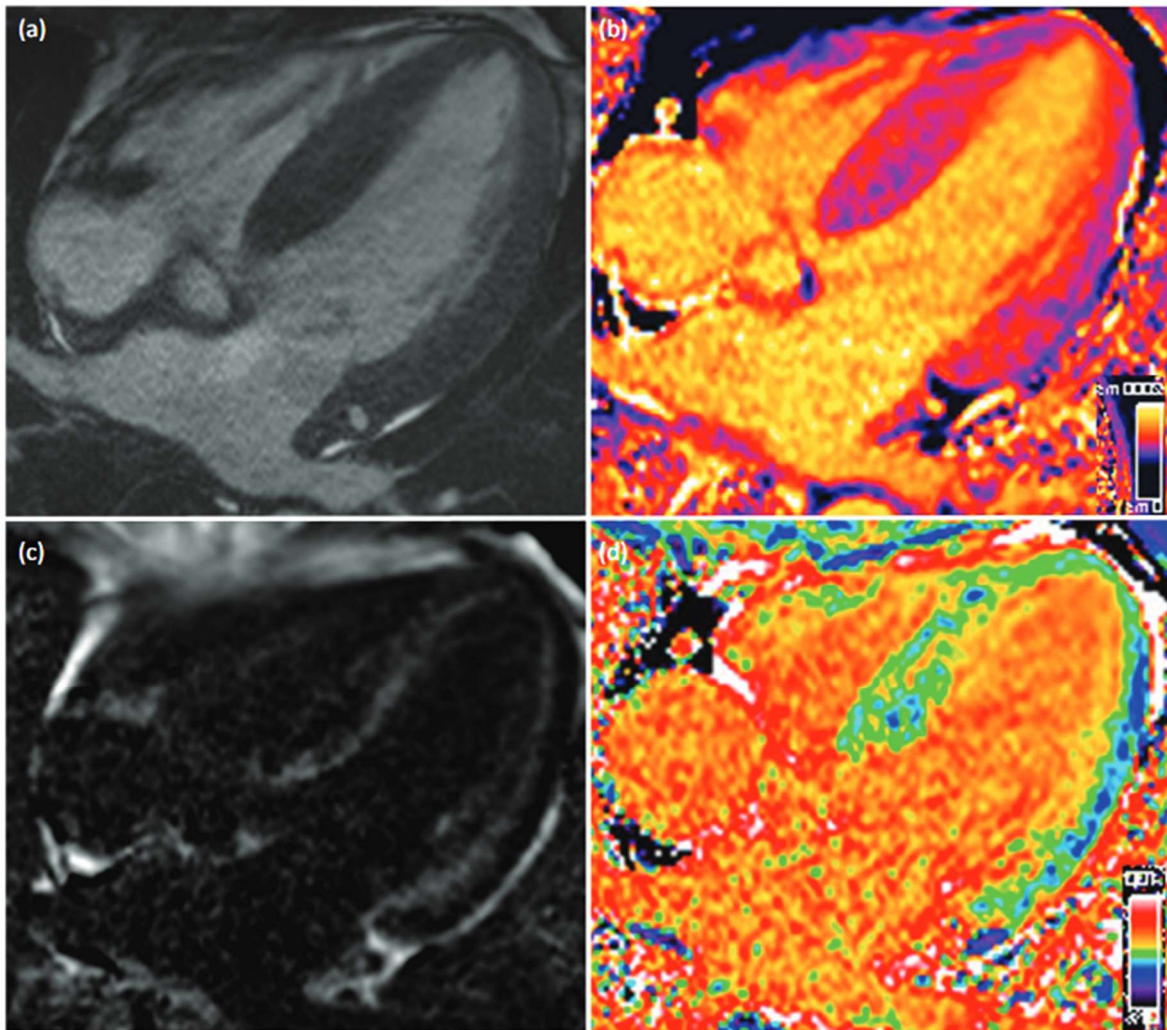


Abbildung 3: Kardialer MRT-Befund bei kardialer AL-Amyloidose

(Vier-Kammer-Steady-State-Cine mit freier Präzession (a); entsprechende native T1-Karte (b); entsprechendes phasensensitives Inversionsrekonstruktionsbild mit spätem Gadolinium-Enhancement, das subendokardiales spätes Gadolinium-Enhancement zeigt (c); und entsprechende extrazelluläre Volumen-Karte (78).)

Die Knochenszintigraphie mit ^{99m}Tc -DPD hat sich in letzter Zeit als ein geeignetes Verfahren für die Identifizierung von kardialer ATTR-Amyloidose herausgestellt. Obwohl eine detaillierte Erklärung für die erhöhte Affinität der Radionuklide für die Amyloid-Plaques fehlt, scheint die Technik sehr empfindlich für diese Ablagerungen. Jedoch sind die radioaktiven Isotope nicht völlig spezifisch für diese Form der CA. Wenn eine Herzinsuffizienz, die mit einem Echokardiogramm oder einer CMR-Untersuchung bestätigt ist sowie eine Traceraufnahme im Herzen von Perugini Grad 2 oder 3 in der Radionuklid-Knochenszintigraphie vorliegt und kein monoklonales Immunglobulin im Blut und Urin nachweisbar ist, kann die kardiale ATTR-Amyloidose auch ohne histologischen Nachweis diagnostiziert werden (**Abbildung 4**). In Fällen, die diese Kriterien nicht erfüllen, sollte eine histologische Bestätigung und Typisierung des Amyloids angestrebt werden (12, 78).

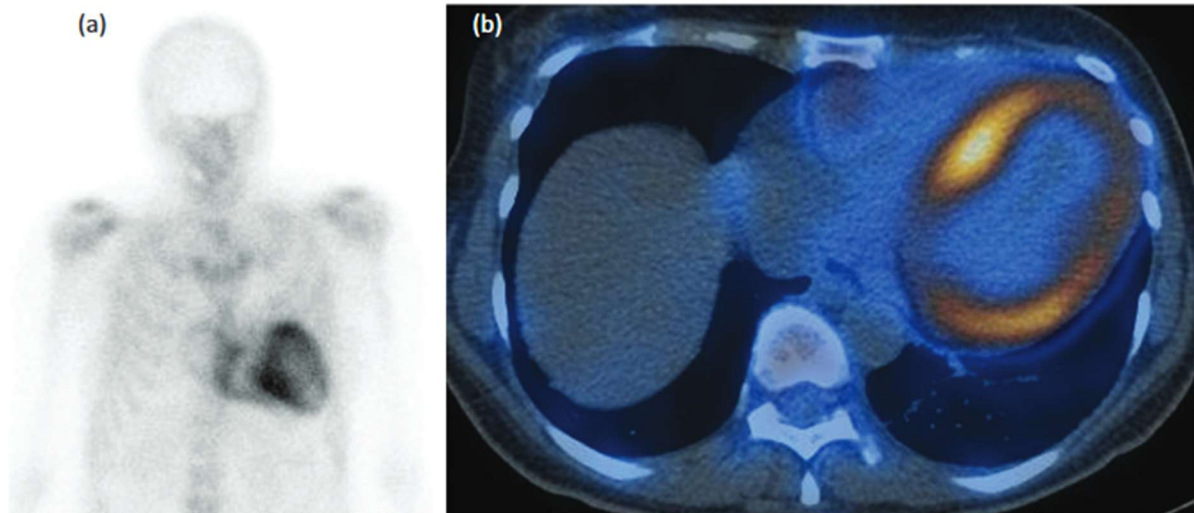


Abbildung 4: (a) ^{99m}Tc -DPD-Szintigraphie und (b) Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie

(vordere Ganzkörper ^{99m}Tc -DPD-Szintigraphie (a) und Einzelphotonen-Emissions Computertomographie (b) zeigen Perugini Grad 2. Abnorme Aufnahme bei einem Patient mit kardialer ATTR-Amyloidose (78))

Die Behandlung der CA unterscheidet sich von der allgemein empfohlenen Therapie der HI. Bei Patient*innen mit Amyloidose ist zu beachten, dass bereits geringe Dosen von β -Blockern oder ACE-Hemmern zu einer symptomatischen Hypotonie führen können. Zudem weisen Patient*innen mit CA oft eine eingeschränkte koronare Perfusionsreserve auf. Eine β -Blocker-Therapie kann das Herzminutenvolumen verringern und daher den Kompensationszustand verschlechtern. Um eine Euvolämie zu erreichen, basierte die Therapie der Herzinsuffizienz bei diesen Patient*innen bisher auf der angemessenen Dosierung von Diuretika (60) (81).

Die wichtigste Behandlungsmöglichkeit für Patient*innen mit AL-Amyloidose ist heutzutage die Chemotherapie. Es werden verschiedene Therapien eingesetzt, darunter hochdosiertes Melphalan mit autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Für Patient*innen mit ATTR-Kardiomyopathie mit NYHA-Funktionsklasse I bis III wird eine Behandlung mit Tafamidis empfohlen. Darüber hinaus sollte in Erwägung gezogen werden bei Patient*innen mit einer familiären hATTR-Kardiomyopathie, eine Lebertransplantation durchzuführen, da diese bei ausgewählten Patient*innen mit hATTR, nicht aber bei Patient*innen mit Wildtyp-ATTR-Amyloidose kurativ sein kann (82).

Um die Prognose der Erkrankung zu optimieren, sollte immer ein multidisziplinärer Ansatz gewählt werden (83). Darüber hinaus ist auch die Gewinnung weiterer epidemiologischen Daten von zentraler Bedeutung, damit ein größeres Verständnis der Krankheit und somit eine frühere Diagnose mit einem besseren Outcome für die Patient*innen erreicht werden kann (84).

2.3 Diagnostik

2.3.1 Endomyokardiale Biopsie

Die „Global Burden of Disease Studie“ listet 15 primäre und 9 sekundäre Ätiologien der HI in ihrem Review „Epidemiology and aetiology of heart failure“. Dabei ermöglicht die EMB eine ätiologische Diagnostik mit einer ableitbaren Therapieempfehlung (15, 85).

Das Interesse an der EMB als diagnostisches Hilfsmittel für Patient*innen mit abnormaler systolischer oder diastolischer Funktion hat mit der Verfeinerung und Optimierung der Technik zugenommen. Die EMB wurde ursprünglich über die Vena jugularis interna durchgeführt. Mit dem Aufkommen langer, flexibler Geräte ist jedoch ein femoral-venöser Zugang mit gleicher Wirksamkeit möglich (27, 86). Die transradiale Biopsie hat sich in den Zentren, die eine hohe Anzahl an EMB durchführen, als Standardverfahren etabliert. Im Vergleich zum femoralen Zugang zeigen sich bspw. nachweislich weniger schwerwiegende Blutungskomplikationen. Dies ermöglicht eine frühere Mobilisierung der Patient*innen und somit potenziell eine schnellere Entlassung. Zudem ist eine strukturierte Nachsorge von entscheidender Bedeutung, um frühzeitig pathologische Veränderungen der Herzklappen, wie beispielsweise das sogenannte „flail leaflet“, zu identifizieren (87) .

Die EMB wird in der Regel unter Röntgendurchleuchtung durchgeführt. Die transthorakale Echokardiographie wird zunehmend in Verbindung mit der Fluoroskopie eingesetzt, um das Risiko einer Perforation zu verringern. Die Echokardiographie ermöglicht auch die Visualisierung der Biopsiestelle, was wichtig ist, um sicherzustellen, dass dieselbe Stelle nicht wiederholt biopsiert wird. EMB-Proben werden normalerweise aus dem rechten Ventrikel (RV) entnommen. Die Biopsie des RV-Septums hat den Vorteil, dass sie ein relativ geringes Risiko einer Herzperforation birgt und im Gegensatz zur Biopsie des linken Ventrikels ein deutlich geringeres Schlaganfallrisiko mit sich bringt (27, 86). **Abbildung 5** zeigt das Vorgehen der EMB.

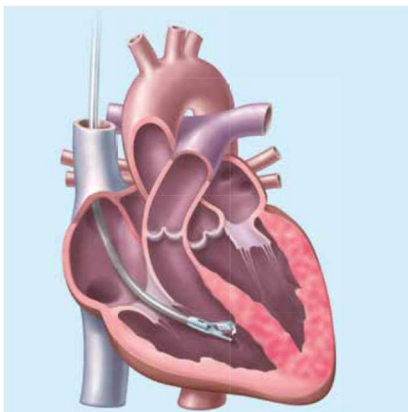


Abbildung 5: Technik der Endomyokardbiopsie (88)

Die EMB wird in klinischen Szenarien empfohlen, in denen ihr diagnostischer und prognostischer Wert die verfahrenstechnischen Risiken überwiegt. Er hängt von der zu erwartenden Ausbeute des Verfahrens und auch von der Verfügbarkeit einer wirksamen Therapie ab (27, 86). Daher ist die Rolle der EMB bei der Diagnose und Behandlung der HI umstritten. Selbst die Praxis variiert unter den kardiovaskulären Spitzenzentren. Trotzdem besteht ein Bedarf für die EMB, weil bestimmte Ätiologien der Herzinsuffizienz mit einer einzigartigen Prognose und Behandlung einhergehen, die selten durch nichtinvasive Tests diagnostiziert werden können (89).

Die AHA und die ESC haben verschiedene Krankheitsbilder beschrieben, bei denen eine EMB dringend empfohlen wird. Dazu gehören:

- 1.) Das Neuauftreten oder die Verschlechterung der HI nach Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung sowie bekannter Ursachen für die HI
- 2.) Eine akute Symptomatik ähnlich dem akuten Koronarsyndrom
- 3.) Lebensbedrohliche Symptome nach Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung bzw. bekannter Ursachen
- 4.) Eine chronische HI, ebenfalls nach Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung und bekannter Ursachen für den „Heart-Failure“ (85).

Die EMB hat eine zentrale Funktion bei der Feststellung der CA. Die frühzeitige Diagnose ist von großer Bedeutung und steht im Zentrum aktueller Studien (90). Der „Amyloid-Load“ wird in der Biopsie quantitativ erhoben, denn der bioptisch nachgewiesene Umfang der Amyloidose, insbesondere bei der AL-Amyloidose, ist von ausschlaggebender prognostischer und therapeutischer Relevanz (90).

Die größte Einschränkung der EMB ist der „sampling error“, insbesondere bei Krankheiten, die punktuell auftreten und in erster Linie den linken Ventrikel betreffen. Daher sollten immer mindestens vier bis fünf Proben zur lichtmikroskopischen Untersuchung eingereicht werden. Bei den Patient*innen, die eine eindeutige Indikation für eine EMB haben, kann ein erneutes EMB-Verfahren erforderlich sein, wenn das erste Verfahren nicht zur Diagnose geführt hat (86). Bei der CA findet sich meist eine gleichförmige Aufteilung der Amyloidablagerungen, so dass die Gefahr eines Stichprobenfehlers und damit eines falsch negativen Ergebnisses als vergleichsweise klein zu bewerten ist (90).

2.3.2 Immunhistochemie

Die IHC ist ein integrales Verfahren für die gewebebasierte Diagnostik und den Nachweis von Biomarkern, das weltweit breite Anwendung findet (91).

Sie zeigt die Mikroanatomie des Zielgewebes durch die Visualisierung von Markermolekülen auf Zellen. Zielmoleküle können hierbei mit sichtbarem Licht durch chromogene Farbstoffe mit enzymatischen Reaktionen gezeigt werden. Der Vorteil der IHC ist ein dauerhaftes Signal, das mit konventionellen Optiken beobachtet werden kann. IHC erfordert einen spezifischen primären Antikörper gegen das Zielmolekül und einen sekundären Anti-Antikörper zur Sichtbarmachung des primären Antikörpers (92).

Techniken wie die IHC können den diagnostischen Wert der EMB bei ungeklärter CMP erhöhen. Jedoch liegen nur begrenzte Daten zur Therapie auf der Grundlage solcher Analysen vor. Daher sollten Patient*innen mit einer CMP generell einer umfassenden Untersuchung unterzogen werden (86). Studien belegen, dass immunhistochemische und molekularbiologische Analysen sowie Autoantikörper-Serumtests wichtig sind, um die EMB, welche zuvor nur mittels histopathologischer Dallas-Kriterien bewertet wurde, noch genauer zu spezifizieren und so eine bessere ätiologische Diagnose zu ermöglichen (93).

Für die Identifizierung und Charakterisierung von z.B. entzündlichen Infiltraten gibt es eine große Auswahl an monoklonalen und polyklonalen Antikörpern (einschließlich Anti-CD3, T-Lymphozyten, Anti-CD68, Makrophagen und Anti-HLA-DR). So wird die diagnostische Sensitivität der EMB erhöht (86).

Das Institut für kardiale Diagnostik und Therapie in Berlin (IKDT) bietet zahlreiche Bestimmungen/Färbungen im Rahmen der Immunhistochemie an. So können z.B. Spezialfärbungen bei Verdacht auf eine Speichererkrankung durchgeführt werden (Amyloidose: Kongorot-Färbung, HCM, M.Fabry: CD77, Toluidinblau, Hämochromatose: Fe-Färbung) (90). Eine weitere Möglichkeit zur Analyse bei einem Verdacht auf eine Speicherkrankheit bietet die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) unter Verwendung eines Fixiermittels auf Glutaraldehydbasis. Die TEM kann auch gelegentlich bei der Identifizierung einer viralen Myokarditis hilfreich sein (86).

Mittels einer immunhistochemischen Färbung kann z.B. auch eine Klassifizierung des Amyloids erfolgen. Es existieren mittlerweile zuverlässige Antikörper für die Detektion von ATTR-, AL- und AA-Amyloidose. Bei Feststellung einer ATTR-Amyloidose empfiehlt sich eine genetische Testung, um eine sogenannte Altersamyloidose vom Wildtyp unterscheiden zu können (90). Eine Tandem-Massenspektroskopie ist ebenfalls nützlich, um Subtypen des Amyloidproteins zu identifizieren (86). Die Massenspektrometrie wird als bevorzugte Methode zur Analyse empfohlen, da die Immunhistochemie nur in spezialisierten Zentren durchgeführt

werden sollte, die über umfangreiche Erfahrung mit Antikörpern verfügen, um falsch-negative oder falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden. Unter Berücksichtigung ausreichender Expertise und Ressourcen kann die Immunelektronenmikroskopie jedoch als akzeptable Alternative zur Massenspektrometrie betrachtet werden (94). Die **Abbildung 6** zeigt einen solchen immunhistologischen und elektronenmikroskopischen Nachweis einer Amyloidose.

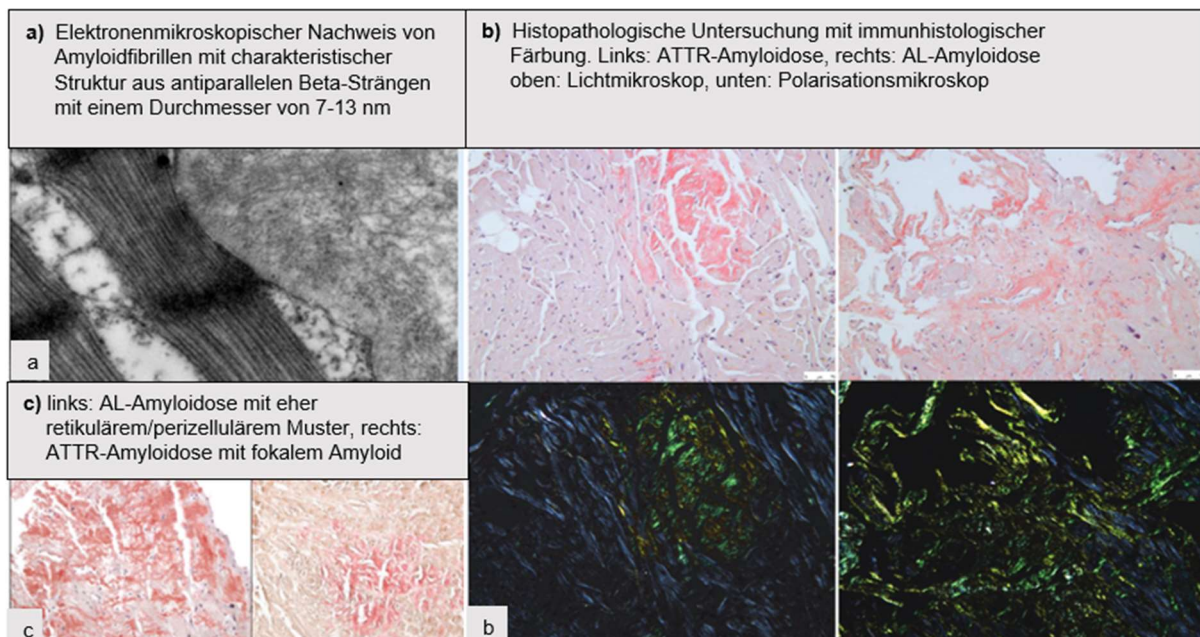


Abbildung 6: Immunhistologischer und elektronenmikroskopischer Nachweis der Amyloidose (60, 78)

2.3.3 Genotypisierung

Genotypisierung kann dazu dienen, die Ursache für zelluläre und molekulare Pathophysiologie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen besser zu verstehen. Die Entwicklung von Techniken zur Quantifizierung der Genexpression von EMB-Gewebe mittels PCR führte beispielsweise zu der Erkenntnis, dass Veränderungen in der Genexpression mit biochemischen und physiologischen Veränderungen im versagenden Herzen korrelieren. Darüber hinaus sind serielle Messungen der Genexpression nützlich, um die Beziehung zwischen biochemischen und phänotypischen Veränderungen zu dokumentieren. Diese Messungen können zeigen, ob die Veränderungen als Reaktion auf die Behandlung oder das Fortschreiten der Krankheit zurückzuführen sind (89). Derzeit wird die routinemäßige Untersuchung von EMB-Proben auf virale Genome aber nicht empfohlen, es sei denn, es handelt sich um Referenzzentren mit umfassender Erfahrung in der viralen Genomanalyse (86). So ist z.B. nur ein positives PCR-Ergebnis diagnostisch, während eine negative PCR eine Viruserkrankung nicht ausschließen kann (89).

Die Differenzierung der verschiedenen Kardiomyopathien (Riesenzellmyokarditis, kardiale Sarkoidose, eosinophile Myokarditis) kann sehr schwierig sein. Mit der Erstellung eines spezifischen Genexpressionsprofils im Herzmuskelgewebe kann trotz des "sampling errors" in über 95% der Fälle eine eindeutige Diagnose erfolgen. Außerdem kann die Analyse des Genprofils zur Überprüfung der Wirksamkeit und Dauer der Therapie genutzt werden. Im Gegensatz zur (immuno)histologischen Untersuchung der EMB werden beim molekularen Genprofiling Veränderungen in der Genexpression vieler spezifischer Markergene nachgewiesen, die nur fokal zur Ausbildung eines pathologischen Phänotyps führen. Diese Methode erreicht eine hohe Sensitivität und Spezifität und wird mit Erfolg in der Diagnostik angewandt (95).

Die Bedeutung genetischer Faktoren bei Patient*innen mit CMP wird zunehmend verstanden. Mit der Entwicklung und dem Fortschritt der „Next-Generation-Sequenzierung“ (NGS) wird die genetische Analyse immer leichter zugänglich. Die Erkenntnis der genetischen Grundlage für verschiedene Kardiomyopathien hat dabei Auswirkungen auf die Diagnose und die rechtzeitig angepasste Behandlung (27, 96). Es wurde gezeigt, dass seltene Genvarianten eine wichtige Rolle in der Pathogenese der CMP spielen. In jüngster Zeit wird vermutet, dass nicht nur seltene Genvarianten, sondern auch häufige Mutationen zur Entstehung der CMP beitragen. Es zeigte sich ebenfalls, dass der klinische Verlauf der Kardiomyopathie in Abhängigkeit von den ursächlichen Genen variiert. Diese Ergebnisse beschränken sich nicht auf die dilatative und hypertrophe Kardiomyopathie. In Anbetracht der Tatsache, dass der Zusammenhang zwischen den klinischen Phänotypen und den ursächlichen Genen immer deutlicher wird, werden auch Fortschritte bei der Aufklärung der Mechanismen und der Entwicklung neuer therapeutischer Wirkstoffe erzielt (96). Die Beeinflussung des „Myosin-bindenden-Protein-C“ Abbaus (MyBP-C) zur Aufrechterhaltung des MyBP-C-Proteinspiegels könnte z.B. ein neuartiger Behandlungsansatz bei MYBPC3-Mutationen sein, welcher der kontraktilen Dysfunktion bei HCM zugrunde liegt (97). Eine weitere Studie konnte darauf hinweisen, dass die Aktivierung des PDGF-Signalwegs (platelet derived growth factor) zur Pathogenese der LMNA (Lamin-A/C-Gen) - bezogenen DCM beiträgt, sodass der PDGF-Rezeptor- β (PDGFRB) als potenzielles therapeutisches Ziel infrage kommt (98). Des Weiteren könnte Exon-Skipping ein möglicher therapeutischer Weg sein, um Erkrankungen zu behandeln, die auf TTN (Titin - Gen) Mutationen beruhen (99). Mittlerweile weiß man auch, dass der Val30Met-ATTRh-Amyloidose eine Destabilisierung und Dissoziation von TTR-Tetrameren in abweichende TTR-Monomere zugrunde liegt, die zur Bildung von Amyloidfibrillen führt. Da das mutierte TTR in der Leber produziert wird, kann bei den meisten Mutationen eine kombinierte Leber- und Herztransplantation erforderlich sein. Es gibt aber auch Medikamente wie Tafamidis, welches das Transthyretin-Tetramer stabilisiert und so die Bildung von TTR-Amyloid verringern kann (82, 100)

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit basiert auf der Analyse von Daten der „My Biopsy-HF Studie“ (Deutsche Register Klinischer Studien; DRKS-Nummer: 22178), die am Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz etabliert wurde (101). Um die zugrundeliegenden Ätiologien einer chronischen Herzinsuffizienz in einer „All-Comer-Population“ von Patient*innen mit einer Herzinsuffizienz nicht ischämischer und nicht valvulärer Genese untersuchen zu können und mögliche Prädiktoren für ihre Gesamtmortalität zu identifizieren, wurde diese retrospektive, monozentrische Studie initiiert. Dafür wurde das Design einer Beobachtungsstudie mit explorativem Ansatz gewählt. Die Studie wurde von der Ethikkommission Rheinland-Pfalz gemäß den gesetzlichen Bestimmungen und der Deklaration von Helsinki genehmigt.

3.2 Datenerhebung und Studienablauf

Die retrospektive Identifizierung der Patient*innen erfolgte anhand der elektronischen Patient*innenakten des klinikinternen Krankenhausinformationssystems (KIS). Dabei wurden die Patient*innen, welche den unter 3.4 genannten Einschlusskriterien entsprachen, herausgefiltert und die Daten in einer „SPSS-Masterfile“ (Version 22.0; IBM Corp.) erfasst. Bei den Patient*innen erfolgte eine umfassende klinische Charakterisierung auf der Grundlage der ärztlichen Berichte, persönlichen Anamnesen, klinischer Präsentation, Medikation, Laborergebnissen sowie Elektrokardiogrammen und echokardiografischen Befunden. Die echokardiographische Untersuchung erfolgte standardisiert und wurde bei allen Patient*innen von geschultem und zertifiziertem medizinischem Personal im echokardiographischen Labor der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt, wobei entweder ein Philips ie33, ein GE E9 oder ein Siemens Acuson s2000 Gerät gemäß den Standardarbeitsanweisungen (SOP) verwendet wurde. Routinemäßig wurden 2-4 Herzzyklen mit Bildwechselfrequenzen von 50-100 fps aufgenommen und zur Offline-Analyse digital in ein Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (Xcelera) übertragen. Alle strukturellen und funktionellen Messungen wurden gemäß den aktuellen AHA/ESC-Empfehlungen durchgeführt (102). Die linksventrikuläre Auswurfraction wurde mit der biplanen Simpson-Methode in der apikalen Vier- und Zweikammeransicht bestimmt. Es folgte ebenso eine Endomyokardbiopsie. Die Entscheidung, eine EMB bei den Patient*innen zu initiieren, basierte auf den aktuellen Leitlinien der „American Heart Association“, des „American College of Cardiology“ (ACC) und der „European Society of Cardiology“ aus dem Jahr 2007 (103). Welches Kathetersystem

verwendet wurde, war von der Lokalisation und Art der Biopsie abhängig. Das 7,5F Eaucath-System (Asahi Intecc) wurde ursprünglich als mantelloser Führungskatheter für den Einsatz bei transradialen Koronarinterventionen entwickelt und wurde für die transradiale linksventrikuläre Endomyokardbiopsie (LV-EMB) verwendet. Für rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsien (RV-EMB) wurde ein 9F FastCath-System benutzt und für die transfemorale LV-EMB wurde entweder ein 8F-MP-GC-System oder ein 7,5F-Eaucath-System (Asahi Intecc; mantelloses System) angewandt. Patient*innen, die sich einer RV-EMB unterzogen, erhielten routinemäßig weder Heparin noch Nitroglyzerin, wobei Patient*innen, die sich einer LV-EMB über den femoralen Zugang unterzogen, 5.000 IE erhielten. Sowohl bei Patient*innen, die eine LV-EMB über die Radialarterie bekamen, als auch bei Patient*innen, die eine LV-EMB mit Femoralarterien-Zugang hatten, wurde intraoperativ kein Heparin verabreicht, wenn sie mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt wurden und die Laborergebnisse eine INR > 2,5 zeigten. Bei elektiven EMB-Eingriffen und gleichzeitiger DOAC-Therapie wurde das Medikament 24 Stunden vor den Eingriffen pausiert. Die Verwendung von Heparin wurde intraoperativ durch Messung der aktivierten Gerinnungszeit (Ziel ACT: >250s) überwacht. Bei allen Patient*innen wurde unabhängig von der Zugangsstelle der gleiche Biopsiezangen-Typ (Medwork bioptom, 180cm, 1,8mm, Kat.-Nr. BIO-C4-18-180) verwendet. Von allen eingeschlossenen Personen wurde eine Zustimmung zur Verwendung von EMB-Gewebeproben für weitere wissenschaftliche Zwecke eingeholt.

Die gewonnenen Myokardproben wurden nachfolgend in einem spezialisierten CAP-akkreditiertem Labor (IKDT in Berlin) und zum Teil auch im Zentrum für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz untersucht, um basierend auf den histologischen Befunden die Ätiologie der Herzinsuffizienz zu klären. Unmittelbar nach der Entnahme der Biopsie wurden die Proben in einer Lösung zur Erhaltung der Ribonukleinsäure (RNA) stabilisiert (RNAlater, Ambion Inc., Austin, Texas). Eine aktive Myokarditis wurde nach den histopathologischen Dallas-Kriterien diagnostiziert. Für die immunhistologische Auswertung wurden die in RNAlater fixierten Herzmuskelgewebeproben in Tissue Tec (SLEE, Mainz, Deutschland) eingebettet und sofort in Methylbutan, das in flüssigem Stickstoff gekühlt worden war, eingefroren und bis zur Verarbeitung bei -80 °C gelagert. Die eingebetteten Proben wurden seriell in 5 mm dicke Kryoschnitte geschnitten und auf mit 10%-igem Poly-L-Lysin beschichtete Objektträger gelegt. Mit Hilfe spezifischer Antikörper wurden entzündliche Prozesse durch Identifizierung der Immunzellinfiltration und der Expression von Zelladhäsionsmolekülen nachgewiesen. Es wurde die histologische und immunhistochemische Untersuchung sowie der Virusnachweis durchgeführt, um im Rahmen einer routinemäßig durchgeführten Untersuchung bei unklarer Herzinsuffizienz einen Ansatzpunkt für eine mögliche Ätiologie liefern zu können.

Die Proben der Patient*innen wurden in dieser Studie auf CD3-positive Lymphozyten (Dako; Verdünnung 1:25), CD11a+/LFA-1+ Lymphozyten (ImmunoTools; Verdünnung 1:250), Mac-1

Makrophagen (ImmunoTools; Verdünnung 1: 500), Perforin-positive Zellen (zytotoxische T-Zellen), (Klon dG9, BD Bioscience; Verdünnung 1:150) und die Expression der Adhäsionsmoleküle HLA-1 (Dako; Verdünnung 1:2000) und ICAM-1 (ImmunoTools; Verdünnung 1:800) getestet. Alle immunhistochemischen Marker wurden durch digitale Bildanalysen quantifiziert. Myokardiale Entzündung wurde definiert als $\geq 7,0$ CD3+ Lymphozyten/mm² und/oder $\geq 35,0$ Mac1-Makrophagen/mm² in Übereinstimmung mit früher veröffentlichten Studien (104). Die **Abbildung 7** zeigt einen durch das IKDT verifizierten histologischen Befund. Die Diagnose relevanter myokardialer Virusaktivität erfolgte durch die PCR zum Nachweis der genomischen Sequenzen von Viren, die am häufigsten eine Myokarditis verursachen. Dazu gehörten: Enterovirus, Adenovirus, humanes Cytomegalovirus, Herpes-simplex-Virus, Epstein-Barr-Virus, humanes Herpesvirus 6, Erythroparvovirus sowie Influenza-A/B-Viren. Die Viruslast wurde mittels quantitativer PCR-Methoden berechnet. Die angefertigten Paraffinschnitte wurden sowohl mit der routinemäßigen Hämatoxylin-Eosin als auch, bei Verdacht auf eine Amyloidose, mit der Kongorot-Färbung beurteilt. Der Befund „Amyloid“ wurde vom IKDT durch die pathologische Polarisationsfarbe im Kongorot gefärbten Schnitt mittels eines Polarisationsmikroskops bestätigt. Es erfolgte unter anderem eine Amyloidsubtypisierung durch das IKDT. In einer komparativen immunhistochemischen Klassifizierung wurde mit Hilfe von 10 Amyloid-Klassenspezifischen Antikörpern („amY-kit“, www.amymed.net) das Vorliegen des Subtyps identifiziert (105). Zudem erfolgte bei Patient*innen mit einer nachgewiesenen kardialen ATTR-Amyloidose eine ergänzende Genotypisierung, um eine Differenzierung in eine wtATTR-Amyloidose (Wildtyp) und eine hATTR-Amyloidose (hereditäre Form) zu ermöglichen. Mittels NGS wurden die kodierenden Exons der relevanten Gene auf der Basis der genomischen DNA analysiert. Dabei wurden die entsprechenden Zielregionen mit den entsprechenden Exon-Intron-Übergängen mittels Twist Bioscience Technologie (Twist Clinical Exome) angereichert. Die Sequenzierung (Paired-End-Lauf) wurde mit der Illumina-Technologie auf einem NextSeq550/2000-Instrument durchgeführt. Für die Gensegmente, die für die diagnostische Aussagekraft von Interesse sind, wurde eine mindestens 15-fache Sequenzierungstiefe (Coverage) erreicht. Die Qualität der durchgeführten NGS-Diagnostik entspricht den Vorgaben der „European Society of Human Genetics Conference“ (ESHG18). Die Analyse der NGS-Daten erfolgte mit der Varvis® Bioinformatik-Analyse-Software, Version 1.20 (Limbus Medical Technologies GmbH, Rostock, Deutschland). Identifizierte Varianten wurden mit verschiedenen externen und internen Datenbanken abgeglichen und auf der Grundlage ihrer Allelhäufigkeit gefiltert, wobei nur seltene Varianten mit einer „minor allele frequency“ (MAF) unter 1% (unter Ausschluss von eindeutig als pathogen beschriebenen Varianten mit höherem MAF) für die weitere Analyse berücksichtigt wurden. Die erhaltenen Varianten wurden mit den bekannten klinischen Daten der Patient*innen abgeglichen. Diese wurden gemäß den

„American College of Medical Genetics and Genomics“ (ACMG) Leitlinien (106) und der „Association for Clinical Genomic Science“ (ACGS) klassifiziert, wobei die aktuelle Literatur- und Datenlage (interne/externe Mutations- und Allelhäufigkeitsdatenbanken, veröffentlichte klinische und funktionelle Studien, Familienanamnese/Segregationsdaten) sowie klinische Daten/Laborparameter und bioinformatische Vorhersageprogramme berücksichtigt wurden. Gemeldete Abweichungen von der humangenetischen Referenzsequenz (nach Genome Reference Consortium Human Build 37, GRCh37/hg19) wurden mit einem internen Qualitätssystem bewertet. Die Identität der Proben wurde durch interne Qualitätsmanagementverfahren sichergestellt.

Im Rahmen einer Nachbeobachtung bis März 2022 wurde eine Mortalitätsanalyse durchgeführt, bei der das Krankenaktensystem als Grundlage diente. Zusätzlich zu den Sterbeberichten in der klinischen Versorgung wurden regelmäßig Informationen über Tod oder Überleben aus dem Sterberegister des Landes Rheinland-Pfalz eingeholt und aktualisiert. Informationen über das Sterbedatum waren verfügbar. Die zugrunde liegende Ursache konnte jedoch nicht angegeben werden, so dass nur über die Gesamtmortalität berichtet werden konnte. Ein weiteres Ziel der Arbeit war es, durch entsprechende Analyseverfahren (i.e. multivariate Regressionsanalyse), Prädiktoren für die Gesamtmortalität zu identifizieren.



Histologischer Befund

Makroskopie: Fixierung / Anzahl Partikel Formalin: 1 RNA later: 2
 Artefakte: Nein **Schnellschnitt:** Nein

Mikroskopie: Färbungen:
Biopsiegröße: gut (>2 mm)
Gewebequalität: gut
Endokard: normal

Myokard

Nekrosen: X keine einige mäßig zahlreich
Myozyten Ø: 20 µm
Fasern in %: 0 verkleinert 80 normal 20 vergrößert
Kerne in %: 0 Dyskariosen 80 normal 20 vergrößert(polyploid.)
Vakuolen: keine **Größe:** **Anzahl**
Atrophie: keine
Hypertrophie: keine **Disarray:** nein

Interstitium

Fibroblasten/Fibrozyten: vermehrt
Fasern: vermehrt
Fibrose: gering
Lokalisation Fibrose: in Verschiebeschichten

Ablagerungen

Keine	Amyloid	Kalk	Hyalin	Einschlüsse	Glykogen	Eisen
	X					

Fettgewebe: keine
Kapillaren: normal
Eosinophilie nein
Riesenzellen: nein
Granulome: nein

Infiltrat

- Histiocyten/Makrophagen
- Lymphozyten
- Plasmazellen
- Leukozyten

keine	gering	mittel	stark	perivask.	herdförmig
X					
X					
X					
X					

Beurteilung nach DALLAS-Kriterien:

Amyloid **Abstossung**

Kardiale Amyloidose mit kleinherdigen Ablagerungen auf 10 % der Schnittfläche. Außerdem geringe Zeichen einer Kardiomyopathie und geringer Fibrose.

Abbildung 7: Beispielbefund vom IKDT

3.3 Patient*innenkollektiv

Die **Abbildung 8** illustriert das Patient*innenkollektiv. Die Patient*innen wurden im Zeitraum zwischen dem 14.10.2012 und dem 31.03.2022 im Zentrum für Kardiologie (in der Herzinsuffizienz-Ambulanz, der Notaufnahme oder der Brustschmerzabteilung) der Universitätsmedizin Mainz mit HI-Symptomen vorstellig und unterzogen sich einer EMB. Vor der Durchführung der EMB wurde zunächst noch eine Echokardiographie durchgeführt, um

eine Herzklappenerkrankung auszuschließen. Die Unterteilung in die Subtypen erfolgte nach der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (HFpEF: LVEF>50%, HFmrEF: LVEF 40-49%, HFrEF: LVEF<50%) (107) .

Zudem erfolgte eine Linksherzkatheteruntersuchung, um eine ischämische Herzerkrankung auszuschließen. Die Entscheidung zur Durchführung einer EMB orientierte sich an den aktuellen Leitlinien der American Heart Association (AHA), des American College of Cardiology (ACC) und der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2007. Anhand der ärztlichen Berichte der Patient*innen wurden die folgenden Daten in die vorliegende Analyse einbezogen: persönliche Anamnese, klinische Präsentation, Medikation, Laborergebnisse, Elektrokardiogramm, echokardiografische Befunde sowie die Ergebnisse der EMB und der Genotypisierung. Aufgrund einer unzureichenden Versendung von Probenmaterial konnte nur bei 655 Patient*innen eine histologisch gesicherte Biopsiediagnose gestellt werden.

3.4 Einschlusskriterien

Grundvoraussetzung für den Studieneinschluss waren einwilligungsfähige, volljährige Patient*innen, die mit einer Herzinsuffizienz unklarer Genese in die Universitätsmedizin Mainz aufgenommen wurden. Basierend auf klinischen Zeichen wie Dyspnoe, Angina pectoris Symptomen, Ödemen und laborchemischen Veränderungen wie B-Typ natriuretisches Peptid (BNP)-Erhöhungen wurde eine weitere Diagnostik veranlasst.

Patient*innen mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK), die eine Koronarangiographie aufgrund Verschlechterungen der LVEF erhielten, aber keiner Intervention bedurften, wurden ebenfalls in die Studie eingeschlossen. Ein weiteres Kriterium für die Analyse war eine vorliegende Myokardbiopsie.

Die Nicht-Notwendigkeit einer reduzierten Ejektionsfraktion resultiert aus der modifizierten Klassifizierung der Herzinsuffizienz, die die erhaltene Auswurfraction (HFpEF) berücksichtigt. Es konnten signifikante Symptome bei den Patient*innen beobachtet werden, selbst in Abwesenheit einer reduzierten Ejektionsfraktion.

3.5 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patient*innen, bei denen eine valvuläre Genese festgestellt oder eine Progredienz der ischämischen Herzinsuffizienz mit Interventionsbedarf gesehen wurde. Daher erfolgte vor der EMB eine Echokardiographie sowie eine Linksherzkatheteruntersuchung.

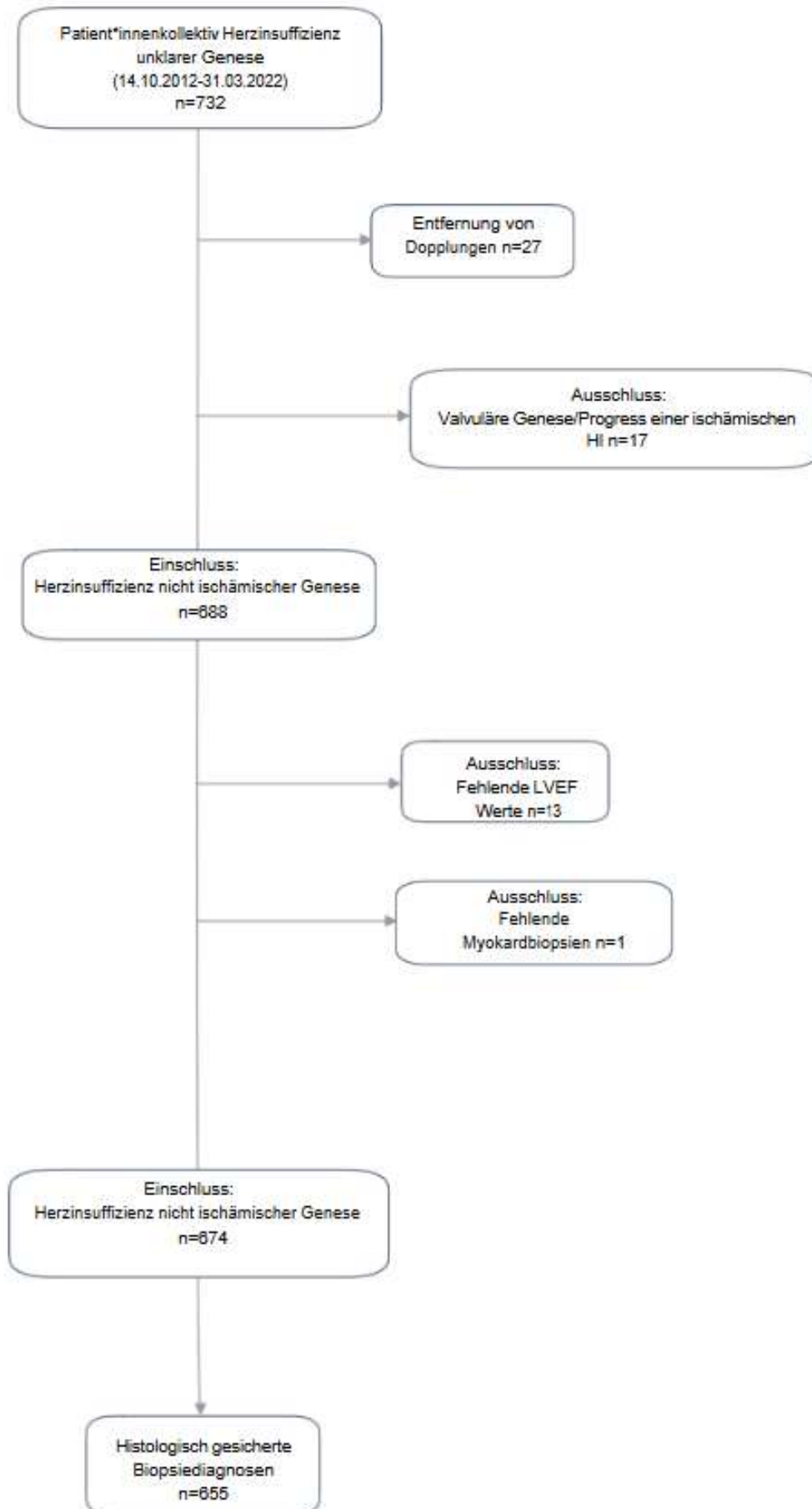


Abbildung 8: Flow-Chart zur Auswahl des Patient*innenkollektivs
(Abkürzungen: HI: Herzinsuffizienz, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

3.6 Statistische Methoden

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS (Version 22.0; IBM Corp.). Für die deskriptive Darstellung der quantitativen, kontinuierlichen Merkmale wurden Mittelwert und Standardabweichung gewählt. Die qualitativen, kategorialen Daten wurden in absoluten Werten oder Prozentsätzen angegeben. Nach Prüfung auf Normalverteilung wurden kategoriale Variablen der HI-Phänotypen mit dem „T-Test“, bzw. „ANOVA-Test“ auf signifikante Unterschiede getestet. Über den „chi²-Test“ konnten kategoriale Daten auf Unterschiede in Häufigkeitsverteilungen untersucht werden. Das Gesamtüberleben wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit dem Log-Rank-Test auf Unterschiede im Überleben zwischen den Gruppen getestet. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom Tag der Biopsie bis zum 31.03.2022 bzw. bei einem eingetroffenen Todesfall, dem jeweiligen Sterbedatum der Patient*innen. Im Hinblick auf den klinischen Verlauf und den Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde die Amyloidose univariat und multivariat mit dem „Cox-Regressionsmodell“ beurteilt. Die univariate Analyse überprüfte dabei, ob es einen Zusammenhang zwischen der Amyloidose und der Überlebenszeit gab. Die multivariaten Regressionsmodelle wurden für Alter und Geschlecht, klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren (d. h. Rauchen in der Vorgeschichte, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Adipositas, familiäre Veranlagung) sowie verschiedene Komorbiditäten (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, periphere Arterienerkrankung, NYHA, BNP und Amyloidose) angepasst, um zu untersuchen, ob die Amyloidose auch nach o.g. Adjustierung als ein unabhängiger, prädiktiver Faktor für die Gesamtmortalität angenommen werden kann. Die Darstellung erfolgte anhand der Odds-Ratio und dem 95% Konfidenzintervall (KI). Prädiktive, signifikante Faktoren wurden durch ein $p < 0,05$ definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Patient*innencharakteristik

Aufgrund des retrospektiv gewählten Ansatzes der Studie entstanden unterschiedlich vollständige Datensätze. Das ist der Grund, warum sich die jeweilige Anzahl der analysierten Patient*innen (n) unterscheiden kann.

Insgesamt konnten 655 Patient*innen mit gesicherter Biopsiediagnose in die Analyse eingeschlossen werden. Davon präsentierten sich 489 (74.7%) mit einer HF_rEF. 52 (7,9%) wurden mit einer HF_{mr}EF und 114 (17.4%) mit einer HF_pEF diagnostiziert. Die **Abbildung 9** zeigt die Verteilung der unterschiedlichen Herzinsuffizienz-Phänotypen.

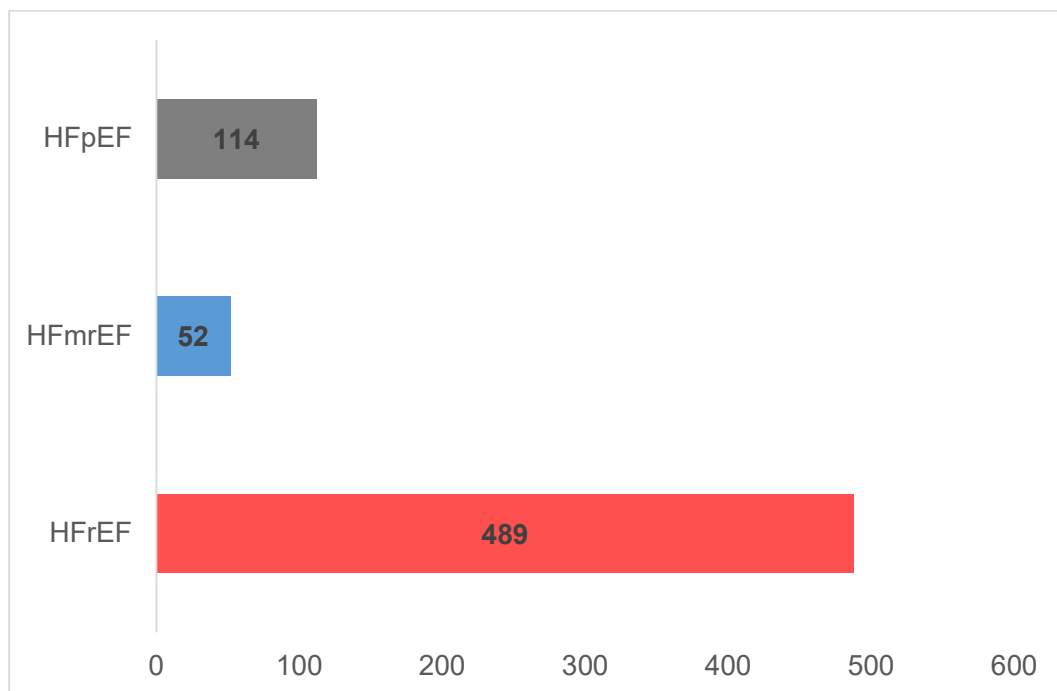


Abbildung 9: Verteilung der Herzinsuffizienz-Phänotypen im Gesamtkollektiv.
(Dargestellt sind absolute Werte)

Eine Zusammenfassung der Patient*innencharakteristik unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, echokardiographischen, laborchemischen und klinischen Parametern gibt **Tabelle 5** wieder.

Tabelle 5: Baseline-Daten stratifiziert nach Phänotyp der Herzinsuffizienz

Charakteristika	HFrEF N = 489	HFmrEF N = 52	HFpEF N = 114
Alter [Jahre]	55.5 (±13.3)	52.96 (±16.52)	52.4 (±17.16)
Geschlecht (Frauen) - % (n)	29.7% (145)	34.6% (18)	24.6% (28)
BMI	27.9 (±6.2)	27.83 (±6.19)	27.13 (±4.8)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Diabetes - % (n)	17.6% (86)	23.1% (12)	12.3% (14)
Arterielle Hypertonie - % (n)	51% (249)	50% (26)	50.9% (58)
Dyslipidämie - % (n)	20.1% (98)	19.2% (10)	22.8% (26)
Positive Familienanamnese für Myokardinfarkt/Stroke - % (n)	19.6% (96)	25% (13)	22.8% (26)
Rauchen - % (n)	45.2% (221)	30.8% (16)	42,1% (48)
Komorbiditäten			
VHF - % (n)	14.5% (71)	9.6% (5)	7.1% (8)
KHK ¹ - % (n)	14.9% (73)	9.6% (5)	18.4% (21)
Apoplex - % (n)	4.5% (22)	9.6% (5)	4.4% (5)
pAVK - % (n)	3.1% (15)	1.9% (1)	0.9% (1)
COPD - % (n)	9.4% (46)	0% (0)	4.4% (5)
CNV - % (n)	14.1% (69)	7.7% (4)	22.8% (26)
Linksventrikuläre Struktur/Funktion			
LVEF (%)	26.9% (±8.5)	44.9% (±1.6)	56.6% (±5)
LVEDP (mmHg)	19.55 (±9.7)	16.47 (±8.2)	19.03 (±9.1)
Troponin I [pg/ml]	126 (±619.4)	486.4 (±1,377.1)	460.2 (±2018.4)
BNP [pg/ml]	1,041.8 (±1,730.3)	507.8 (±801.7)	389.6 (±594.7)
Zeichen/Symptome bei der Vorstellung			
NYHA I - % (n)	19.2% (94)	44.2% (23)	32.5% (37)
NYHA II - % (n)	33.8% (165)	30.8% (16)	37.7% (43)
NYHA III - % (n)	32.5% (159)	21.2% (11)	25.4% (29)
NYHA IV - % (n)	14.5% (71)	3.8% (2)	4.4% (5)
Angina pectoris - % (n)	22.9% (112)	30.8% (16)	32.5% (37)
Ödeme - % (n)	23.1% (113)	11.5% (6)	18.4% (21)

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index, VHF: Vorhofflimmern, KHK: koronare Herzkrankheit: kein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und keine relevante Koronarstenose, die eine Revaskularisierung erforderte und durch eine invasive Koronarangiographie nachgewiesen wurde, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CNV: chronische Niereninsuffizienz, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDP: linksventrikulärer enddiastolischer Druck, BNP: natriuretisches Hirnpeptid, NYHA: New York Heart Association.

4.1.1 Demographische Daten

Die **Abbildung 10** bildet das mittlere Alter der unterschiedlichen HI-Phänotypen ab. Das Durchschnittsalter zur Zeit der Präsentation betrug $55,02 \pm 14,49$ Jahre. Die Patient*innen mit einer HF_rEF bildeten mit einem mittleren Alter von $55,5 \pm 13,3$ Jahren die älteste Gruppe, gefolgt von dem HF_{mr}EF Kollektiv mit $52,96 \pm 16,52$ Jahren. Die HF_pEF Kohorte war mit einem Durchschnittsalter von $52,40 \pm 17,21$ Jahren die jüngste Gruppe. Es gibt jedoch keinen signifikanten Unterschied im Zusammenhang des durchschnittlichen Alters zwischen den o.g. drei Gruppen ($p=0,15$).

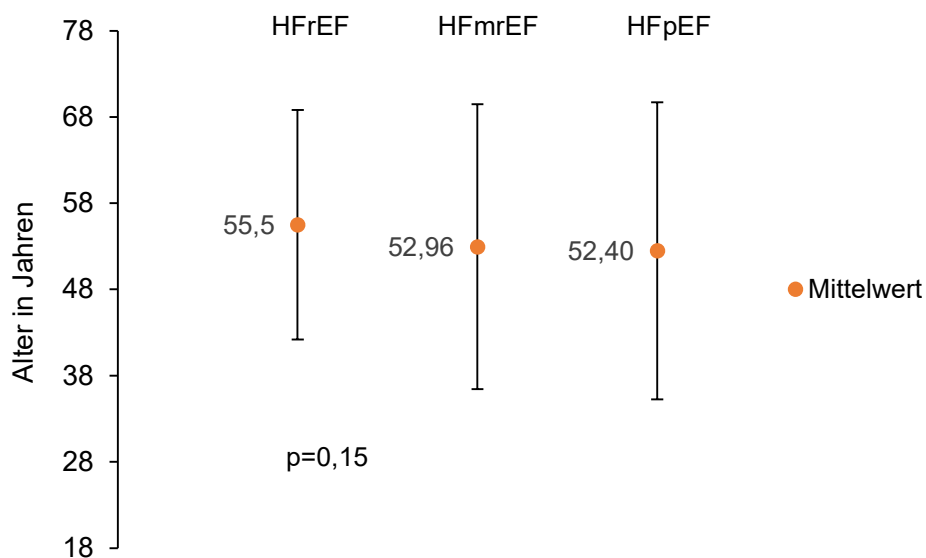


Abbildung 10: Durchschnittsalter der unterschiedlichen HF-Phänotypen

Die Geschlechterverteilung zeigte im gesamten Kollektiv mit 70,8% eine männliche Dominanz. In der Gesamtkohorte von 655 hatten Männer mit 52,5% eine HF_rEF und mit 5,2% eine HF_{mr}EF. Ebenfalls auf das Gesamtkollektiv gesehen litten 13,1% der männlichen Probanden unter einer HF_pEF. Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen machte die HF_rEF Gruppe den größten Anteil an Patient*innen aus (52,5% (m) vs. 22,1% (w)). Eine genaue Übersicht über das Geschlechterverhältnis des Studienkollektivs liefert **Abbildung 11**. Vergleicht man die Geschlechterverteilung in den unterschiedlichen Phänotyp-Gruppen ist der Unterschied in der HF_pEF Gruppe am größten (75,4% (m) vs. 24,6% (w)). Bei den Frauen war der Anteil innerhalb der HF_{mr}EF Kohorte mit 34,6% am größten. In der Subklassifizierung der HI waren die Männer ausnahmslos in der Mehrheit.

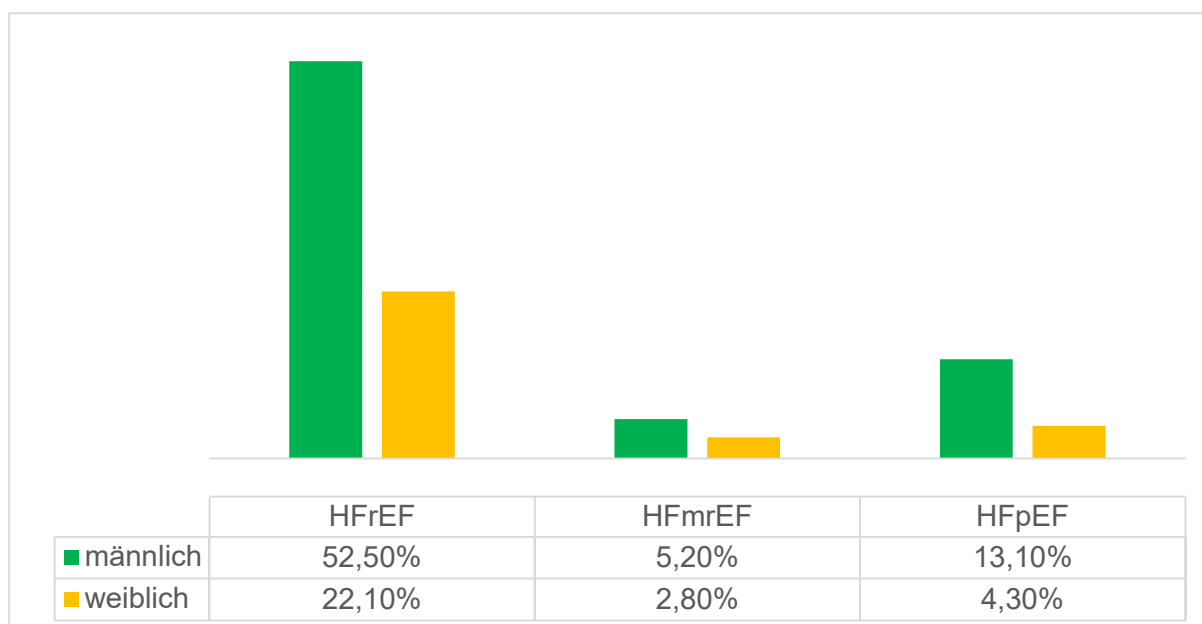


Abbildung 11: Geschlechterverteilung in den HF-Phänotypen bezogen auf die Gesamtgruppe (Dargestellt sind Prozentangaben.)

4.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die **Abbildung 12** visualisiert die Verteilung der Patient*innen angesichts ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren. Um die genaue Anzahl in der Gesamtgruppe zu zeigen, wurden absolute Werte angegeben. Die **Abbildung 13** veranschaulicht die Risikofaktoren in Bezug auf die verschiedenen Phänotypen der HI. Die geschlechtsspezifische Verteilung dieser Risikofaktoren wird in **Abbildung 14** dargestellt. Es ist auffällig, dass die Risikofaktoren insbesondere bei den Männern stark ausgeprägt waren, wobei das Rauchen besonders hervorzuheben ist (m: 76,8%, w: 23,2%).

Arterielle Hypertonie: Rund jeder zweite wies im Gesamtkollektiv eine arterielle Hypertonie (aHT) auf (50,8%). Damit war sie der häufigste Risikofaktor. 38% hatten eine aHT und eine eingeschränkte Ejektionsfraktion. Patient*innen mit erhaltener Ejektionsfraktion aber einer aHT machten 8,9% in der Gesamtgruppe aus. Lediglich 4% hatten eine HFmrEF und waren Bluthochdruck-Patient*innen. Vergleicht man die Phänotypen der Herzinsuffizienz gab es keinen entscheidenden Unterschied bezogen auf die aHT.

Rauchen: 43,5% aller Patient*innen gaben an zu rauchen. Somit war das Rauchen der zweithäufigste Risikofaktor in der Analyse. Aufgeteilt auf die Untergruppen litten 33,7% aller Studienteilnehmer*innen an einer HFrEF und rauchten. 7,3% hatten eine HFpEF und waren nikotinabhängig. Nur rund 2,4% hatten eine HFmrEF sowie einen Nikotinabusus. Innerhalb der HFrEF Gruppe gaben 45,2% an zu rauchen, damit gab es in diesem Subkollektiv die meisten Raucher*innen. Die wenigsten Nikotinabhängigen gab es in der HFmrEF Gruppe. Hier waren es nur 30,8%.

Dyslipidämie: Eine Dyslipidämie fand sich bei 20,5% aller Patient*innen. Betrachtet man die Gesamtkohorte, hatten 15% eine eingeschränkte Ejektionsfraktion und eine Fettstoffwechselstörung. 3,9% besaßen eine erhaltene Auswurffraktion, aber eine Dyslipidämie. Ebenso wie bei den beiden vorher genannten Risikofaktoren, konnten die wenigsten Patient*innen mit einer HFmrEF sowie einer Fettstoffwechselstörung beobachtet werden (1,5%). Bezogen auf die jeweiligen Phänotypen der Herzinsuffizienz gab es ungefähr gleich viele Dyslipidämien.

Positive Familienanamnese: In der vorliegenden Stichprobe konnte bei 20,6% der Teilnehmer*innen eine positive Familienanamnese für einen Myokardinfarkt und/oder Apoplex festgestellt werden. In der HFmrEF Gruppe äußerten rund ein Viertel der Patient*innen, einen Verwandten mit Herzinfarkt und/oder Schlaganfall zu haben. Vergleicht man die unterschiedlichen Subklassifizierungen der Herzinsuffizienz, hatten die Patient*innen in der HFmrEF Gruppe den größten Anteil.

Diabetes mellitus: 17,1% aller Patient*innen wiesen einen Diabetes mellitus auf. Hiervon hatten 13,1% eine HFrEF, 2,1% eine HFpEF und 1,8% eine HFmrEF. In der HFmrEF Gruppe zeigten 23,1% der Patient*innen einen Diabetes mellitus und hatten somit den größten Anteil an Zuckerkranken.

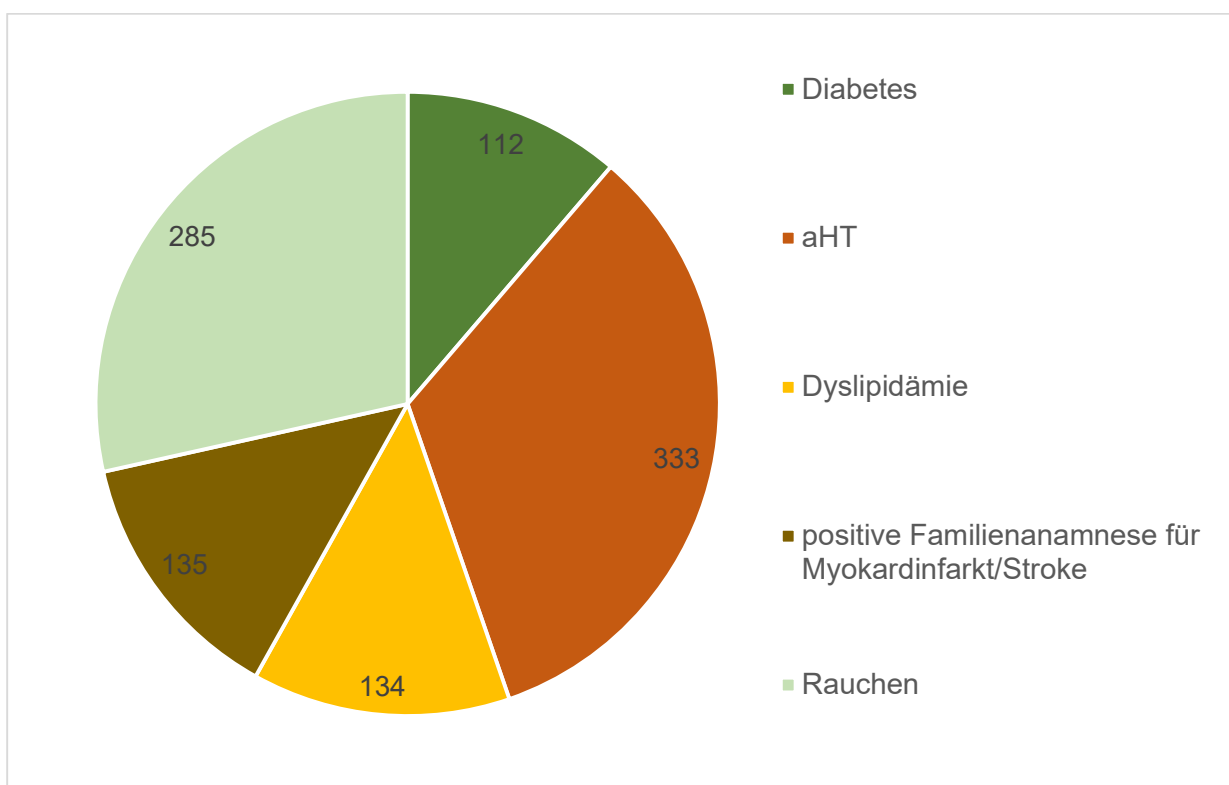


Abbildung 12: Verteilung der Patient*innen anhand der Risikofaktoren im Gesamtkollektiv (Dargestellt sind absolute Werte)

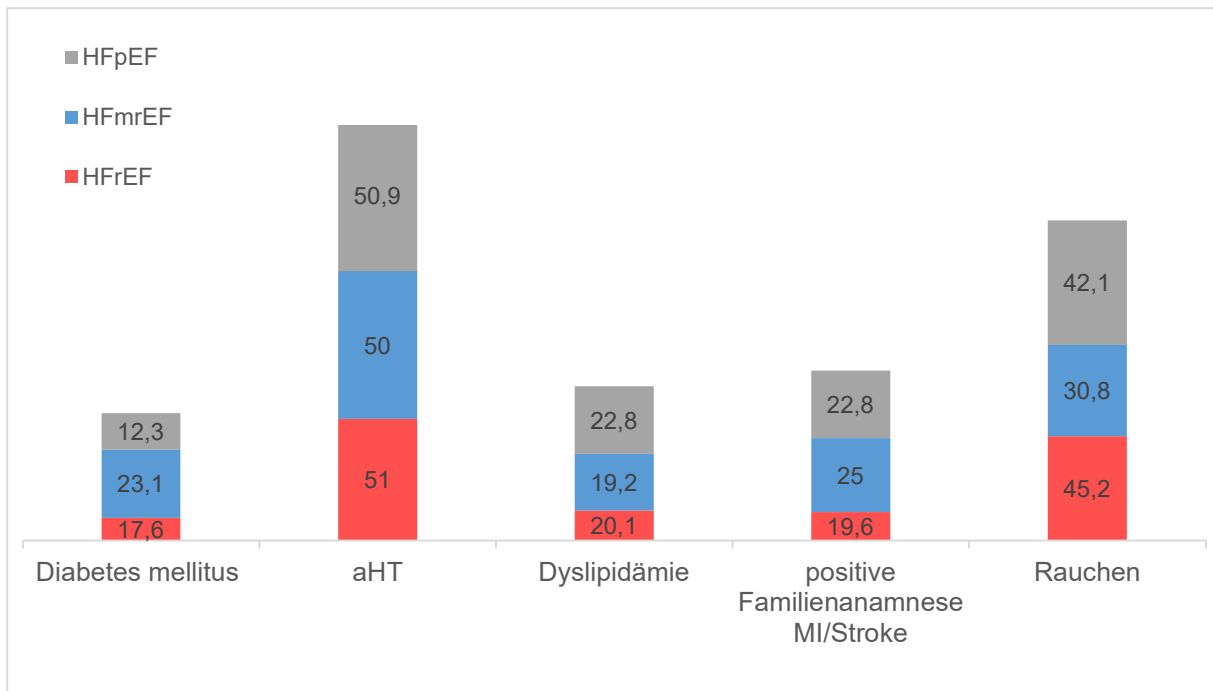


Abbildung 13: Stratifizierung der Risikofaktoren im Gesamtkollektiv nach Phänotypen der HI (Dargestellt sind Prozentangaben)

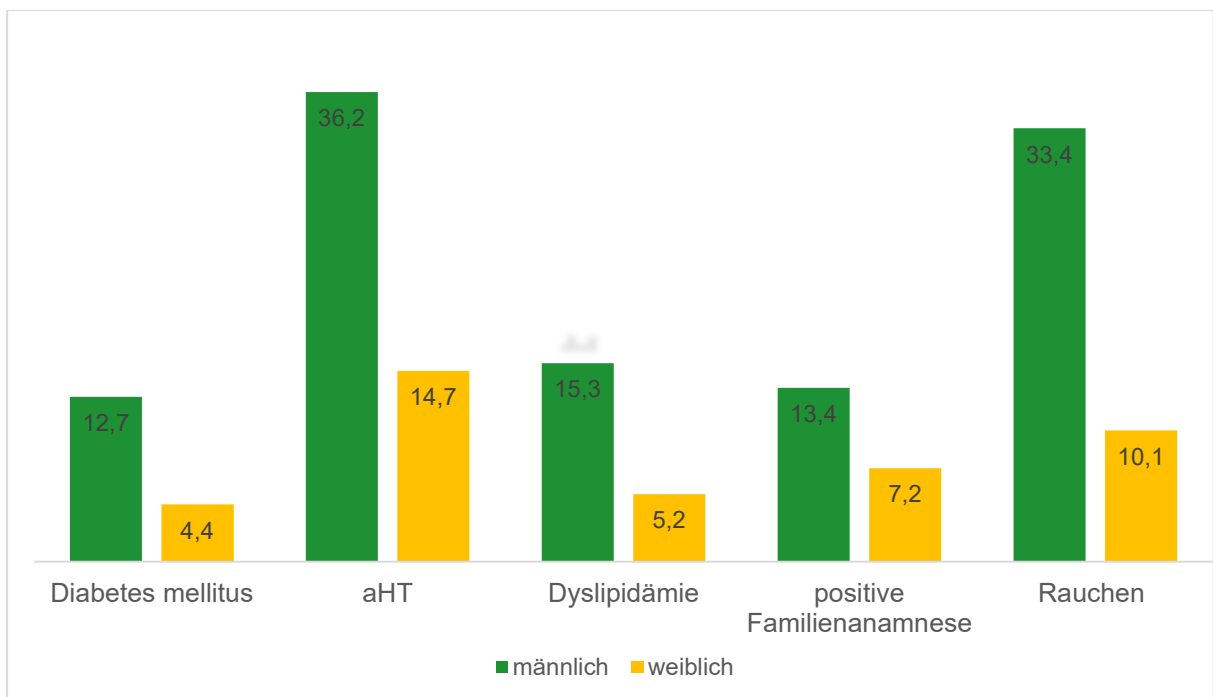


Abbildung 14: Stratifizierung der Risikofaktoren im Gesamtkollektiv nach Geschlecht (Dargestellt sind Prozentangaben)

4.1.3 Komorbiditäten

Wichtige Begleiterkrankungen hatten insgesamt 382 (58,32%) Patient*innen. Eine genaue Aufteilung wird durch **Abbildung 15** illustriert.

Chronische Niereninsuffizienz: Für die Feststellung einer chronischen Niereninsuffizienz (CNI) wurden, soweit vorhanden, das Kreatinin und die GFR ausgewertet sowie vorhandene Epikrisen genutzt, da laborchemische Daten alleine keine sichere Aussage über eine Chronizität leisten können. Mit 15,1% ist die CNI zusammen mit der KHK die am häufigsten vorkommende Begleiterkrankung im Gesamtkollektiv. Diese Prozentzahl wurde zum größten Teil aus Patient*innen mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion gebildet (HFrEF 10,5%). Vergleicht man die relative Häufigkeit der CNI innerhalb der Phänotypen, gab es in der HFpEF-Gruppe mit 22,8% den mit Abstand größten Anteil an Patient*innen mit einer CNI.

Koronare Herzkrankheit: Es wurden, wie bereits in Material und Methoden beschrieben, nur KHK-Patient*innen in die Analyse miteinbezogen, bei denen die KHK nicht ursächlich für die HI war. Insgesamt konnte bei 15,1% aller Patient*innen eine KHK detektiert werden. 11,1% davon waren Patient*innen die eine HFrEF hatten. Analysiert man die Untergruppen gab es, analog zur CNI in der HFpEF-Gruppe, den größten Anteil an KHK-Patient*innen (18,4%).

Vorhofflimmern: Ein Vorhofflimmern (VHF) fand sich bei 12,8% der Patient*innen. Auch hier kam die Prozentzahl maßgeblich durch HFrEF-Patient*innen zustande (10,8%). Vergleicht man die Untergruppen, konnten ca. doppelt so viele VHF-Patient*innen in der HFrEF-Gruppe wie im HFpEF-Kollektiv beobachtet werden (HFrEF 14,5%; HFpEF 7,1%). In der HFmrEF-Kohorte fand sich ein VHF bei 9,6%.

COPD: Etwa 7,8% der Patienten*innen wiesen eine begleitende, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) auf. Diese Prozentzahl wurde nahezu ausschließlich durch Menschen mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion gebildet (Anteil der HFrEF-Patient*innen mit COPD in der Gesamtgruppe n=655: 7,0%). Es wurden keine Patient*innen mit COPD in der HFmrEF-Gruppe identifiziert. Bei der Betrachtung der Untergruppen der Herzinsuffizienz zeigte sich bei den HFrEF-Patient*innen im Vergleich zur HFpEF-Gruppe eine um 5% höhere Prävalenz (HFrEF 9,4%; HFpEF 4,4%).

Apoplex: Bei 4,9% ließ sich in der Anamnese ein Schlaganfall erkennen. Davon waren ca. 3,4% HFrEF-Patient*innen. HFpEF- und HFmrEF-Patient*innen machten jeweils 0,8% aus. Strukturiert man die Häufigkeit eines Apoplex nach den unterschiedlichen Phänotypen der Herzinsuffizienz, konnte ca. eine 5% höhere Prävalenz auf Seiten der HFmrEF-Patient*innen gezeigt werden (HFmrEF 9,6%; HFrEF 4,5%; HFpEF 4,4%).

pAVK: Die pAVK war eine eher seltenere Komorbidität in der Patient*innengruppe (2,6%), wobei sich auch nur ein minimaler Unterschied von ca. 2% in der Gesamtgruppe zwischen den

Phänotypen zeigte (HF_rEF 2,3%; HF_mrEF 0,2%; HF_pEF 0,2%). Auch im Vergleich der Subklassifizierungen der Herzinsuffizienz waren keine großen Unterschiede in der Verteilung zu finden.

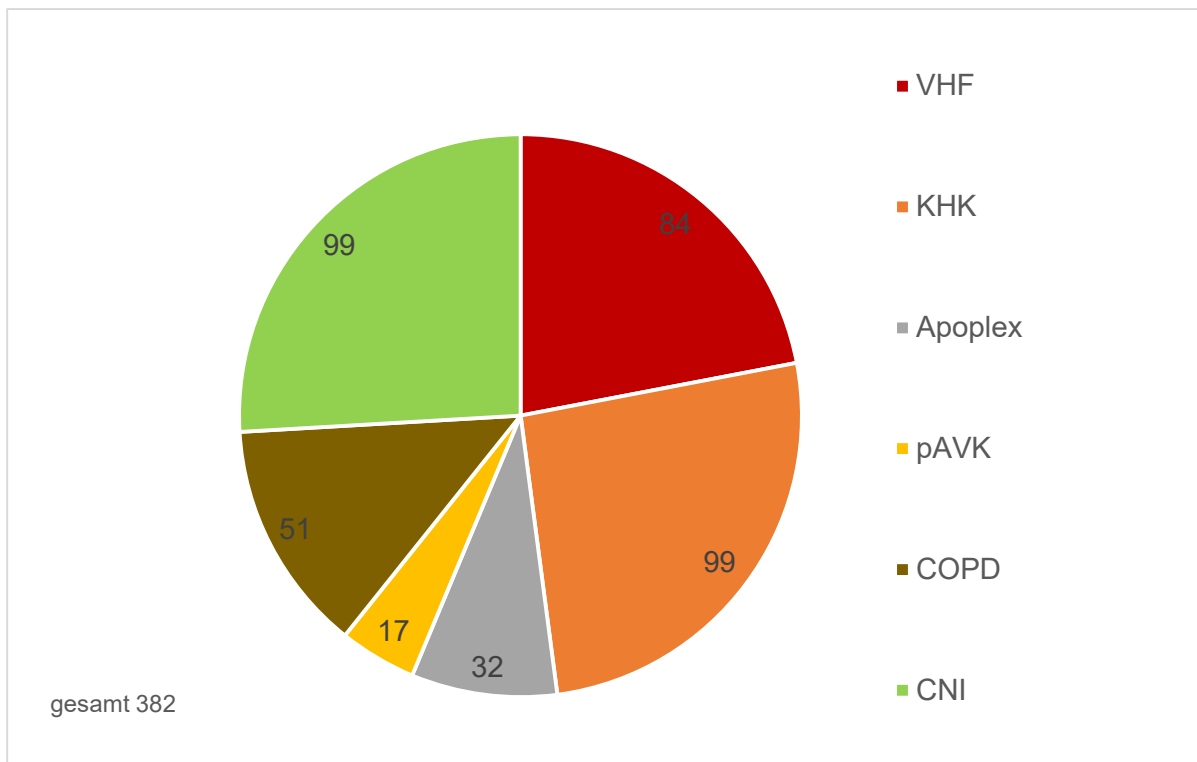


Abbildung 15: Verteilung der Patient*innen anhand der Komorbiditäten im Gesamtkollektiv (Dargestellt sind absolute Werte. Abkürzungen: VHF: Vorhofflimmern, KHK: koronare Herzkrankheit, pAVK: periphere Gefäßkrankheit, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CNI: chronische Niereninsuffizienz)

4.1.4 Echokardiographische und laborchemische Parameter

Unter der Betrachtung aller eingeschlossenen Patient*innen mit einer Herzinsuffizienz nicht ischämischer Genese konnte in der echokardiographischen Untersuchung eine Spanne der linksventrikulären Auswurffraktion von 10-76% identifiziert werden. Im Mittel hatten die Patient*innen eine Ejektionsfraktion von $34,1\% \pm 14,19\%$. Im Folgenden soll nur auf Ergebnisse der Gesamtgruppe sowie besondere Unterschiede im Vergleich der Subklassifizierungen eingegangen werden. Aus **Tabelle 6** können alle Durchschnittswerte der Biomarker und der linksventrikulären Funktion entnommen werden. Bei der Erhebung der Biomarker wurden jeweils die Werte vor der Biopsieentnahme verwendet. Aufgefallen war, dass in dem Gesamtkollektiv lediglich bei 507 Patient*innen ein BNP-Wert vorlag. Nur 13 Messungen gab es für das NTproBNP. Die durchschnittlichen CK-Werte der Phänotypen unterschieden sich signifikant voneinander. Es gab ebenfalls einen signifikanten Unterschied im Zusammenhang der BNP- und Troponinmessungen zwischen den drei Gruppen. Die Expression von BNP war

bei Patient*innen mit HFrEF am höchsten ($1042 \pm 730,3152,0$ vs. $507,8 \pm 801,7$ vs. $389,6 \pm 594,7$ pg/ml, P for difference $<0,001$), während die Expression von hochempfindlichem Troponin I bei Patient*innen mit HFmrEF deutlich höher war ($486,4 \pm 1377,1$ vs. $460,2 \pm 2018,4$ vs. $126 \pm 619,4$ pg/ml, P for difference: 0,009).

Tabelle 6: Zusammenfassung der laborchemischen und echokardiographischen Parametereauswertung

Biomarker/ ANOVA Sig. zwischen den Gruppen	Gruppen	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Std.- Fehler	Minimum	Maximum
CK (U/L) <0,001	HFrEF	480	117,8	113,7	5,2	7	1293
	HFmrEF	49	243,4	388,8	55,5	3,9	2396
	HFpEF	129	244,1	512	45,1	11	4739
	Gesamt	658	151,9	273,3	10,7	3,9	4739
Creatinin (mg/dl) 0,168	HFrEF	486	1,2	1,2	0,1	0,4	11,5
	HFmrEF	52	1,1	0,4	0,1	0,7	2,8
	HFpEF	129	1,4	1,5	0,1	0,5	13,9
	Gesamt	667	1,2	1,2	0,04	0,4	13,9
eGFR nach CKD-EPI (ml/min/1,73 qm) 0,898	HFrEF	339	70,5	23,7	1,3	5	137
	HFmrEF	38	68,9	23,4	3,8	12	115
	HFpEF	88	69,6	28	3	4	126
	Gesamt	465	70,2	24,5	1,1	4	137
NTproBNP (pg/ml) 0,199	HFrEF	9	5236,7	4727,8	1575,9	312	14628
	HFmrEF	2	396,5	273,7	193,5	203	590
	HFpEF	2	8614,5	1581,8	1118,5	7496	9733
	Gesamt	13	5011,7	4568,1	12667	203	14628
BNP (pg/ml) <0,001	HFrEF	372	1042	1730,3	89,6	9	19547
	HFmrEF	34	507,8	801,7	137,5	10	3009
	HFpEF	101	389,6	594,7	55,8	5	2924
	Gesamt	507	866,1	1542,5	68,5	5	19547
Troponin I (pg/ml) 0,009	HFrEF	437	126,0	619,4	29,6	1,4	10140
	HFmrEF	44	486,4	1377,1	207,6	1,4	8181
	HFpEF	120	460,2	2018,4	170,4	1,4	19638
	Gesamt	601	205,6	1059,4	43,2	1,4	19638
CRP (mg/l) 0,271	HFrEF	486	13,6	27,9	1,3	0,2	352
	HFmrEF	52	15,5	26,1	3,6	0,3	114
	HFpEF	129	18,1	31,1	2,7	0,4	205

	Gesamt	667	14,6	28,4	1,1	0,2	352
LVEF in % <0,001	HFrEF	491	26,9	8,5	0,4	10	40
	HFmrEF	52	44,9	1,6	0,2	41	49
	HFpEF	132	56,5	5,0	0,4	50	76
	Gesamt	674	34,1	14,2	0,6	10	76
LVEDP 0,117	HFrEF	253	19,6	9,7	0,6	-2	71
	HFmrEF	29	16,5	8,1	1,5	1	34
	HFpEF	50	19,0	9,1	1,4	0	53
	Gesamt	332	19,4	9,9	0,5	-2	71

Abkürzungen: Sig: Signifikanz, Std: Standard, CK: Kreatinkinase, eGFR: „estimated“ glomeruläre Filtrationsrate, CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDP: linksventrikulärer enddiastolische Druck.

4.1.5 Symptomatik im Rahmen der Hospitalisierung

Die **Abbildung 16** zeigt die häufigsten Symptome der Patient*innen. Die Verteilung der Symptome innerhalb der einzelnen HI-Phänotypen illustriert **Abbildung 17**. Etwa 25% aller Patient*innen zeigten Symptome einer Angina pectoris. Im HFpEF-Kollektiv hatte etwa ein Drittel der Patient*innen eine Angina pectoris, was die höchste relative Häufigkeit im Vergleich der Untergruppen für dieses Symptom darstellte. Bei 21,4% aller Patient*innen wurden Ödeme festgestellt, wobei innerhalb der HFrEF-Gruppe das Symptom mit 23,1% am häufigsten auftrat.

Die Häufigkeitsverteilung der NYHA-Grade im Gesamtkollektiv zeigt **Abbildung 19**. 378 (57,7%) Patient*innen befanden sich in der New York Heart Association (NYHA) Funktionsklasse I oder II und 277 (42,3%) Patient*innen in der NYHA-Funktionsklasse III oder IV. Die meisten Patient*innen hatten eine leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit und fielen somit in Grad II der NYHA-Klassifikation (34,2%). Die Häufigkeit der NYHA-Grade, stratifiziert nach den unterschiedlichen Phänotypen, zeigt die **Abbildung 18**. Es fiel auf, dass bei 44,2% der HFmrEF-Patient*innen ein NYHA-Grad I nachgewiesen werden konnte. Dieser Prozentsatz unterscheidet sich deutlich von der Gruppe der Patient*innen mit HFrEF, bei der nur 19,2% einen NYHA-Grad I aufwiesen. Im NYHA-Grad II und III gab es nur marginale Unterschiede zwischen den Phänotypen. Aufgefallen war ebenfalls die Tatsache, dass HFrEF-Patient*innen etwa 3,5-fach häufiger in der NYHA-Funktionsklasse IV vorstellig wurden (HFrEF: 14,5% vs. HFmrEF: 3,8% vs. HFpEF: 4,4%). Generell kann man sagen, dass Patient*innen mit HFrEF sich häufiger in der NYHA-Funktionsklasse III oder IV (47,1% vs. 25,0% vs. 29,8%) befanden.

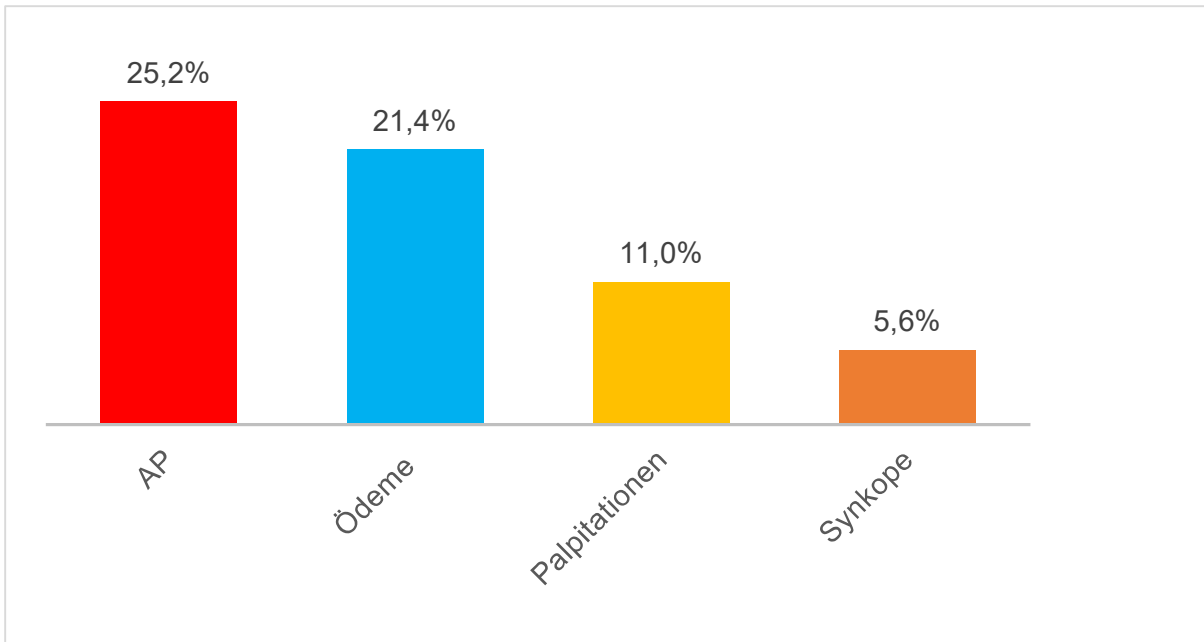


Abbildung 16: Häufigkeiten der Symptome und Zeichen bei Vorstellung

(Dargestellt sind Prozentangaben. Abkürzungen: AP: Angina pectoris)

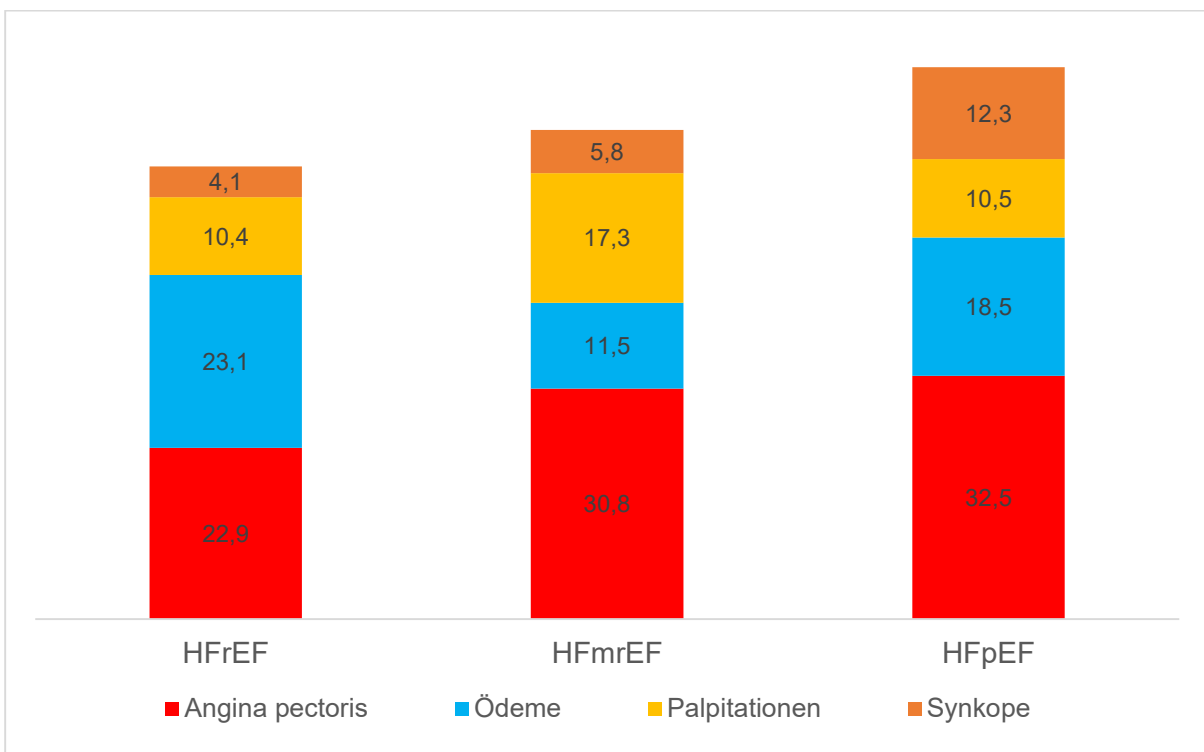


Abbildung 17: Häufigkeiten der Symptome stratifiziert nach HI-Phänotypen

(Dargestellt sind Prozentangaben)

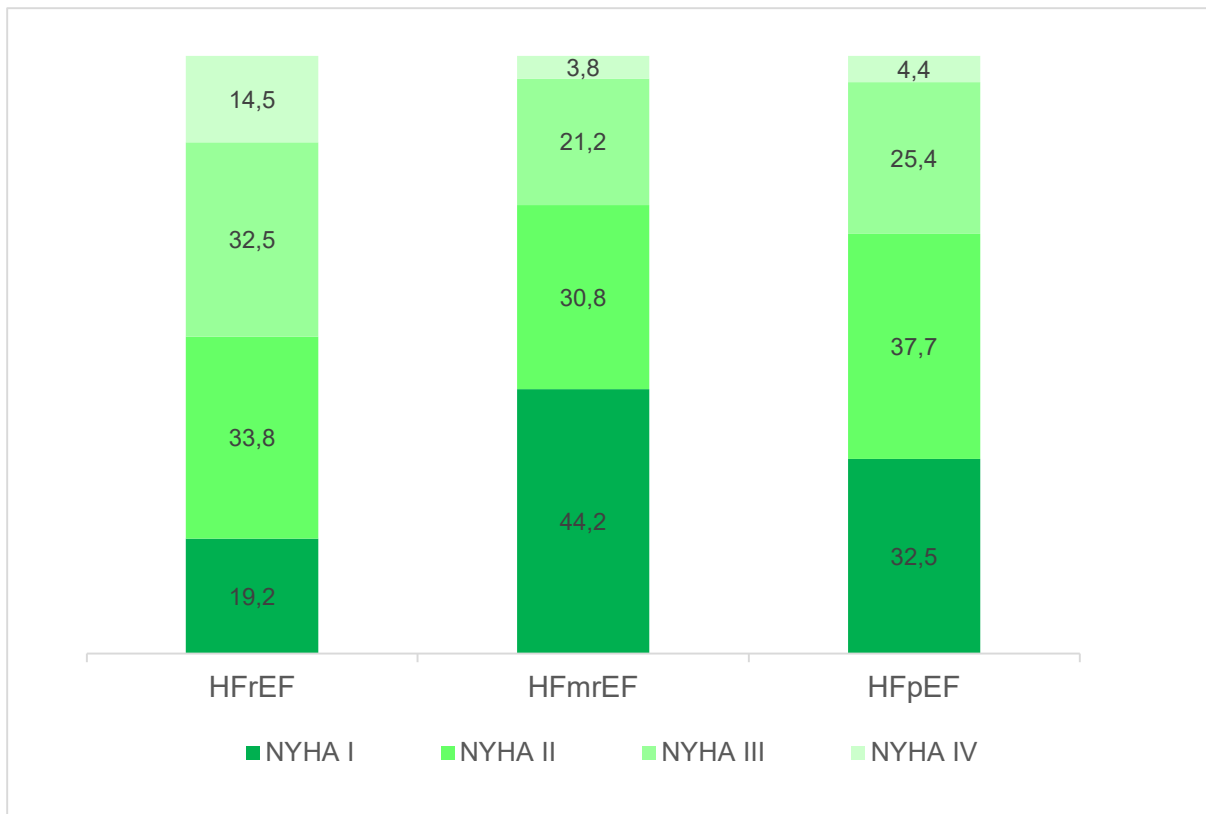


Abbildung 18: Häufigkeiten der NYHA-Grade stratifiziert nach den unterschiedlichen Phänotypen (Dargestellt sind Prozentangaben)

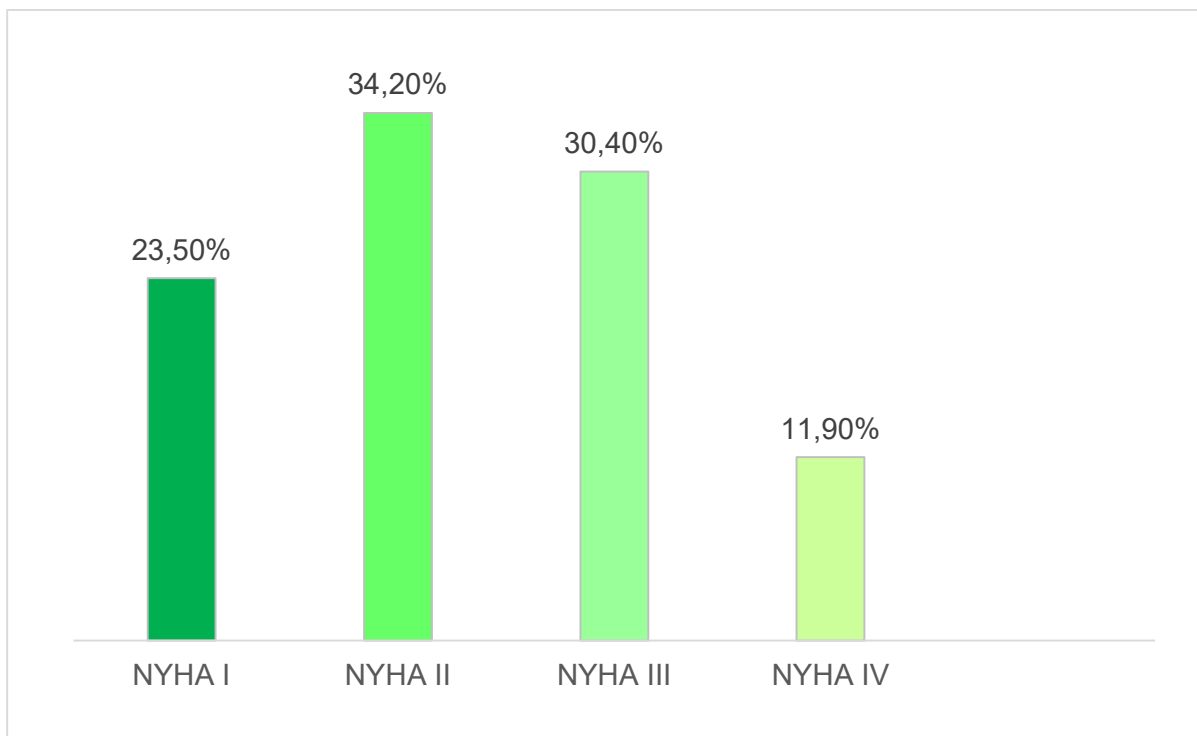


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der NYHA-Grade im Gesamtkollektiv (Dargestellt sind Prozentangaben)

4.1.6 Ergebnisse der Gewebsbiopsie

Ausgehend von den Ergebnissen der histologischen und immunhistochemischen Analysen der Endomyokardbiopsieproben einschließlich des Virusnachweises war die Virus-negative, inflammatorische Kardiomyopathie mit 218 Patient*innen (33,3%) der häufigste EMB-Befund in der vorliegenden Stichprobe. Entsprechend dem Phänotyp der HI zeigten Patient*innen mit Nachweis einer Virus-negativen Herzentzündung überwiegend eine HFrEF (77,5% aller Patient*innen mit virusnegativer Herzentzündung). **Abbildung 20 und 21** veranschaulichen ausgewählte, verifizierte Biopsiepräparate des IKDTs in Berlin mit unterschiedlicher Menge an CD3-positiven Zellen.

Bei 160 (24,4%) Patient*innen konnten nur unspezifische Befunde in der histologischen Analyse gefunden werden.

Dilatative Kardiomyopathien machten 11,9% aus. Eine Postmyokarditis wurde bei 9% der Proben diagnostiziert. Um zu entscheiden, ob es sich um eine viruspositive- oder negative-CMP handelte, wurde eine Virus-PCR-Diagnostik durchgeführt. So konnten insgesamt 59 Virus-assoziierte-Kardiomyopathien (9%) identifiziert werden, unter denen die meisten mit Erythroparvoviren/HHV vergesellschaftet waren (8,24%). Bei den Virus-positiven-CMP (Erythroparvovirus/Coxsachievirus) konnte bei 10 Biopsien eine Inflammation festgestellt werden (1,5% der Gesamtpopulation). Eine aktive Myokarditis sowie eine Riesenzellmyokarditis konnte nur bei ca. 1% gefunden werden. Patient*innen mit den o. g. Arten von entzündlichen Kardiomyopathien wiesen ebenfalls meist eine HFrEF auf. Die Amyloidose zeigte eine Prävalenz von 5,8%. **Abbildung 22** visualisiert einen mittels Kongorot gefärbten Amyloidbefund des IKDT. Ca. 2% hatten eine hypertrophe Kardiomyopathie. Sonstige Diagnosen machten 2,3% aus. Darunter fielen die kardiale Sarkoidose, „Cor hypertonicum“, toxische CMP und die arrhythmogene, rechtsventrikuläre CMP. Unter den toxischen Kardiomyopathien gab es zwei Amphetamin-, eine Alkohol- und eine Anabolika-assoziierte Schädigung. Eine Übersicht über die verschiedenen Ätiologien veranschaulicht die **Tabelle 7**.

Tabelle 7: Übersicht der Ätiologien der Herzinsuffizienz auf Grundlage der Biopsieergebnisse

Biopsiediagnose	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	Gesamt
Inflammatorische CMP/Virusnegativ	169	12	37	218
Nicht diagnostischer Biopsiebefund	119	14	27	160
DCM/IDCM	75	1	2	78
Z.n. Myokarditis	46	6	7	59
Erythroparvovirus ohne Inflammation	23	6	2	31
Erythroparvovirus/HHV Reaktivierung ohne Inflammation	9	3	2	14
Erythroparvovirus mit Inflammation	6	0	3	9
Amyloidose	13	6	19	38
HCM	6	1	8	15
Riesenzellmyokarditis	4	0	2	6
Aktive Myokarditis	5	0	2	7
Kardiale Sarkoidose	2	1	2	5
Coxsackievirus mit Inflammation	1	0	0	1
Coxsackievirus ohne Inflammation	3	1	0	4
Cor hypertonicum	3	0	1	4
Toxische Kardiomyopathie	4	0	0	4
Arrhythmogene, rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVD-IHC)	1	1	0	2
Gesamt	489	52	114	655

Abkürzungen: CMP: Kardiomyopathie, DCM: dilatative Kardiomyopathie, IDCM: idiopathische, dilatative Kardiomyopathie, Z.n. Myokarditis: Postmyokarditis HHV: humanes Herpes Virus, HCM: hypertrophe Kardiomyopathie, ARVD-IHC: Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie.

CD3Env (x200) -erhöht

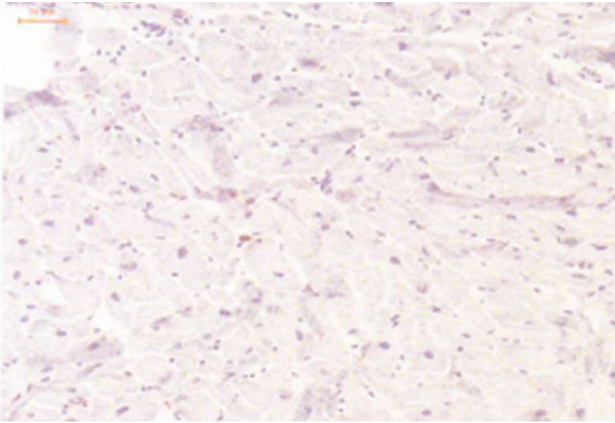


Abbildung 20: Präparat-Ausschnitt einer inflammatorischen CMP mit erhöhten CD3 positiven Zellen (Quelle: IKDT Berlin)

CD3Env (x200) -nicht erhöht

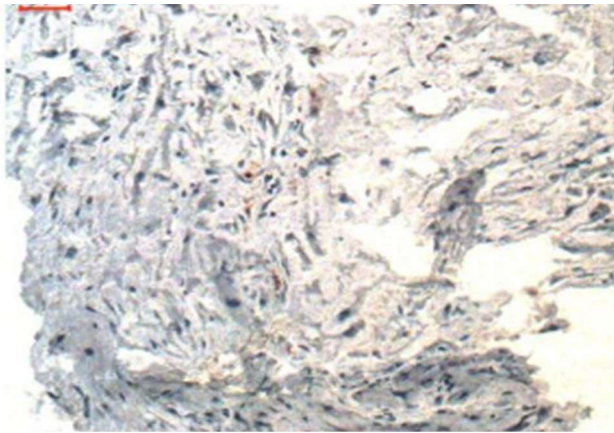


Abbildung 21: Präparat-Ausschnitt einer Amyloidose ohne erhöhte CD3 positive Zellen (Quelle: IKDT Berlin)

Kongo (Durchlicht)

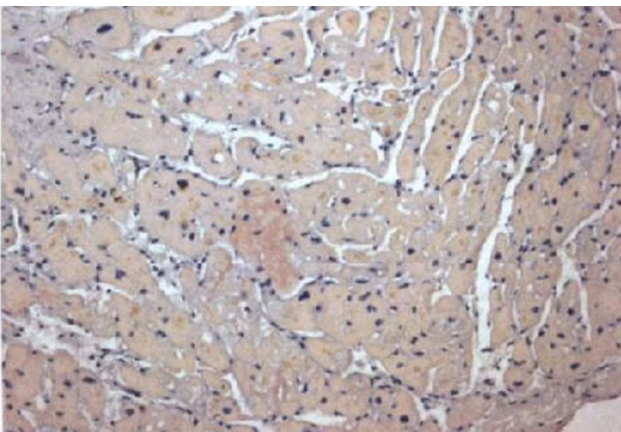


Abbildung 22: Präparat-Ausschnitt einer Amyloidose im Kongorot gefärbten Schnitt (Quelle: IKDT Berlin)

In 45,8% der Biopsien fand sich eine Inflammation - darunter sowohl Patient*innen mit virusnegativer als auch mit viruspositiver Herzentzündung, Amyloidose sowie Patient*innen mit histologischem Nachweis von (post-)myokarditisbedingten Veränderungen und Riesenzellmyokarditis.

4.2 Amyloidose Prävalenz stratifiziert nach den Herzinsuffizienz-Phänotypen

Im histologisch aufbereiteten Kollektiv wurden insgesamt 38 Fälle von Amyloidosen identifiziert, was einer Prävalenz von 5,8% entspricht. Die **Abbildung 23** unterteilt die Verteilung in absoluten Zahlen. Im HFpEF-Kollektiv war der Anteil an Amyloidosen mit 16,67% am größten. Bei den Patient*innen mit HFmrEF lag er bei 11,54%, während unter den HFrEF-Patient*innen 2,66% von einer Amyloidose betroffen waren .

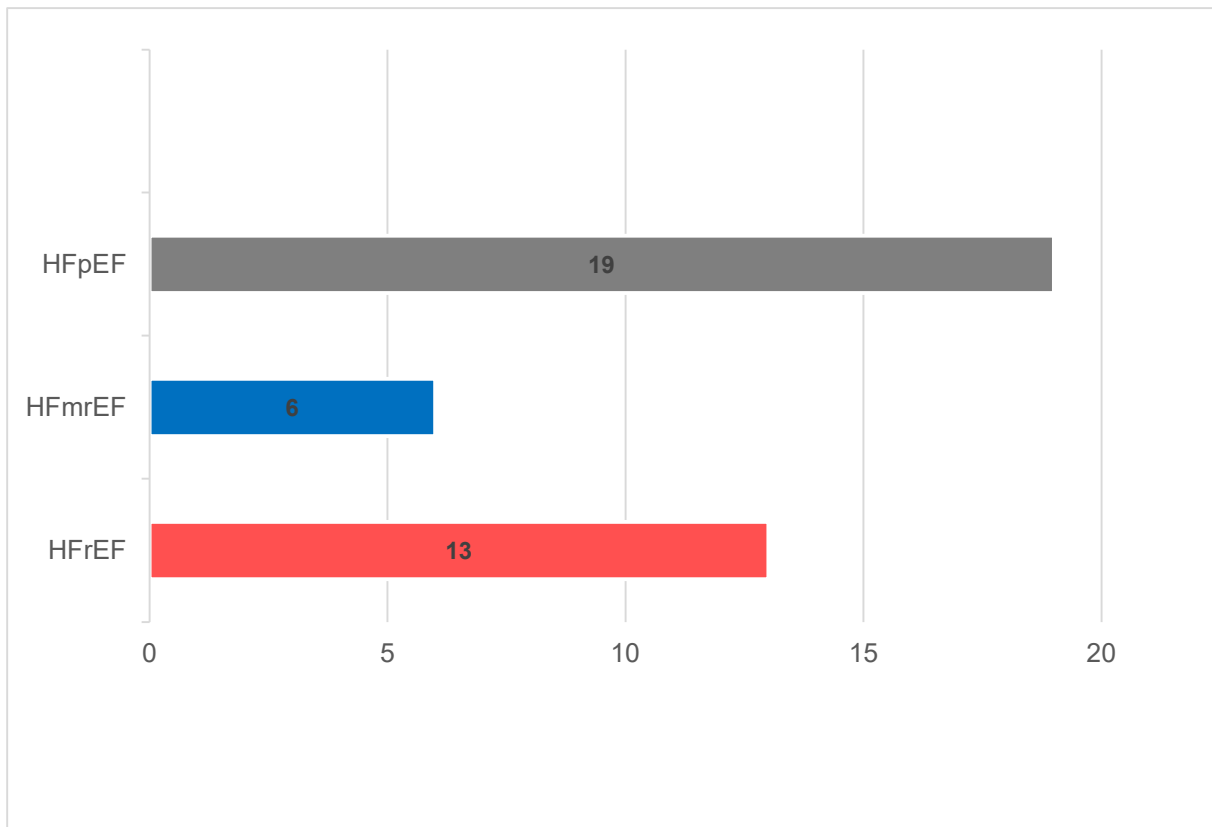


Abbildung 23: Anteil der Amyloidose stratifiziert nach den Herzinsuffizienz-Phänotypen (Dargestellt sind absolute Zahlen)

4.3 Amyloidsubtypisierung

Im Institut für Kardiale Diagnostik und Therapie in Berlin wurde der Befund der Amyloidose mit ihren typischen Proteinablagerungen (und Charakteristika wie die spezifische Kongorotbindung, grüne Doppelbrechung im polarisierten Licht und die sehr sensitive orange-rote Fluoreszenz bei Blauanregung) erhoben oder bestätigt. Durch die Gewebebiopsie konnte ebenfalls eine Subtypisierung des Amyloids erfolgen. Mit Hilfe von Amyloid-Klassenspezifischen Antikörpern wurde die Form der Amyloidose identifiziert. Die **Abbildungen 24-26** repräsentieren eine solche Amyloid Subtypisierung. Unter den 38 (5,8%) Amyloidosen konnten 23 (3,5%) ATTR- und 15 (2,3%) AL- Amyloidose identifiziert werden.

Anti-ATTR



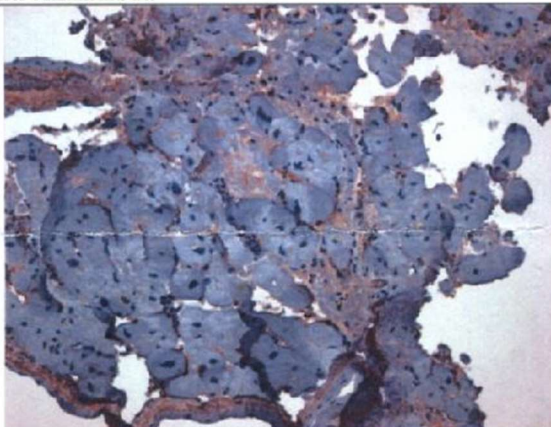
Abbildung 24: Repräsentation Anti-ATTR

Anti-AA



Abbildung 25: Repräsentation Anti-AA

Anti-ALLambda



Anti-ALKappa

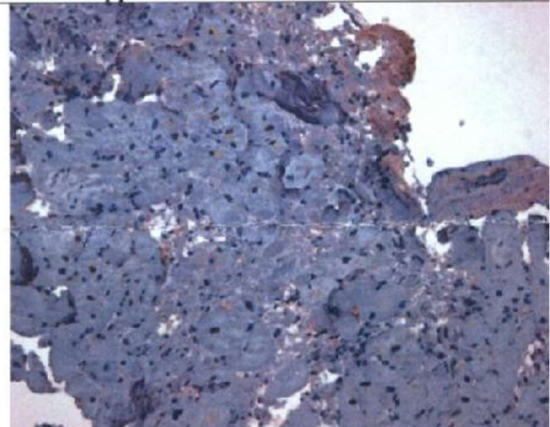


Abbildung 26: Repräsentation Anti-AL Lambda/Kappa

4.4 Genotypisierungsanalyse

Insgesamt wurden 107 Patient*innen (16,3%) genotypisiert.

4.4.1 Genotypisierung stratifiziert nach den Herzinsuffizienz-Phänotypen

Am häufigsten wurden Patient*innen mit einer reduzierten Ejektionsfraktion einer Mutationsanalyse unterzogen (11,5%). Bei den HFmrEF-Patient*innen wurde mit einem Anteil von 1,5% am wenigsten genotypisiert. **Tabelle 8** zeigt die genaue Verteilung.

Tabelle 8: Genotypisierung im Herzinsuffizienz-Kollektiv

Genotypisierung	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	Gesamt
nein	414	42	92	548
ja	75	10	22	107
Gesamt	489	52	114	655

Es konnten 26 Mutationen in der HFrEF-Kohorte, 11 Veränderungen im Erbgut der HFpEF-Gruppe und 3 Genvariationen im HFmrEF-Kollektiv gefunden werden. Berechnet man die relative Häufigkeit, gab es bei den Patient*innen mit erhaltener Ejektionsfraktion mit 9,6% am häufigsten Veränderungen im Erbgut. Es wurden verschiedene Hochrisikomutationen entdeckt. Darunter war die TTN-Mutation die Häufigste. **Tabelle 9** listet die verschiedenen Resultate der Genotypisierung auf.

Tabelle 9: Ermittelte Mutationen in den Herzinsuffizienz-Phänotypen

Mutation	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	Gesamt
VUS	1	1	1	3
JPH2	0	0	1	1
JUP	1	0	0	1
CSRP3	0	0	1	1
LAMA4	1	0	0	1
pVal142Ile	1	0	0	1
FLNC	1	0	1	2
BAG3	1	0	0	1
SCN5A	0	0	1	1
pIle127Val	0	1	0	1
OBSL-1	0	0	1	1
pIle18Leu	0	0	1	1
Val30Met	0	0	3	3
MYH7	2	0	0	2
SCN10A	1	0	0	1
LMNA	5	0	0	5
MYPN	1	0	0	1
MYOM1	1	0	0	1
TTN	6	1	0	7
MYBPC3	4	0	1	5

4.4.2 Genotypisierung stratifiziert nach histologisch gesicherten Ätiologien der Herzinsuffizienz

Tabelle 10 verdeutlicht, welche Ätiologien der Herzinsuffizienz abhängig vom Biopsiebefund genotypisiert wurden. Neben Patient*innen mit histologisch nachgewiesener Transthyretin-Amyloidose wurde bei weiteren 84 Patient*innen, bei denen nach eingehender Beratung eine genetische Ursache vermutet wurde, eine Genotypisierung durchgeführt. Insgesamt wurden also 107 Biopsien genotypisiert. Histologisch unspezifische Befunde wurden mit 26 Analysen am häufigsten auf Unterschiede in genetischer Zusammensetzung untersucht, gefolgt von 24 Genotypisierungen bei den inflammatorischen, Virus-negativen-CMP und 23 Untersuchungen bei den Amyloidosen. Auch die DCM wurden mit 20 Genotypisierungen relativ häufig analysiert.

Tabelle 10: Anzahl der Biopsien mit Genotypisierung

Biopsiediagnose	Genotypisierung		
	nein	ja	gesamt
Z.n. Myokarditis	56	3	59
Inflammatorische CMP/Virusnegativ	194	24	218
Erythroparvovirus	52	2	54
Cor hypertensivum	4	0	4
Coxsackie-Virus	5	0	5
Amyloidose	15	23	38
Riesenzellmyokarditis	6	0	6
Kardiale Sarkoidose	5	0	5
Aktive Myokarditis	7	0	7
Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVD-IHC)	1	1	2
DCM/IDCM	58	20	78
Toxische Kardiomyopathie	2	2	4
HCM	9	6	15
nicht diagnostischer Biopsiefund	134	26	160
Gesamt	548	107	655

Abkürzungen: CMP: Kardiomyopathie, DCM: dilatative Kardiomyopathie, IDCM: idiopathische Kardiomyopathie, HCM: hypertrophe Kardiomyopathie

Um zu untersuchen, welche Mutation bei welcher Genese der Herzinsuffizienz vorlag, wurden die histologisch gesicherten Biopsiediagnosen auf Unterschiede in genetischer Zusammensetzung analysiert. Die Ergebnisse werden in **Tabelle 11** veranschaulicht. Dabei zeigten sich in den histologisch nicht diagnostizierbaren Befunden mit 12 Mutationen die meisten Veränderungen, gefolgt von der inflammatorischen, Virus-negativen-CMP und DCM mit 7 Änderungen in der DNA. Auch bei den Amyloidose-Patient*innen konnten 6 Mutationen gefunden werden. Die MYBPC3-Mutation war die häufigste Veränderung bei den nicht diagnostischen Biopsiefunden. LMNA- und TTN-Mutationen gab es am meisten bei den inflammatorischen, Virus-negativen-CMP. Bei den Amyloidose-Patient*innen war die Val30Met-Mutation am meisten vertreten. Insgesamt war die TTN-Veränderung die Häufigste, gefolgt von der LMNA- und MYBPC3-Mutation.

Tabelle 11: Ermittelte Mutationen in den Biopsieproben Teil 1

	VUS	JPH2	JUP	CSRP3	LAMA4	pVal142Ile	FLNC	BAG3	SCN5A	pIle127Val
Z.n. Myokarditis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatorische CMP_Virusnegativ	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Erythroparvovirus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cor hypertensivum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Coxsackievirus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amyloidose	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Riesenzellmyokarditis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kardiale Sarkoidose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aktive Myokarditis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ARVD-ICH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DCM/IDCM	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Toxische Kardiomyopathie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HCM	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Nicht diagnostischer Biopsiebefund	2	1	0	0	0	0	1	0	1	0
Gesamt	3	1	1	1	1	1	2	1	1	1

Abkürzungen: CMP: Kardiomyopathie, DCM: dilatative Kardiomyopathie, IDCM: idiopathische Kardiomyopathie, HCM: hypertrophe Kardiomyopathie, ARVD-ICH: Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

Tabelle 12: Ermittelte Mutationen in den Biopsieproben Teil 2

	OBSL-1	pIle18Leu	Val30Met	MYH7	SCN10A	LMNA	MYPN	MYOM1	TTN	MYBPC3
Z.n. Myokarditis	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Inflammatorische CMP_Virusnegativ	1	0	0	0	0	2	0	1	2	0
Erythroparvovirus	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Cor hypertensivum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Coxsackievirus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amyloidose	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0
Riesenzellmyokarditis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kardiale Sarkoidose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aktive Myokarditis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ARVD-ICH	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
DCM/IDCM	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
Toxische Kardiomyopathie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nicht diagnostischer Biopsiebefund	0	0	0	2	0	0	0	0	1	4
Gesamt	1	1	3	2	1	5	1	1	7	5

Abkürzungen: CMP: Kardiomyopathie, DCM: dilatative Kardiomyopathie, IDCM: idiopathische Kardiomyopathie, HCM: hypertrophe Kardiomyopathie, ARVD-ICH: Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

4.4.3 Genotypisierung stratifiziert nach Amyloidose Subtypen

Da die erfolgte immunhistologische Untersuchung des Amyloids das Vorliegen einer hereditären Genese nicht bestätigen kann, wurde für die Identifikation einer solchen Form ebenfalls eine molekularbiologische Untersuchung durchgeführt. Bei den im Vorfeld typisierten ATTR-Amyloidvorläuferproteinen konnten im histologisch aufbereiteten Kollektiv durch genetische Testung 6 hereditäre und 17 Wildtyp Formen bestätigt werden. **Abbildung 27** repräsentiert die Verteilung der Amyloidosen.

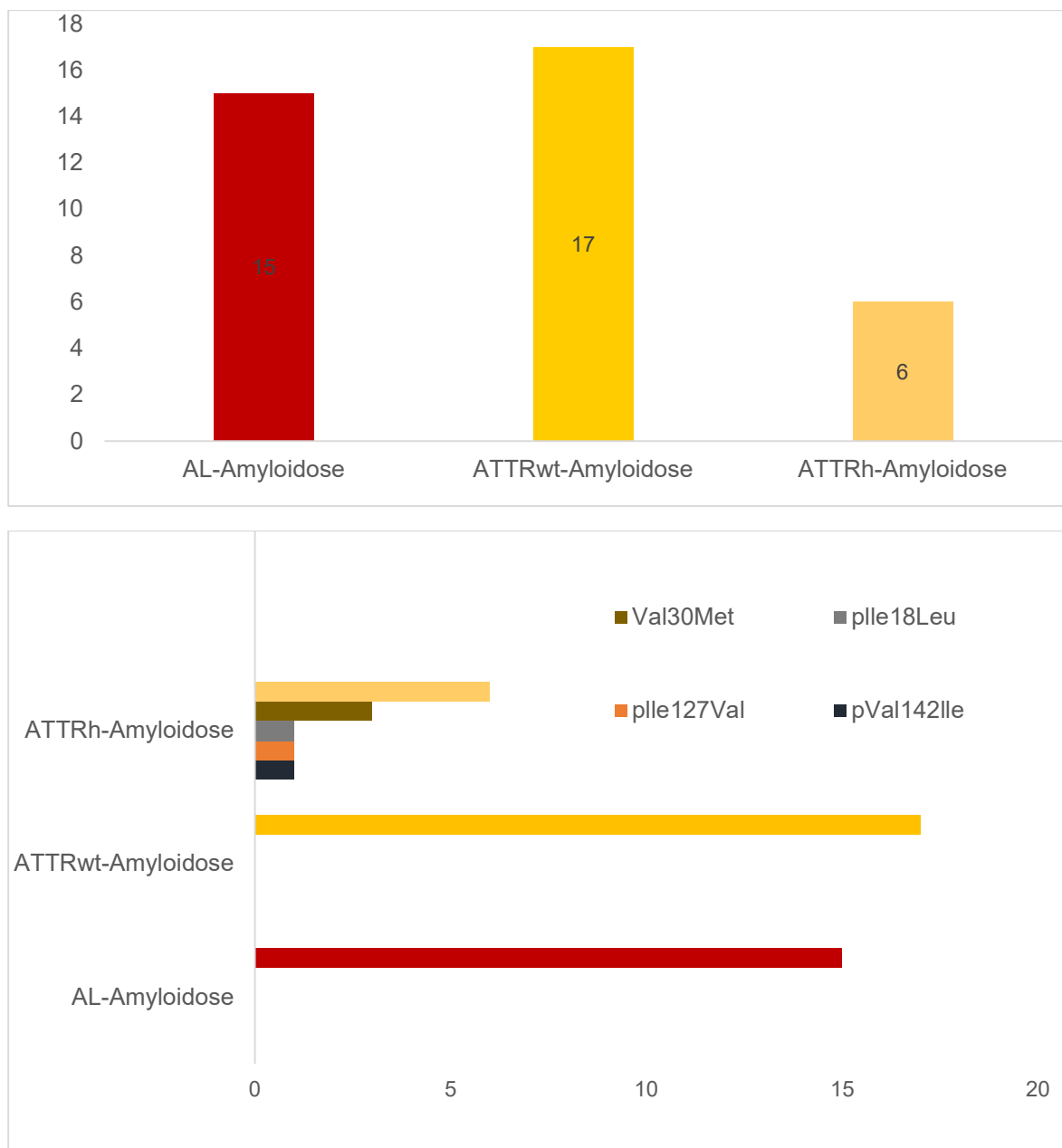


Abbildung 27: Amyloidose Subtypen (Dargestellt sind absolute Zahlen.)

4.5 Vergleich der Amyloidose mit dem restlichen Kollektiv der Herzinsuffizienz

Tabelle 13 stellt die genaue Charakteristik der Amyloidose-Patient*innen dar. **Tabelle 14** und **Abbildung 28** visualisieren die Multimorbidität des Amyloidose-Kollektives im Vergleich zum restlichen HI-Kollektiv. Im Folgenden wurde nur auf signifikante Unterschiede aus **Tabelle 14** und **Abbildung 28** eingegangen. Dabei zeigte sich, dass Patient*innen mit CA im Vergleich zu Patient*innen ohne CA älter waren ($68,9 \pm 11,19$ vs. $54,13 \pm 14,2$; $p < 0,001$). Diese hatten eine höhere Prävalenz von CNI ($44,74\%$ vs. $13,72\%$; $p < 0,001$), mehr koronare Herzerkrankungen ($39,47\%$ vs. $14,03\%$; $p < 0,001$) sowie mehr Schlaganfälle ($13,16\%$ vs. $4,47\%$; $p = 0,023$). Echokardiologisch zeigte sich, dass das interventrikuläre Septum in der Enddiastole bei Amyloidose-Patient*innen signifikant dicker war ($1,73 \pm 0,48$ vs. $1,24 \pm 0,71$; $p = 0,002$). Allerdings wies das Amyloidose-Kollektiv eine bessere linksventrikuläre Fraktion auf ($48,08\% \pm 10,69$ vs. $32,61\% \pm 13,62$; $p < 0,001$) und hatte signifikant weniger Nikotinabhängige im Kollektiv ($26,31\%$ vs. $44,49\%$; $p < 0,015$).

Tabelle 13: Baseline-Daten der Amyloidose Patient*innen

Charakteristika	Gesamt N=38	AL-Amy N=15	ATTRh N=6	ATTRwt N=17
Alter (Jahre)	68,9 ($\pm 11,19$)	64,8 ($\pm 6,94$)	55,2 ($\pm 13,60$)	76,9 ($\pm 6,65$)
Geschlecht (Frauen) - % (n)	18,42% (7)	40,0% (6)	16,67% (1)	0% (0)
BMI	26,56 ($\pm 4,95$)	27,0 ($\pm 6,0$)	25,4 ($\pm 4,28$)	26,5 ($\pm 4,52$)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Diabetes - % (n)	28,95% (11)	13,33% (2)	16,67% (1)	47,06% (8)
Arterielle Hypertonie - % (n)	63,16% (24)	33,33% (5)	66,7% (4)	88,24% (15)
Dyslipidämie - % (n)	26,32% (10)	33,33% (5)	16,67% (1)	23,53% (4)
Positive Familienanamnese für Myokardinfarkt/Stroke - % (n)	10,53% (4)	26,67% (4)	0% (0)	0% (0)
Rauchen - % (n)	26,32% (10)	53,33% (8)	0% (0)	11,76% (2)
Komorbiditäten				
Apoplex - % (n)	13,16% (5)	20% (3)	0% (0)	11,76% (2)
pavk - % (n)	2,63% (1)	0% (0)	0% (0)	5,88% (1)
COPD - % (n)	13,16% (5)	13,33% (2)	0% (0)	17,65% (3)
CNI - % (n)	44,74% (17)	26,67% (4)	16,67% (1)	70,59% (12)
Karpaltunnelsyndrom - % (n)	2,63% (1)	0% (0)	0% (0)	5,88% (1)
Multiples Myelom - % (n)	26,32% (10)	60% (9)	0% (0)	5,88% (1)
MGUS - % (n)	7,89% (3)	6,67% (1)	0% (0)	11,76% (2)

Ergebnisse

Polyneuropathie - % (n)	10,53% (4)	0% (0)	50% (3)	5,88% (1)
Linksventrikuläre Struktur/Funktion				
LVEF (%)	48,1% ($\pm 10,69$)	52,1% ($\pm 9,27$)	49% ($\pm 10,58$)	45% ($\pm 11,19$)
LVEDP (mmHg)	21 ($\pm 7,34$)	19,3 ($\pm 7,04$)	17,5 ($\pm 6,36$)	23 ($\pm 5,72$)
Troponin I (pg/ml)]	286,6 ($\pm 491,92$)	406,3 ($\pm 407,41$)	53 ($\pm 53,51$)	274,2 ($\pm 626,47$)
BNP (pg/ml)	663,3 ($\pm 678,69$)	760,57 ($\pm 633,62$)	171,2 ($\pm 165,0$)	769,6 (785,17)
Zeichen/Symptome bei der Vorstellung				
NYHA I - % (n)	7,89% (3)	0% (0)	33,33% (2)	5,88% (1)
NYHA II - % (n)	42,11% (16)	40% (6)	50% (3)	41,18% (7)
NYHA III - % (n)	42,11% (16)	46,67% (7)	16,67% (1)	47,06% (8)
NYHA IV - % (n)	7,89% (3)	13,33% (2)	0% (0)	5,88% (1)
Angina pectoris - % (n)	13,15% (5)	13,33% (2)	0% (0)	17,65% (3)
Ödeme - % (n)	28,94% (11)	40% (6)	16,67% (1)	23,53% (4)

Abkürzungen: Amy: Amyloidose, BMI: Body Mass Index, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CNV: chronische Niereninsuffizienz, MGUS: monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDP: linksventrikulärer enddiastolischer Druck, NYHA: New York Heart Association.

Tabelle 14: Vergleich der Baseline-Daten zwischen Amyloidose Patient*innen und dem restlichen Herzinsuffizienz-Kollektiv

Charakteristika	Amyloidose N = 38	keine Amyloidose N = 627	p-Wert
Alter (Jahre)	68,9 ($\pm 11,19$)	54,13 ($\pm 14,2$)	<0,001
Geschlecht (Frauen) - % (n)	18,42% (7)	29,82% (187)	0,096
BMI	26,56 ($\pm 4,95$)	27,79 ($\pm 6,05$)	0,215
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Diabetes - % (n)	28,95% (11)	16,75% (105)	0,082
Arterielle Hypertonie - % (n)	63,16% (24)	50,72% (318)	0,255
Dyslipidämie - % (n)	26,31% (10)	20,1% (126)	0,462
Positive Familienanamnese für Myokardinfarkt/Stroke - % (n)	10,53% (4)	21,21% (133)	0,10
Rauchen - % (n)	26,31% (10)	44,49% (279)	0,015
Komorbiditäten			
KHK - % (n)	39,47% (15)	14,03% (8)	<0,001
Apoplex - % (n)	13,16% (5)	4,47% (28)	0,023
pAVK - % (n)	2,63% (1)	2,87% (18)	0,891
COPD - % (n)	13,16% (5)	8,13% (51)	0,334
CNV - % (n)	44,74% (17)	13,72% (86)	<0,001
Linksventrikuläre Struktur/Funktion			
LVEF (%)	48,10% ($\pm 10,69$)	32,61% ($\pm 13,62$)	<0,001

Ergebnisse

LVEDP (mmHg)	21 ($\pm 7,34$)	19,06 ($\pm 9,6$)	0,426
IVSED (cm)	1,73 ($\pm 0,48$)	1,24 ($\pm 0,71$)	0,002
Troponin I (pg/ml)	286,61 ($\pm 491,92$)	205,57 ($\pm 1096,63$)	0,647
BNP (pg/ml)	663,34 ($\pm 678,69$)	907,4 ($\pm 1602,32$)	0,352

Zeichen/Symptome bei der Vorstellung

NYHA I/II- % (n)	50% (19)	58,21% (365)	0,264
NYHA III/IV - % (n)	50% (19)	41,79% (262)	0,264
Angina pectoris - % (n)	13,16% (5)	25,7% (161)	0,06
Ödeme - % (n)	28,95% (11)	20,89% (131)	0,331

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index, KHK: koronare Herzkrankheit: kein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und keine relevante Koronarstenose, die eine Revaskularisierung erforderte und durch eine invasive Koronarangiographie nachgewiesen wurde, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CNV: chronische Niereninsuffizienz, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDP: linksventrikulärer enddiastolischer Druck, IVSED: Interventrikuläre Septale Wanddicke in der Enddiastole BNP: natriuretisches Hirnpeptid, NYHA: New York Heart Association.

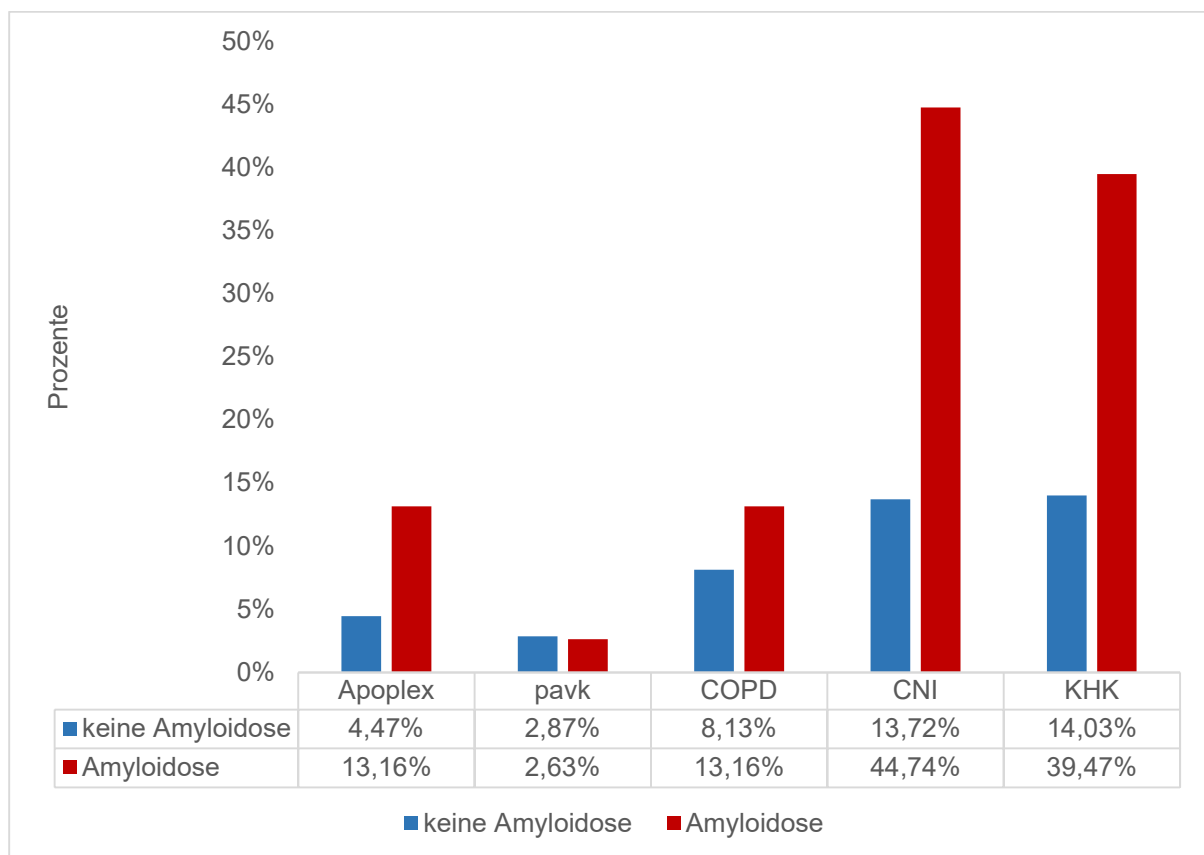


Abbildung 28: Multimorbidität im Vergleich zwischen Amyloidose-Kohorte und restlichem HI-Kollektiv (Dargestellt sind Prozentangaben)

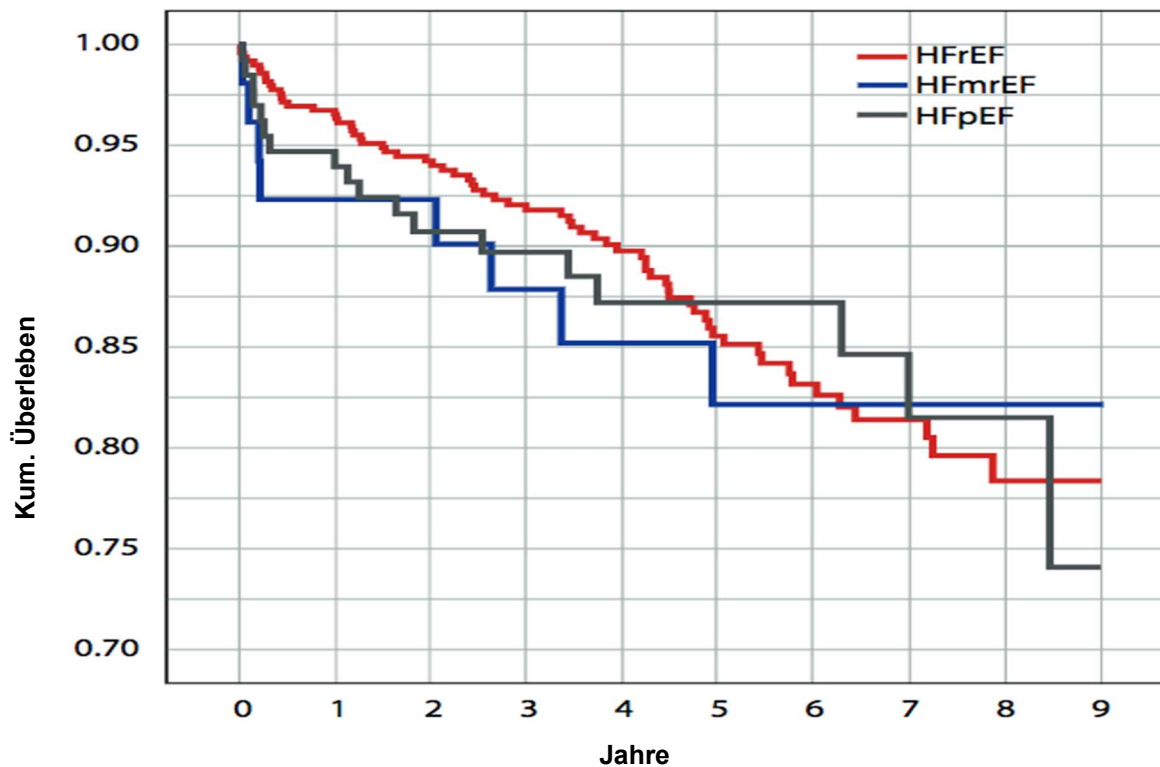
4.6 Überlebensanalyse

Durch die Nachfrage beim statistischen Landesamt Rheinland-Pfalz konnten Mortalitätsabfragen durchgeführt werden. Diese wurden im Folgenden analysiert. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von $4,6 \pm 2,43$ Jahren wurden 94 Todesfälle gezählt (69 Patient*innen starben während des Krankenhausaufenthalts und 25 zu Hause). Daraus lässt sich schließen, dass 14,35% des Gesamtkollektivs verstarben. In Bezug auf den Schweregrad der HI war die Gesamtmortalität bei Patient*innen mit NYHA-Funktionsklasse III oder IV signifikant höher als bei Patient*innen mit NYHA-Funktionsklasse I oder II. Das zeigt eine Hazard Ratio von 2,18 (Hazard Ratio (HR) pro Einheit Anstieg (ui), 2,18, 95% KI, 1,41-3,37).

4.6.1 Überlebensanalyse stratifiziert nach Herzinsuffizienz-Phänotypen

Der Log-Rank-Test ergab keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen den unterschiedlichen Herzinsuffizienz-Phänotypen. Die mittlere Überlebenszeit für das gesamte Herzinsuffizienz-Kollektiv war 10,5 Jahre (95% KI, 10,1-10,8). Die **Abbildung 29** zeigt die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve.

Stratifiziert nach den Herzinsuffizienz-Phänotypen konnten 68 Todesfälle im HFrEF-, 8 Sterbefälle im HFmrEF- sowie 18 Todesfälle im HFpEF-Kollektiv beobachtet werden. Dies entsprach einer Sterblichkeitsrate von 3,3% bzw. 11,6% im HFrEF-Kollektiv und 7,7% bzw. 15,4% für Patient*innen mit HFmrEF nach 1 bzw. 5 Jahren. In der HFpEF-Kohorte betrug sie 5,3% bzw. 11,4% nach 1 bzw. 5 Jahren. Die entsprechenden annualisierten Ereignisraten betragen 16 Ereignisse/1 Jahr und 57 Ereignisse/5 Jahre für Patient*innen mit HFrEF, 4 Ereignisse/1 Jahr und 8 Ereignisse/5 Jahre für Patient*innen mit HFmrEF und 6 Ereignisse/1 Jahr und 13 Ereignisse/5 Jahre für Patient*innen mit HFpEF.



Anzahl Patient*innen unter Risiko:

HFfrEF	489	473	408	360	289	218	153	105	53	9
HFmrEF	52	48	43	39	30	26	22	14	6	2
HFpEF	114	107	87	69	56	46	33	22	11	2

Abbildung 29: Überlebenswahrscheinlichkeiten der unterschiedlichen Herzinsuffizienz-Phänotypen

4.6.2 Überlebensanalyse stratifiziert nach inflammatorischer Kardiomyopathie und anderen Ätiologien der Herzinsuffizienz

Bedingt durch die Tatsache, dass bei 45,8% der in dieser Studie untersuchten Patient*innen eine Inflammation festgestellt wurde, stellte sich die Frage, ob der Nachweis einer Herzentzündung in der EMB mit der Gesamtmortalität assoziiert war. Die mittlere Überlebenszeit für eine inflammatorische Genese war 8 Jahre (95% KI, 7,6-8,4). Im Überlebensvergleich zwischen inflammatorischer Genese und Herzinsuffizienz anderer Ätiologie wies der Log-Rank-Test keinen signifikanten Unterschied im Überleben auf. Es konnte daher gezeigt werden, dass trotz der hohen Prävalenz einer Inflammation, sich die Sterblichkeit in dieser Studie durch eine kardiale Entzündung nicht vorhersagen ließ. Eine Cox-Regressionsanalyse wurde hier nicht ausgeführt, da keine Voraussetzung für das Vorhandensein proportionaler Hazards gegeben war. Die Kaplan-Meier-Kurve wird in **Abbildung 30** dargestellt.

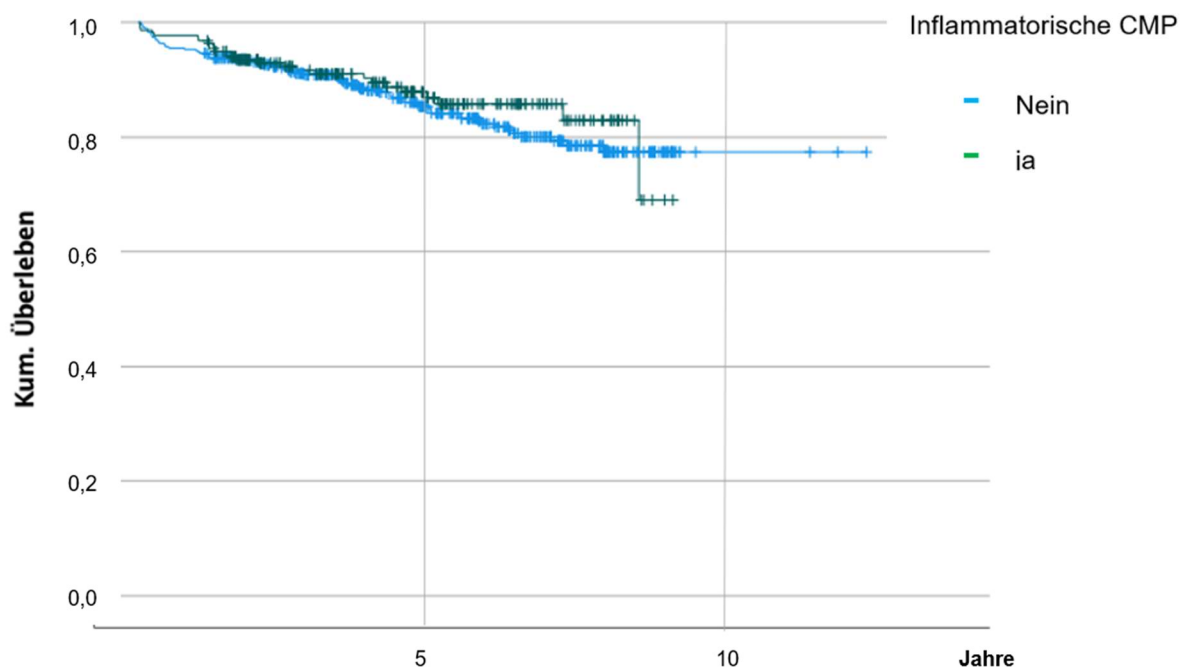
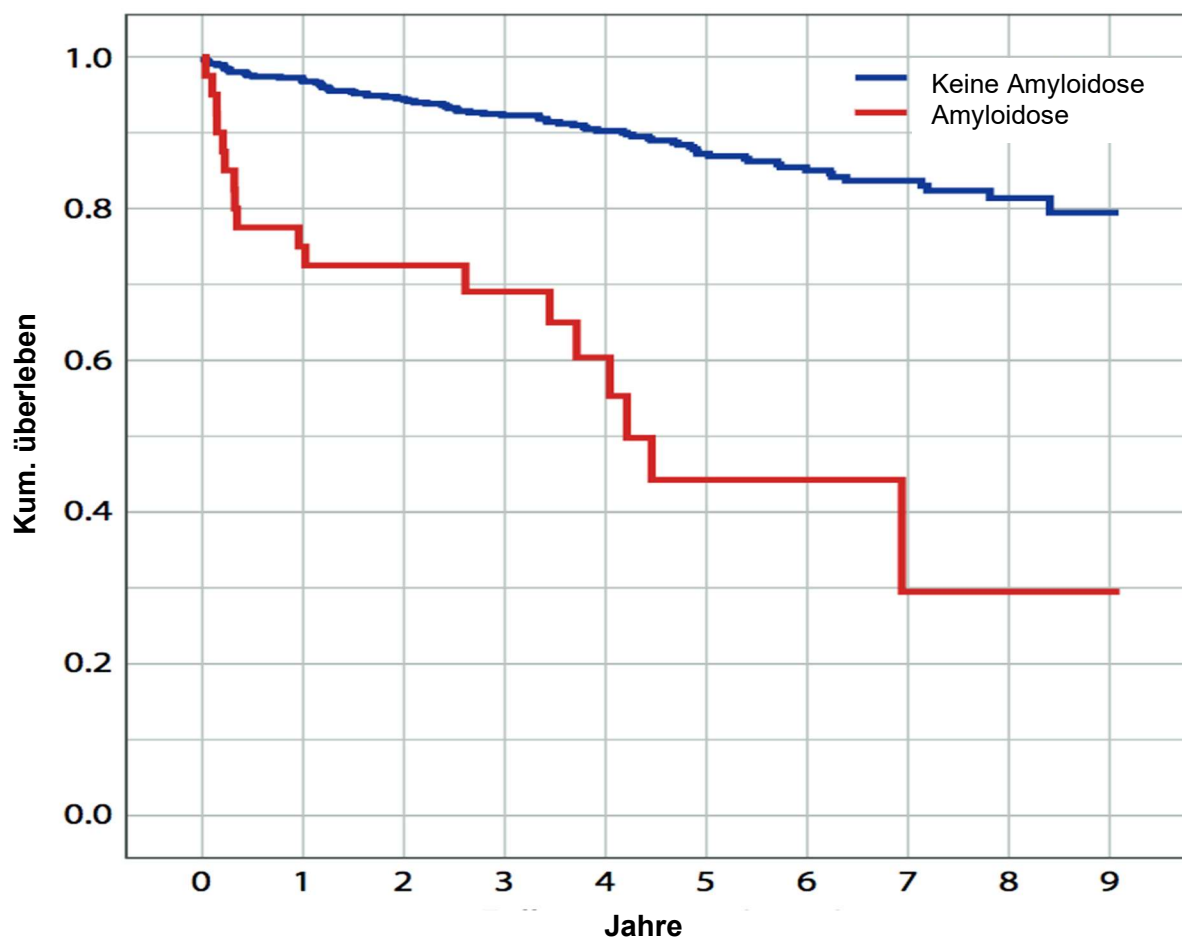


Abbildung 30: Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen inflammatorischer CMP und anderen Ätiologien der Herzinsuffizienz

4.6.3 Überlebensanalyse stratifiziert nach Amyloidose und anderen Ätiologien der Herzinsuffizienz

Die mittlere Überlebenszeit für Amyloidose Patient*innen ergab in der Untersuchung 5,1 Jahre (95% KI, 3,7-6,4). Bei den restlichen Ätiologien betrug sie 10,7 Jahre (95% KI 10,3-11,0). Die 1- und 5-Jahres-Sterberaten betragen bei Patient*innen mit Amyloidose 23,7% bzw. 52,6% nach 1 bzw. 5 Jahren. Im Vergleich waren die Mortalitätsraten bei Patient*innen mit einer anderen Genese 3,1% bzw. 10,4% nach 1 bzw. 5 Jahren. Die annualisierten Ereignisraten betragen 9 Ereignisse/1 Jahr und 20 Ereignisse/5 Jahre für Patient*innen mit CA und 19 Ereignisse/1 Jahr und 65 Ereignisse/5 Jahre für Patient*innen ohne CA. Eine Stratifizierung der mit CA diagnostizierten Patient*innen nach dem Subtyp der Amyloidose (d. h. ATTRwt, ATTRh und AL-CA) ergab, dass 10 Patient*innen mit AL-CA, 5 Patient*innen mit ATTRwt und 2 Patient*innen mit ATTRh während des Beobachtungszeitraums starben.

Damit zeigte das Überlebensmodell, dass Patient*innen mit einer kardialen Amyloidose höhere 1- und 5-Jahres-Mortalitätsraten im Vergleich zu Patient*innen einer anderen Genese hatten, wobei sich dieser Unterschied als statistisch signifikant erwies ($p < 0,001$). Die **Abbildung 31** zeigt die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve.

**Anzahl Patient*innen unter Risiko:**

Amyloidose	38	30	23	18	12	7	4	3	2	2
Keine Amy.	627	609	523	454	366	285	205	138	68	11

Abbildung 31: Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen Amyloidose-Kollektiv und Herzinsuffizienzen anderer Genese

4.6.4 Einfluss der Amyloidose auf die Gesamtmortalität

Um im nächsten Schritt zu evaluieren, ob das Krankheitsbild der kardialen Amyloidose ein Prädiktor für die Mortalität in diesem speziellen Patient*innenkollektiv ist, wurden Regressionsanalysen (univariat und multivariat) durchgeführt. Bei der Berechnung im alters- und geschlechtsadjustierten Modell zeigte sich, dass die Amyloidose ein signifikanter Prädiktor für die Gesamtmortalität war ($p < 0,001$). So hatten Amyloidose Patient*innen ein ca. 5-fach erhöhtes Risiko (Hazard Ratio (HR) (ui) 5,2, 95% KI, 2,9-9,1; $p < 0,001$) im Beobachtungszeitraum zu versterben. Auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht sowie die bereits o.g. Komorbiditäten und Risikofaktoren konnte die Amyloidose in einer multivariaten Cox-Regression als ein unabhängiger prädiktiver Faktor für die Gesamtmortalität identifiziert werden ($p = 0,002$). Verglichen mit anderen Ätiologien der Herzinsuffizienz hatte die Amyloidose nach eben genannter Adjustierung immer noch ein ca. 3-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR (ui) 3,13, 95% KI, 1,5-6,51; $p < 0,002$) und war somit ein unabhängiger,

signifikanter Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität. Nach Anpassung für Alter, klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten waren auch das Alter sowie die NYHA-Funktionsklasse unabhängig voneinander mit einer erhöhten Gesamtmortalität verbunden (Alter: HR (ui) 1,03, 95% KI, 1,0-1,06; $p < 0,026$; NYHA-Funktionsklasse III/IV: HR (ui) 1,96, 95% KI, 1,11-3,54; $p = 0,02$). **Abbildung 32** liefert die genauen Hazard-Ratios nach Adjustierung.

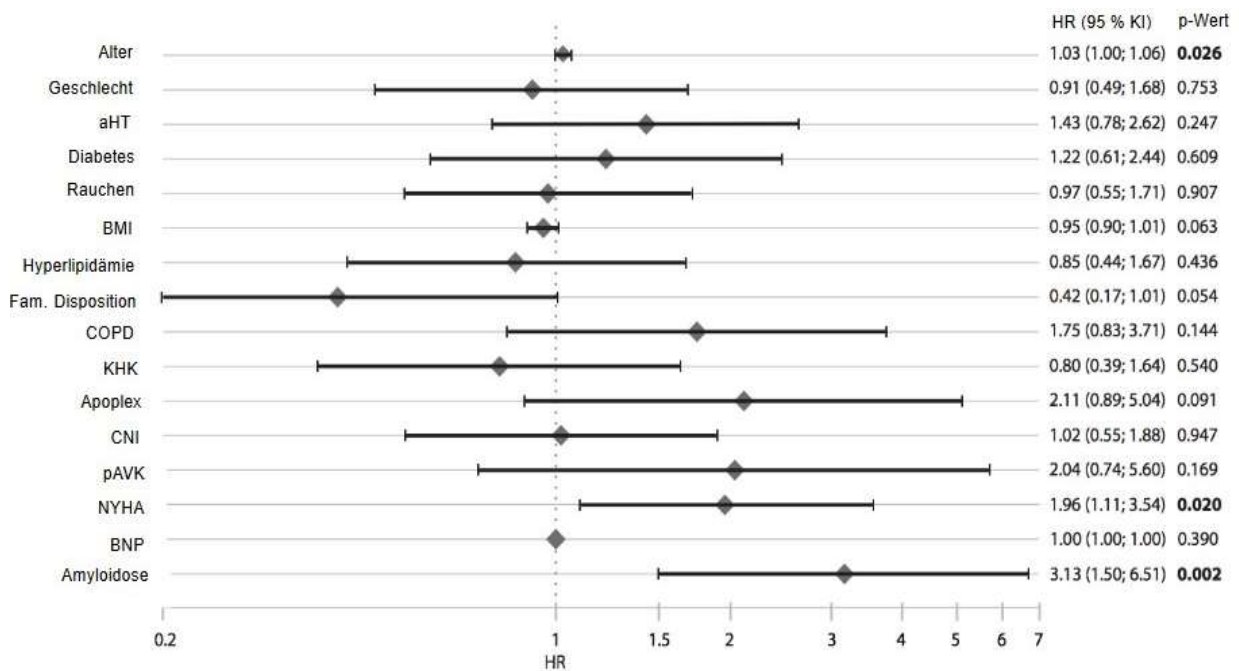


Abbildung 32: Prädiktoren für die Gesamtmortalität

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Daten

Durch den gewählten Ansatz der sehr ausführlichen Charakterisierung der Patient*innen von der Klinik, über Biomarker und Funktionsdiagnostik bis hin zur histologischen Aufbereitung, konnten von 655 Patient*innen, basierend auf den EMB-Ergebnissen unterschiedliche Ätiologien der Herzinsuffizienz identifiziert werden. Somit wurde gezeigt wie sich eine „All-Comer“- Herzinsuffizienzpopulation unklarer Genese zusammensetzt.

Folgende wesentliche Ergebnisse konnten mit dieser Studie gewonnen werden:

- 1) Eine kardiale Amyloidose (einschließlich sowohl Transthyretin-Amyloidose als auch Leichtketten-Amyloidose) wurde in 5,8% aller Fälle von HI ungeklärter Ätiologie diagnostiziert.
- 2) Obwohl das Kollektiv der Amyloidose-Patient*innen signifikant älter und multimorbider war, konnte mit der in 4.6.4 durchgeführten Adjustierung bewiesen werden, dass das Krankheitsbild der Amyloidose unabhängig von anderen Faktoren mit der Gesamtmortalität assoziiert war.
- 3) Die EMB zeigte eine kardiale Entzündung in der Mehrzahl der Fälle in der Gesamtpopulation ungeklärter HI, die zumeist virusnegativ waren (33,3%).
- 4) Trotz der hohen Prävalenz konnte eine kardiale Inflammation jeglicher Ausprägung die Gesamtmortalität im Kollektiv nicht vorhersagen.
- 5) Es konnten verschiedene Hochrisikomutationen im HI-Kollektiv identifiziert werden. Dabei zeigten sich die meisten genetischen Veränderungen bei den histologisch nicht diagnostizierbaren Befunden, der inflammatorischen, Virus-negativen-CMP und der DCM. Die TTN-Mutation war die häufigste Veränderung im Gesamtkollektiv.

5.2 Ätiologie der Herzinsuffizienz

In der Nationalen Versorgungsleitlinie der chronischen Herzinsuffizienz aus dem Jahr 2023 wurde die größte Zunahme von Neuerkrankungen bei Männern im Alter von 75-79 Jahren und bei Frauen im Alter von 80-84 Jahren beschrieben (1, 108). Das Durchschnittsalter der Patient*innen in dieser Studie lag bei 55 Jahren. Somit waren die Patient*innen deutlich jünger. Die nationale Versorgungsleitlinie der Bundesärztekammer in Deutschland wies ebenfalls darauf hin, dass aufgrund der insgesamt höheren Lebenserwartung von Frauen, 38,6% aller im Jahr 2010 wegen Herzinsuffizienz behandelten Patient*innen Männer aber 61,4% Frauen waren (1). Die Geschlechterverteilung zeigte in dem hiesigen Gesamtkollektiv jedoch mit 70,8% eine männliche Dominanz. Das könnte unter anderem ebenfalls an der relativ jungen Kohorte mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren liegen. Ergebnisse des „BiomarCaRE-Konsortiums“ offenbarten, dass die Inzidenz der Herzinsuffizienz bei Männern zunächst schneller ansteigt, während die Inzidenz bei Frauen erst ab einem Alter von 85 Jahren höher ist als bei Männern (109).

Da die vorliegende Analyse dem Studiendesign einer Querschnittsstudie entsprach, konnten keine neuen Informationen über die zeitliche Entwicklung der Prävalenz gewonnen werden. Ein Review von Vasan et al. berichtete über einen durchschnittlichen 1-Jahres-Anstieg der Prävalenz um 1/1000 bzw. 0,9/1000 für Frauen und Männer. Beispielsweise zeigten sie auf, dass für das Jahr 2040 mit 772 000 neuen HI-Fällen in den USA gerechnet wird und bis 2030 weltweit sogar mit insgesamt 8 Millionen prävalenten Fällen (8).

In den letzten 20 Jahren wurde ein zunehmender Anteil von Patient*innen mit erhaltener Auswurffraktion diagnostiziert, aber relativ stabile oder sogar sinkende Raten bei den HFrEF-Patient*innen. Die Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion sind multifaktoriell und komplex. Anders als bei den HFrEF Patient*innen gab es außer der Behandlung der immer häufiger vorkommenden Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes und Fettleibigkeit kaum bekannte Präventionen für eine HFpEF (17). Diese Beobachtungen könnten den Rückgang der Inzidenz von HFrEF- aber den Anstieg der Inzidenz von HFpEF-Patient*innen erklären. Um die Veränderungsprozesse genauer zu charakterisieren, hätte man in der vorliegenden Studie das Design einer Längsschnittstudie wählen müssen, bei der über einen längeren Zeitraum hinweg mehrmalig Prävalenzdaten dokumentiert werden. Da jedoch mit der hiesigen Analyse nicht die Häufigkeitsverteilung der HI bezogen auf die zeitliche Entwicklung weiter untersucht werden sollte, sondern generell die Zusammensetzung eines nicht vorselektierten Herzinsuffizienz-Kollektivs, wurde das Augenmerk auf die allgemeinen Prävalenzen der verschiedenen Ätiologien in einem unselektierten Gesamtkollektiv mit nicht ischämischem Herzversagen gelegt.

Bisher gab es sehr unterschiedliche Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der verschiedenen Ätiologien einer HI. Zu der Erkenntnis kamen bereits Boback et al. in ihrer Übersicht zur epidemiologischen Datenlage der HI. Sie merkten an, dass die Heterogenität der Daten auf inhärente Unterschiede zwischen kleinen, regional begrenzten Kohorten mit homogenen Patient*innenpopulationen und großen inhomogenen Datenbanken beruht. Außerdem kann die Nachbeobachtungszeit von Studien unterschiedlich lang sein. Einige haben nur ältere Menschen untersucht, andere sind geografisch begrenzt (15). So beeinflusste das relativ junge Alter in der hiesigen Analyse die Höhe der Prävalenz bei den unterschiedlichen Ätiologien der Herzinsuffizienz sowie der Geschlechterverteilung. In vergangenen Studien wurde die Amyloidose als seltene Krankheit eingestuft. Kürzlich veröffentlichte Studien, darunter ein Positionspapier der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, scheinen die Amyloidose aber zunehmend als nicht seltene Ursache für eine Herzinsuffizienz anzuerkennen (110). Besonders ihr nicht zu unterschätzender Anteil bei einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, und ihre Zunahme mit dem Alter wurden kürzlich in einigen Übersichtsarbeiten hervorgehoben (110, 111, 112).

Die vorliegende Arbeit versucht, einen Aufschluss über die Prävalenz der kardialen Amyloidose in einem nichtvorselektierten Kollektiv von nicht ischämischer Herzinsuffizienz zu geben. Da in der vorliegenden Arbeit, verglichen zu der oben erwähnten Übersichtsarbeit von Alberto Aimo et al., eine deutlich jüngere Studienpopulation untersucht wurde (Mittelwert 55,02 Jahre), kann dies eine Erklärung sein, warum in der hiesigen Analyse die Prävalenz der kardialen Amyloidose mit 5,8% deutlich niedriger ist. Das Durchschnittsalter der CA-Patient*innen schwankt in der Literatur zwischen 74 und 90 Jahren (111). Die Beobachtung des Altersunterschiedes stützt die These der geringeren Prävalenz der CA bei einer jüngeren Gesamtkohorte in der vorliegenden Arbeit. Aufgeteilt nach den Subtypen der kardialen Amyloidose hatten 60,5% der in dieser Studie diagnostizierten Amyloidose Patient*innen eine ATTR-CA. Davon wurden 26,1% mit der hereditären Form und 73,9% mit der Wildtyp-Variante identifiziert. Bei den Übrigen wurde eine AL-CA gefunden. Dieses Ergebnis ist konkordant mit bereits veröffentlichten Forschungsergebnissen. In einer großen, prospektiven Myokardgewebeanalyse von HFpEF Patient*innen mit kardialer Amyloidose hatten ca. 73% eine ATTR-Amyloidose. Darunter fielen 63,6% auf eine Wildtyp-Variante und 36,4% auf eine erbliche Form (113). Auch in der oben bereits erwähnten Meta-Analyse wurden überwiegend Patient*innen mit ATTR-CA diagnostiziert. Der durchschnittliche Anteil der Patient*innen mit Amyloid-Leichtketten-Amyloidose (AL) betrug bis zu 18% in der erwähnten Übersichtsarbeit (111). In der oben zitierten Pilotstudie von Bennani Smires et al. hatten sogar 40% der HFpEF-Patient*innen, bei denen eine CA diagnostiziert wurde, eine AL-CA (112).

Nach Prüfung der aktuellen Datenlage macht die ATTR-CA viele Fälle von CA in bestimmten Patient*innenpopulationen aus. Die Gesamtprävalenz der kardialen ATTR-Amyloidose ist

jedoch nach wie vor unbekannt, da sich die Forschung häufig auf stark vorselektierte Kohorten konzentrierte und es Schwierigkeiten bei den Diagnoseverfahren gab. So sind die aktuellen Daten sehr heterogen und schwer vergleichbar. Jedoch deuten Werte neuerer Studien darauf hin, dass die Prävalenz von wtATTR-CA bei z.B. Patient*innen mit schwerer Aortenstenose oder mit linksventrikulärer Hypertrophie (LVH), einer HCM oder bei Patient*innen über 65 Jahren mit einer HFpEF bis zu 15% betragen kann (13, 111, 114, 115). Auch in der hier gezeigten Analyse wurde klargestellt, dass die ATTR-Amyloidose mit 60,5% aller Amyloidosen und besonders die wtATTR mit 44,7% aller Amyloidosen bzw. 73,9% aller ATTR-Amyloidosen selbst in einem relativ unselektierten Patient*innen-Kollektiv nicht zu unterschätzen ist. Das mittlere Alter von 76,9 Jahren der hier an wtATTR-Amyloidose erkrankten Patient*innen ist übereinstimmend mit der Erkenntnis, dass die wtATTR in zunehmendem Maße bei HI-Patient*innen über 60 Jahre als Ursache einer diastolischen Dysfunktion gesehen wird (115). Beschränkt man sich auf HFpEF-Patient*innen im Alter von über 75 Jahren, konnte in vorherigen Untersuchungen die wtATTR nur in 32% der Fälle durch Autopsie nachgewiesen werden. Nur 21% dieser Fälle hatten wiederum zuvor eine Diagnose (115). Dies deutet darauf hin, dass die Erkennung der phänotypischen Präsentation und die Erstellung einer definitiven Diagnose weiterhin eine große Herausforderung darstellt. Der genaue Mechanismus, der zu einer sporadischen Dissoziation des TTR in der älteren Bevölkerung führt, ist ebenfalls noch nicht genau bekannt (115). Jedoch kann man nicht leugnen, dass es bereits ein steigendes Bewusstsein für die bisher unterschätzte Prävalenz von ATTR-CA gibt. Diese Sensibilisierung hat bereits zu Trends geführt, die sowohl für die klinische Praxis als auch die Entwicklung zukünftiger medizinischer Therapien von Bedeutung sind. Initiativen im Gesundheitswesen, wie beispielsweise die „Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey“, zielten darauf ab, den Krankheitsverlauf und die weltweite Verbreitung der Krankheit zu charakterisieren. Fortgeschrittene, bildgebende, vor allem nicht invasive Diagnoseverfahren und eine bessere Verfügbarkeit der erforderlichen Ressourcen, haben dazu geführt, dass eine Untersuchung auf die ATTR-Amyloidose zunehmend häufiger durchgeführt wurde. In Großbritannien ist die Zahl der potentiellen Fälle von ATTR-Amyloidose in den letzten zwei Jahrzehnten von 2,0% auf 23,7% gestiegen. Viele dieser Patient*innen wurden als Wildtyp-Variante identifiziert (115). Dieser abrupte Anstieg der Häufigkeit dieser Krankheit ist vermutlich auf ein gesteigertes klinisches Bewusstsein und eine präzisere Diagnostik sowie Therapie zurückzuführen. Die vorliegende Studie liefert also wichtige Erkenntnisse zur epidemiologischen Lage der Amyloidose, besonders in einem breit aufgestelltem Herzinsuffizienz-Kollektiv. Diese Kenntnis über die Häufigkeit der Amyloidose ist wichtig, um zukünftig weiter verstärkt an der Entwicklung von Früherkennungsmethoden sowie spezifischen Behandlungsmöglichkeiten zu arbeiten. Die in der vorliegenden Analyse angegebene Prävalenz sollte aber aufgrund des retrospektiven, monozentrischen Studiendesigns mit Vorsicht interpretiert werden.

Kliniker*innen sollten in ihrer täglichen Praxis stets eine genaue Untersuchung und eine patient*innenindividuelle Behandlung anstreben. Weitere, vor allem prospektive Studien zur Überprüfung des möglichen zusätzlichen Nutzens einer systematischen und umfassenden Untersuchung auf Amyloidose werden empfohlen.

Betrachtet man das durchschnittliche Erkrankungsalter der hereditären Form der Amyloidose in dieser Studie (55,2 Jahre) unter Berücksichtigung weiterer Studienergebnisse zeigt sich, dass es den aktuellen Erkenntnissen entspricht. Somit sollte noch einmal hervorgehoben werden, dass, obwohl familiäre Amyloidosen genetisch festgelegt sind, sich viele Formen erst im mittleren Lebensalter manifestieren. Es konnten bereits viele verschiedene Transthyretin-Mutationen (u.a. Val30Met, Val122Ile, Thr60Ala, Ile58Leu und Leu111Met) identifiziert werden (13, 116). Laut der „Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten“ sind sie mit einem unterschiedlichen Erkrankungsalter (zwischen 30 und 70 Jahren) und einem unterschiedlichen Kardiomyopathie-Risiko assoziiert (13, 116). Die häufigste Form ist die ATTR-Amyloidose vom Val30Met-Typ, die sogar zwei Altersgipfel aufweist. Beim portugiesischen Typ erkranken Patient*innen um das 30. Lebensjahr, beim schwedischen Typ erst zwischen 50 und 80 Jahren (116). Die Ursache für dieses Phänomen ist noch nicht abschließend geklärt. Beide Typen kommen auch in Deutschland vor. Auch in der vorliegenden Untersuchung war die Val30Met-Mutation unter den 6 hereditären ATTR-Amyloidosen die am häufigsten beobachtete. Darüber hinaus zeigte die Vergangenheit, dass oft der Verdacht auf eine AL-Amyloidose entstand, obwohl in Wirklichkeit eine ATTR-Amyloidose vorhanden war (116). Dies unterstreicht die Bedeutung der Charakterisierung des Amyloid-bildenden Proteins für eine korrekte Diagnose und angemessene Therapie. Obgleich beide Formen der ATTR-Amyloidose in bisherigen Studien oft mit dem männlichen Geschlecht vergesellschaftet waren, betrug das Verhältnis von Männern zu Frauen bei wtATTR sogar häufig bis zu 50:1 (115). Dies ist auch eine Schlussfolgerung aus den Ergebnissen dieser Arbeit. In den 17 wtATTR-Varianten wurde keine einzige Frau beobachtet, bei der erblichen Form nur eine von sieben. Die „Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten“ betonte ebenso, dass die ATTR vom Wildtyp in Bevölkerungen auf der ganzen Welt vertreten ist, während die hATTR-Amyloidose eine Häufung der Prävalenz in bestimmten Endemiegebieten aufweist. ATTRVal30Met-Amyloidose kommt in verschiedenen Bevölkerungsgruppen vor, insbesondere in Portugal, Japan und Schweden. Sie bleibt weltweit die häufigste TTR-Variante. In den USA, insbesondere in der afroamerikanischen Bevölkerung, ist die zweithäufigste Variante p.V142I am weitesten verbreitet. Zudem variiert das Alter, in dem die Symptome der Amyloidose auftraten, deutlich zwischen den verschiedenen Subtypen und sogar innerhalb der gleichen Variante in unterschiedlichen endemischen Regionen mit verschiedenen Phänotypen (115). Da in dieser monozentrischen Mainzer Studie keine Untersuchungen bezüglich der Korrelation zwischen Ethnie und verschiedenen Mutationen durchgeführt wurden, können keine weiterführenden

Informationen in dieser Hinsicht bereitgestellt werden. Jedoch kann gesagt werden, dass genetische Tests nicht nur nützlich sein können, um die Unterscheidung zwischen Wildtyp und Variante des TTR-Gens herauszufinden, sondern auch eine weitere Stratifizierung der Patient*innen nach der spezifischen Mutation ermöglichen können. Es empfiehlt sich daher, die Durchführung genetischer Tests bei Patient*innen mit Verdacht auf eine TTR-assoziierte Amyloidose in Erwägung zu ziehen (115). Auch unter Berücksichtigung des aktuellen Wissens über das autosomal-dominante Vererbungsmuster könnte ein allgemeines Screening von Familienmitgliedern von Patient*innen mit einer hereditären ATTR Mutationen frühzeitig aufdecken (115). Jedoch sind weitere Studien notwendig, um einen möglichen Vorteil dieser breiten Testung genauer zu prüfen. Unstrittig ist, dass manche Menschen mit einer TTR-Variante trotz bekannter genetischer Ursache asymptomatisch bleiben können. Dies könnte aufgrund einer verminderten Penetranz oder eines späten Ausbruchs erklärt werden. Die Mechanismen, die bestimmte Genotypen dazu bringen, einen entsprechenden Phänotyp hervorzurufen, sind ebenfalls noch wenig erforscht (115). Daher erscheinen auch hierzu noch weitere prospektive Studien sinnvoll.

Wenn man das durchschnittliche Alter von 64,8 Jahren der in dieser Studie untersuchten AL-Amyloidose mit der aktuellen Literatur vergleicht, lässt sich feststellen, dass das Erkrankungsalter mit den bisherigen Arbeiten übereinstimmt. Die meisten Fälle von AL-Amyloidose treten im Alter zwischen dem fünften und siebten Lebensjahrzehnt auf. Nur ein kleiner Prozentsatz von weniger als 10% erkrankt vor dem 50. Lebensjahr. Auch das Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen mit ca. 2:1 konnte in dieser Studie bestätigt werden (115).

Aufgrund der Kombination aus phänotypischer und genotypischer Variabilität mit unspezifischen Symptomen und verschiedenen Komorbiditäten kann es zu einer Verzögerung bei der Diagnose der kardialen Amyloidose kommen. Deshalb ist es wichtig, die auftretenden Komorbiditäten zu erkennen, um eine frühe Diagnose zu ermöglichen. Es ist bereits bekannt, dass das TTR-Amyloid in der Lage ist, alle kardiovaskulären Strukturen zu infiltrieren und infolgedessen Erregungsleitungsstörungen, Hypertrophie und Versteifung des atrialen sowie ventrikulären Myokards hervorzurufen. Während die wtATTR-Amyloidose hauptsächlich zu einer Infiltration des Herzens führt, reicht das Spektrum der Symptome bei der hATTR-Amyloidose von neurologischen bis hin zu kardialen Beschwerden (115). In einem Review von Bennett di Giovanni et. al. wurden Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit und Aortenstenose aufgrund des fortgeschrittenen Alters der meisten Patient*innen mit wtATTR-Amyloidose als häufig beschrieben. Ausgeprägte Dyspnoe, Ödeme oder Fatigue sind ebenfalls kardiale Symptome über die auch HFpEF-Patient*innen typischerweise klagen. Die komplexe Symptomatik der wtATTR-CA erschwert die Abklärung der Patient*innen, insbesondere bei alleiniger klinischer Untersuchung. Trotz Kombination mit

konventionellen Diagnoseverfahren wie Elektrokardiographie und Echokardiographie gab es häufig Fehldiagnosen. Doch bei bestimmten Komorbiditäten sollte der/die Kliniker*in ein größeres Augenmerk auf die Amyloidose legen (115). Unter den wtATTR-Patient*innen war das beidseitige Karpaltunnelsyndrom in Studien besonders verbreitet und präsentierte sich oft vor den kardialen Symptomen. Im Vergleich zur AL-Amyloidose trat das Karpaltunnelsyndrom bei wtATTR-Patient*innen deutlich häufiger auf (115). In der vorliegenden Analyse konnte bei einem einzelnen Patienten ein Karpaltunnelsyndrom festgestellt werden. Dieser erhielt ebenfalls die Diagnose einer wtATTR- Amyloidose. Die am häufigsten vorkommende Komorbidität in der wtATTR-Gruppe war jedoch die chronische Niereninsuffizienz. Möglicherweise ist das, im Vergleich zu den hATTR- und AL-Patient*innen, höhere durchschnittliche Alter der wtATTR-Patient*innen eine Erklärung dafür (AL: 64,8 ($\pm 6,94$); hATTR: 55,2 ($\pm 13,60$); wtATTR: 76,9 ($\pm 6,65$)). Auch bei der hereditären ATTR-Amyloidose, besonders der Val30Met-Mutation gaben Studien an, dass das Karpaltunnelsyndrom oft als erstes Symptom festgestellt wurde und anderen Beschwerden um etwa 4,5-5,6 Jahren vorausging. Häufig war ebenfalls die Beteiligung peripherer Nerven im Sinne einer Polyneuropathie (115). Das zeigte auch diese Studie. Die Hälfte aller hATTR-Patient*innen hatte eine Erkrankung des peripheren Nervensystems. „Die Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten“ beschreibt ebenfalls, dass sich manche Mutationen als Karpaltunnelsyndrom manifestieren können, andere jedoch als leptomeningeale Form oder zeigen eine Beteiligung der Hirnnerven oder der Hornhaut (gittrige Hornhautdystrophie) (116).

Unter den AL-Amyloidosen war das Multiple Myelom die häufigste Komorbidität in der vorliegenden Studie. Dies ist angesichts des Wissens über die Ätiologie dieser Amyloid-Form nicht überraschend und deckt sich mit anderen Ergebnissen. Bei der AL-Amyloidose handelt es sich um eine hämatologische Erkrankung der Plasmazellen, die in enger Verwandtschaft zum Multiplen Myelom steht, sich aber dennoch von diesem unterscheidet. Die Erkrankung beruht auf der Vermehrung eines aberranten Klon von Plasmazellen, welche λ - oder seltener κ -Leichtketten überproduzieren. Beim Multiplen Myelom können Plasmazellen die zellulären Bestandteile des Knochenmarks dominieren (115, 117).

Dagegen hatten die meisten Patient*innen mit AL-Amyloidose in Untersuchungen höchstens 20% Plasmazellen im Knochenmark. Die Bildung von Amyloid aus aberrant zirkulierenden freien Leichtketten war dabei die Ursache der Krankheitssymptome. Die AL-Amyloidose ist weitgehend eine Erkrankung, die mehrere Organe betreffen kann. In der Regel ist jedoch nur ein Organsystem erkrankt, wobei die Niere in der Literatur am häufigsten betroffen ist und die Beteiligung des Herzens die zweithäufigste Manifestation darstellt. Schätzungen zufolge weisen 25-71% der Patient*innen zum Zeitpunkt der Diagnose eine symptomatischen CA auf (115, 117). Bennett Di Giovanni et al. empfehlen eine AL-Amyloidose in Betracht zu ziehen, wenn Weichteilsymptome wie eine Makroglossie oder eine periorbitale Purpura auftreten (115,

117). In dieser Studie wurden diese Komorbiditäten nicht beleuchtet, so dass dazu keine Positionierung erfolgen kann. Robert Kyle et al. fanden heraus, dass bei etwa 80% der Patient*innen mit AL-CA die Konzentrationen der λ -Leichtketten höher gewesen sind als die der κ -Leichtketten, was vermuten lässt, dass die kardiale Beteiligung wahrscheinlich vom Subtyp der Leichtkette, der sich überwiegend fehlerhaft gefaltet hat, bestimmt wird (115, 117, 118).

Neben direkten Effekten der extrazellulären Infiltration und Ablagerung zeigte die Forschung, dass die kardiale Dysfunktion bei AL-Amyloidose teilweise durch toxischen oxidativen Stress, welcher durch zirkulierende amyloidogene Leichtketten entsteht, vermittelt sein könnte (115, 117). Es lässt sich also hervorheben, wie anspruchsvoll die isolierte Diagnose der AL-CA immer noch ist. Inwiefern oxidativer Stress im Rahmen einer AL-Amyloidose kardialen Schaden auslösen kann, obliegt weiterer prospektiver experimenteller Studien und kann mit dieser Arbeit nicht beantwortet werden.

Pankuweit et al. berichteten, dass die Mehrheit ihres über 10 Jahre untersuchten Herzinsuffizienz-Kollektives von n=3.345 Patient*innen inflammatorische, PCR-negative Kardiomyopathien waren (119). Dieses Ergebnis deckt sich gut mit den Befunden der vorliegenden Analysetichprobe, in der ebenfalls virusnegative inflammatorische Kardiomyopathien den häufigsten EMB-Befund darstellten. Die Tatsache, dass bei 45,8% der Patient*innen in der hiesigen Studie eine Herzentzündung diagnostiziert wurde, unterstreicht ebenso die Beteiligung von Immunreaktionen bei Patient*innen mit nicht-ischämischer HI. Die hier vorgestellten Ergebnisse stützen auch die Vermutung, dass eine Entzündung auch ohne den Nachweis viraler Genome auftreten kann, worauf auch schon eine Untersuchung von Kindermann et al aufmerksam machte (120). In weiterführenden Studien sollte untersucht werden, inwiefern eine nachgewiesene Immunreaktion zu einer schlechteren linksventrikulären Ejektionsfraktion führen kann, da in dieser Untersuchung aufgefallen war, dass 77,5% aller Virus negativen inflammatorischen Kardiomyopathien eine HFpEF hatten. Studien deuteten bereits darauf hin, dass Zellen des Immunsystems nicht nur eine Rolle bei der Pathologie spielen, sondern auch entscheidende Regulatoren der Herzfunktion sind (121). Das Wissen über die Rolle des Immunsystems bei der Entstehung der Herzinsuffizienz kann somit auch helfen, die unterschiedlichen Entzündungsmerkmale zwischen einer HFpEF und einer HFrEF aufzudecken (121). Somit sollte an einer weiteren Entwicklung neuer Angriffspunkte für eine angepasste Herzinsuffizienztherapie gearbeitet werden. Es ist bekannt, dass es verschiedene pathophysiologische Mechanismen gibt, die zu einer HFpEF führen können. Unter anderem kann oxidativer Stress zu einer strukturellen und funktionellen Beeinträchtigung des Myokards führen und eine mikrovaskuläre Dysfunktion begünstigen. In großen klinischen Studien wurde jedoch bisher nicht belegt, wie sich entzündungshemmende Medikamente auf die klinischen Outcomes bei HFpEF-Patient*innen auswirken (122). Daher

ist es von entscheidender Bedeutung, die HFpEF-Phänotypen und ihre zugrundeliegenden verschiedenen Pathologiestrukturen weiter zu identifizieren, um so neue Therapiemöglichkeiten in einem früheren Stadium der HI etablieren zu können. Eine präzise Analyse eines Kollektivs von Patient*innen mit Herzinsuffizienz, beginnend bei der Anamnese über die klassische kardiologische Untersuchung bis hin zur möglicherweise aussagekräftigsten Diagnostik mittels Genotypisierung könnte schneller zur richtigen Diagnose führen, sodass neue Therapieoptionen frühzeitig eingesetzt werden und eine Verbesserung in der Versorgung der Patient:innen erzielt werden könnte. Es wird empfohlen, diesbezüglich weitere prospektive Studien durchzuführen. So könnten Bedingungen berücksichtigt werden, die HI-Symptome verursachen, aber unterschiedliche Ätiologien und Behandlungen haben, einschließlich infiltrativer Kardiomyopathien wie die Amyloidose. Diese Erkenntnis ist von Bedeutung, da beispielsweise die Amyloidose eine ganz spezifische Behandlung erfordert (122).

Die Entwicklung einer subklinischen Myokarditis kann eine Folge einer chronischen Virusinfektion sein. Im weiteren Verlauf der Myokarditis besteht die Gefahr der Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie (123). Kühl et al. haben beschrieben, dass bei Patient*innen mit einem DCM-Phänotyp oder einer erhöhten Vortestwahrscheinlichkeit für eine virale Myokarditis bei fast 67% der Patient*innen virale Genome in endomyokardialen Biopsien detektiert werden konnten (123). So kann die EMB dazu beitragen, mögliche zugrunde liegende Pathologien zu erkennen. Chronische Entzündungsreaktionen stellten einen Subtyp der primär erworbenen DCM dar. Sowohl das humane Herpesvirus 6 (HHV6) als auch das Erythroparvovirus B 19 (B19V) waren in Untersuchungen für den Großteil der virusbedingten Entzündungen verantwortlich, was auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Analyse übereinstimmt (123, 124, 125, 126).

Genetische Tests bei Herzinsuffizienz unbekannter Ätiologie werden derzeit nur empfohlen, wenn nach entsprechender Beratung der Verdacht auf eine genetische Ursache besteht. Die Identifizierung der zugrundeliegenden Ursache der Herzinsuffizienz könnte aber durch eine Genotypisierung erleichtert werden. Insbesondere bei unspezifischen Befunden, die allein durch die histologische Untersuchung nicht geklärt werden können (127). In dieser Studie betraf das 160 Patient*innen (24,4%). Dieser Anteil an Patient*innen könnte möglicherweise durch eine genetische Abklärung weiter profitieren.

Etwa 30 bis 50% aller DCM-Fälle sind familiär bedingt. In der westlichen Bevölkerung besteht aufgrund der heutzutage eher kleineren Familiengröße die Gefahr, den genetischen Aspekt von Kardiomyopathien mit konsekutiver HI zu übersehen (128). Es ist daher wichtig, in Betracht zu ziehen, dass auch sporadische Fälle von DCM die Folge spontaner Genmutationen sein könnten. Bislang sind mehr als 50 DCM-relevante Genvarianten

identifiziert worden. Die deutlichste Evidenz besteht für Titin (TTN), die schwere beta-Myosinkette (MYH7) und das Kernhüllengen Lamin A/C (LMNA) (128). In der vorliegenden Analyse wurden ebenfalls die meisten Mutationen im Zusammenhang mit TTN gefunden, gefolgt von LMNA. Lota et al. wiesen kürzlich nach, dass sogar bei bis zu acht Prozent der Patient*innen mit akuter Myokarditis Genvarianten gefunden werden konnten, die mit DCM und arrhythmogener Kardiomyopathie assoziiert sind (129). Dies unterstreicht das Anwendungspotenzial der genetischen Sequenzierung bei Patient*innen mit akuter Myokarditis und untermauert die Überlegung, dass einige Genotyp-positive Personen phänotypisch stumm bleiben könnten, zumindest solange, bis ein umweltbedingter Auslöser auftritt. Allerdings können diese Ergebnisse nicht durch die vorliegende Studie erhärtet werden, da bei Patient*innen mit der Diagnose einer akuten Myokarditis keine zusätzliche Genotypisierung erfolgte.

5.3 Langzeitüberleben von Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Prädiktoren der Gesamtmortalität

Die Langzeitüberlebensrate und -prognose einer HI ist häufig schlechter als die einer Tumorerkrankung (130). Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, das Bewusstsein für die Gefährlichkeit der Herzinsuffizienz weiter zu schärfen. Was das Langzeitüberleben der unterschiedlichen HI-Subtypen angeht, ist die aktuelle Datenlage sehr heterogen und weitere prospektive Studien sind nötig. In einer Metaanalyse des „European Heart Journals“ wurde berichtet, dass Patient*innen mit HFpEF ein geringeres Mortalitätsrisiko als HFrEF-Patient*innen aufwiesen, unabhängig von Alter, Geschlecht und Ätiologie der HI (131). Die vorliegende Studie verdeutlicht jedoch, dass die absolute Mortalität bei Patient*innen mit HFpEF weiterhin hoch ist, was die Dringlichkeit einer prognoseverbessernden Behandlung unterstreicht. In einer prospektiven Beobachtungsstudie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wurden insgesamt 59,8% der Patient*innen mit einer HFrEF, 24,2% mit HFmrEF und 16,0% mit HFpEF klassifiziert. Die 1-Jahres-Mortalitätsrate ergab 8,8% für HFrEF-, 7,6% für HFmrEF- und 6,4% für HFpEF-Patient*innen. Im Vergleich der Gruppen zeigten HFrEF-Patient*innen eine signifikant höhere Mortalitätsrate als HFpEF-Patient*innen ($p=0,0002$) (132). In einer weiteren Arbeit, die im „Journal of the American College“ veröffentlicht wurde, konnten weder innerhalb noch über die beobachteten Dekaden signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den HI-Subtypen festgestellt werden (133). In der hiesigen Analyse präsentierten sich 74,7% mit einer HFrEF, 7,9% mit einer HFmrEF und 17,4% mit einer HFpEF. Somit zeigte sich eine ähnliche Verteilung verglichen mit der oben genannten prospektiven Beobachtungsstudie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie. In Anbetracht der Sterblichkeitsraten zeigte sich aber, dass die Mortalitätsrate 3,3% bei der

HFrEF-, 7,7% bei der HfmrEF- und 5,3% in der HFpEF-Gruppe nach einem Jahr betrug. Es fällt ebenfalls auf, dass in der vorliegenden Studie die HFpEF-Mortalität die der HFrEF nach einem Jahr übertraf. Jedoch muss betont werden, dass die vorliegende Analyse keinen signifikanten Unterschied im Langzeitüberleben zwischen den verschiedenen Herzinsuffizienz-Phänotypen aufzeigen kann. Daher werden weitere Studien benötigt. Möglicherweise sind unterschiedlich zusammengesetzte HI-Kohorten eine Ursache für die Heterogenität der Studienergebnisse. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Langzeitüberlebensunterschiede der HI-Subtypen sollten weitere Studien durchgeführt werden, die eine vergleichbare Patient*innencharakteristik aufweisen. Die niedrigeren 1- und 5-Jahres-Mortalitätsraten in der aktuellen Studie können auf mehrere Faktoren zurückgeführt werden. Dazu gehören eine relativ junge Patient*innenpopulation, eine geringe Prävalenz von Komorbiditäten und der Ausschluss von Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz. Es sollte in weiteren prospektiven Studien untersucht werden, ob ein frühzeitiges ganzheitliches Screening auf eine Herzinsuffizienz die spätere Lebensqualität erhöhen und letztendlich die Mortalität senken kann.

Als Erstlinientherapie bei HFpEF werden derzeit Natrium-Glukose-Cotransporter-Typ-2- (SGLT2) Hemmer empfohlen. Aktuelle Studien haben aber darauf hingewiesen, dass die absolute Sterblichkeit bei Patient*innen mit HFpEF weiterhin hoch bleibt, was die Notwendigkeit für weitere Forschung unterstreicht (122, 131, 132). Potentielle Unterschiede in den Prädiktoren der Mortalität, die im Rahmen aktueller Studien identifiziert werden, könnten für die Verbesserung der Behandlungsziele hilfreich sein.

In der vorliegenden Studie konnten wir die Bedeutung von Alter und NYHA-Klasse bezogen auf das Langzeitüberleben bestätigen. Das systematische Review von Jones et al. zeigte ebenfalls, dass ein höheres Alter bei der Diagnose signifikant mit einer kürzeren Überlebenszeit verbunden ist. Die kumulative 1-Jahres-Überlebensrate betrug 91,5% für Personen unter 65 Jahren und 83,3% für Personen ab 75 Jahren. Nach fünf Jahren betrug die Überlebensrate 78,8% und 49,5% für die entsprechenden Gruppen (134). Bei Personen mit erhaltener linksventrikulärer Funktion war der Alterseffekt noch stärker (135). Jones et al. stellten auch fest, dass das Vorliegen der NYHA-Funktionsklassen III und IV bei Patient*innen mit erhaltener Ejektionsfraktion ein wichtiger Prädiktor für die Gesamtsterblichkeit ist (136). In der prospektiven Langzeit-Beobachtungsstudie im ESC Heart Failure Long-Term Registry konnte ebenfalls gezeigt werden, dass unabhängig von der EF-Kategorie neben einem höheren Alter eine höhere NYHA-Klasse mit einem schlechteren Überleben assoziiert ist (132). In der vorliegenden Analyse konnte ein umgekehrter Zusammenhang zwischen der Gesamtsterblichkeit und dem Body-Mass-Index festgestellt werden. Das entspricht dem sogenannte Adipositas-Paradoxon, bei dem Personen mit niedrigem BMI ein schlechteres Überleben haben. In früheren Studien wurde eine U-förmige Beziehung zwischen dem BMI

und der Sterblichkeit festgestellt, wobei zwischen 30 kg/m² und 42 kg/m² die höchste Überlebensrate bestand. Es ist bereits bekannt, dass sowohl ein sehr niedriges Körpergewicht als auch extreme Fettleibigkeit als gesundheitsschädlich gelten (137). Im Vergleich zu anderen Studien, die sich mit dem Überleben von HI-Patient*innen befassten, wiesen die Patient*innen in dieser vorliegenden Studie eine geringere Häufigkeit von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen auf (138, 139). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte das vergleichsweise junge Alter der in dieser Analyse untersuchten Kohorte sein. Da die Belastung durch Komorbiditäten bei HI-Patient*innen mit dem Alter zunimmt und die Überlebensrate somit erheblich beeinflussen kann, ist dies ein Faktor von großer Bedeutung, der bei der Auswertung der Ergebnisse beachtet werden sollte (140).

Trotz der hohen Prävalenz einer virusnegativen, inflammatorischen Kardiomyopathie sagte eine kardiale Entzündung jeglicher Art die Sterblichkeit in dieser Untersuchung nicht voraus. Dieser Befund deckte sich mit den Ergebnissen einer veröffentlichten Analyse von Maurits A. Sikking et al. aus dem Jahr 2023. Ziel der Studie war es, die kardiale Entzündung in einer Kohorte genetisch bedingter DCM-Patient*innen zu bestimmen. Es konnte gezeigt werden, dass auch hier eine kardiale Inflammation nicht mit einer höheren Gesamtmortalität in Verbindung gebracht werden konnte (141). Da in der Analyse jedoch das Patient*innenkollektiv schon stark vorselektiert war, sollte in weiteren Studien mit einer breiter gefassten Patient*innenkohorte nicht ischämischer Kardiomyopathien untersucht werden, ob eine Inflammation die Gesamtmortalität beeinflussen könnte. Die „ESC Working Group“ berichtete 2013, dass der immunhistologische Nachweis einer Entzündung, nicht aber das Vorhandensein eines viralen Genoms ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben ist (142). Diese These stützten ebenfalls Kindermann et al. Sie zeigten, dass Patient*innen mit Verdacht auf eine Myokarditis mit einer fortgeschrittenen Funktionsklasse der New York Heart Assoziation oder mit immunhistologischen Entzündungszeichen ein schlechteres Gesamtüberleben aufwiesen, nicht jedoch der Nachweis eines viralen Genoms allein (120). Im „Journal of Geriatric Cardiology“ beschrieben Ohlow Marc et al. 2018, dass histopathologische und immunohistochemische Analysen keine zusätzlichen prognostische Informationen bei einer durch EMB nachgewiesener entzündlicher Kardiomyopathie erbrachten (143). Die Daten zur Entwicklung einer DCM nach einer akuten Myokarditis sind weiterhin uneinheitlich. Die Schätzungen der Prävalenz reichten in bisherigen Untersuchungen von 14% bis 52% (144, 145). Die Annahme einer Progression von der akuten Myokarditis über die inflammatorische Kardiomyopathie zur DCM ist daher weiterhin fraglich. Die aktuelle Datenlage bezüglich einer inflammatorischen Kardiomyopathie sowie deren histopathologischen Komponenten zur Vorhersage der Gesamtmortalität ist immer noch sehr wagen, sodass weitere Studien erforderlich sind. Eine immunsuppressive Therapie bei Personen mit virusnegativer entzündlicher Kardiomyopathie kann eine unterstützende

Behandlung darstellen. Dies wurde im Rahmen der TIMIC-Studie untersucht. Eine allgemeine Empfehlung durch aktuelle Leitlinien gibt es bisher nicht. Weiter Studien sind auch hier erforderlich (146).

Die Sterblichkeitsraten bei Patient*innen mit CA waren in dieser Analyse nach einem Jahr und nach fünf Jahren signifikant höher als bei Personen mit einer anderen Genese (CA: 23,7% und 52,6% vs. keine CA: 3,1% und 10,4%). Die hohe Mortalität wurde in anderen Reviews bestätigt (81, 147). In der Literatur wurde besonders auf Patient*innen mit einer Aortenstenose und kardialer Amyloidose hingewiesen, da die Amyloidose auch in solchen Kollektiven mit einem erhöhten Risiko für Sterblichkeit assoziiert war (81). Es ist bereits bekannt, dass vor allem die unbehandelte AL-Amyloidose im Durchschnitt nach 6 bis 12 Monaten zum Tod führt. Eine frühzeitige Diagnosestellung kann einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate nehmen, da sie den frühen Beginn einer adäquaten Therapie (z. B. hochdosierte Melphalan-Behandlung mit autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation) ermöglicht (60, 82). Es wurde beschrieben, dass bei Therapieansprechen mit hämatologischer Remission die mittlere Überlebenszeit mehr als 5 Jahre betragen kann. Das „Majo Clinic Staging System“ ermöglichte eine Risikostratifizierung basierend auf den Biomarkern NT-proBNP, Troponin T und den zirkulierenden freien Leichtketten. Der NT-proBNP-Wert wurde als Indikator für den Therapieerfolg oder den Fortschritt der Erkrankung genommen. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass der NT-proBNP-Wert von der Nierenfunktion abhängig ist und bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz, unabhängig vom Herzstatus, Schwankungen aufweisen kann (60).

Der individuelle Verlauf der ATTR-Amyloidose bleibt aufgrund vieler Faktoren und der Heterogenität der Genotypen schwer vorherzusagen. Die Prognose für Patient*innen mit kardialer ATTR-Amyloidose ist daher schwierig und hängt vom Ausgangszustand und der betrachteten Population ab (60). Die durchschnittliche Lebenserwartung der wtATTR betrug in den vergangenen Untersuchungen 3,5 Jahre (148, 149, 150). Bei der hATTR-Amyloidose wurde ein medianes Überleben je nach Mutation von 2 bis 5 Jahren angegeben (151). Tafamidis (Vyndaqel®) wurde im Februar 2020 zugelassen als Therapie für erwachsene Patient*innen mit Transthyretin-Amyloidose. Diese Behandlung bot erstmals eine spezifische pharmakologische Behandlung sowohl für Patient*innen mit der wildtypischen als auch für diejenigen mit der erblichen Variante. In der Zulassungsstudie ATTR-ACT2, die über einen Zeitraum von mehr als 30 Monaten durchgeführt wurde, zeigte Tafamidis signifikante Ergebnisse. Es führte zu einer Reduktion der Gesamtmortalität um 30% und der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierungen um 32% (152, 153). Eine aktuelle Studie von Law et al. stellte fest, dass das Überleben von Patient*innen in frühen Stadien der ATTR-Amyloidose signifikant besser zu sein scheint als bei Patient*innen in fortgeschrittenen Stadien (154). Das Ausmaß der Herzbeteiligung hatte einen großen Einfluss auf die prognostische

Bewertung und die Sterblichkeitsrate sowohl bei AL-CA als auch bei ATTR-CA. Dies wurde durch die Messung von Serummarkern für beide Erkrankungen erfasst. Gillmore et al. definierten 2018 im „European Heart Journal“ ein Staging-System, das sowohl für wtATTR- als auch für hATTR-Herzamyloidose anwendbar ist und auf den Serum-Biomarkern NT-proBNP und eGFR basiert. Das Staging verwendete Grenzwerte von 3000 ng/L für NT-proBNP und 45 ml/min/1,73 m² für eGFR. Univariate Analysen haben im Rahmen der retrospektiven Analyse von Gillmore et al. gezeigt, dass ein NT-proBNP >3000 ng/L und eine eGFR („estimated“ glomeruläre Filtrationsrate) <45 ml/min/1,73 m² jeweils signifikant mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert ist (155). Ein solches Staging System gibt es inzwischen auch für die AL-Amyloidose. Das modifizierte „AL Mayo Score System“ versucht ebenfalls eine aussagekräftige prognostische Klassifizierung zu liefern. Es verwendet die drei Laborwerte cTnT (Troponin \geq 25 ng/l), NT-proBNP (\geq 1.800 ng/l) und die Differenz der freien Leichtketten (dFLC \geq 18 mg/ml). Jeder pathologische Laborwert wird mit einem Punkt bewertet. Bei 3 Punkten ergibt sich die schlechteste Prognose, was einem Stadium IV entspricht (156, 157).

Die vorliegende Arbeit betont die Bedeutung einer Verbesserung der Screening-Methoden, um eine frühzeitige Diagnose von CA zu ermöglichen. Dies ist besonders wichtig angesichts der neueren spezifischen Therapieoptionen, die nachweislich die Überlebenschancen bei CA verbessern können. Da eine CA in dieser Studie unabhängig mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert war, unterstreicht die vorliegende Analyse die Dringlichkeit dieser Maßnahmen.

5.4 Zukünftige Entwicklung: Diagnostische Überlegungen

Die Diagnose einer Herzinsuffizienz erfordert nach den aktuellen Leitlinien das Vorliegen von Symptomen sowie objektiven Hinweisen, die auf eine Beeinträchtigung der Herzfunktion hindeuten (107, 158). Der empfohlene diagnostische Algorithmus umfasst die Anamnese mit der Beurteilung der Risikofaktoren sowie die klinische Präsentation mit den entsprechenden Symptomen. Ein Elektrokardiogramm, die Messung der natriuretischen Peptide (z.B. NT-proBNP oder BNP) und eine echokardiographische Untersuchung zur Einteilung in HFrEF, HFmrEF und HFpEF sollten ebenfalls erfolgen. Die Anwendung von weiteren bildgebenden Verfahren wie der kardialen Magnetresonanztomographie sowie invasiven Tests (z.B. Koronarangiographie und Endomyokardbiopsie) sollten aktuell nur unter bestimmten Voraussetzungen erwogen werden. Die Indikation zur Durchführung einer invasiven Koronarangiographie umfasst beispielsweise Patient*innen mit anhaltender Angina pectoris trotz medikamentöser Therapie. Dies wird gemäß den Leitlinien als Klasse I mit Evidenzgrad B eingestuft. Eine Endomyokardbiopsie sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn bei Patient*innen mit rasch fortschreitender Herzinsuffizienz trotz Standardtherapie eine hohe

Wahrscheinlichkeit für eine spezifische Diagnose besteht und nur durch Myokardproben bestätigt werden kann. Dies wird aktuell als Klasse IIa mit Evidenzgrad C klassifiziert. In der vorliegenden Studie basierte die Indikation zur Durchführung einer Endomyokardbiopsie auf den Leitlinien aus dem Jahr 2007 (103, 158). Die vorliegenden Studienergebnisse betonen die Dringlichkeit neuer prospektiver Studien, insbesondere angesichts der potenziellen Auswirkungen der Endomyokardbiopsie auf die Risikostratifizierung und das Krankheitsmanagement bei nicht-ischämischer und nicht-valvulärer Herzinsuffizienz. Diese Studien sollten den Nutzen einer angepassten umfassenden Abklärung der Herzinsuffizienz prüfen und somit ggf. den Evidenzgrad erhöhen.

6 Limitationen der Studie

Zu den Einschränkungen der vorliegenden monozentrischen Studie gehören das Fehlen umfassender prospektiv erhobener klinischer Daten für die in dieser Studie erfassten Patient*innen. Aufgrund dieser Einschränkung könnten bestimmte weitere Informationen fehlen, die für eine allumfassende Analyse relevant gewesen sein könnten. Die retrospektive Aufarbeitung der Patient*innencharakterisierung machte es unmöglich, dass alle erforderlichen Informationen bei den Patient*innen zu Verfügung stehen konnten. So mussten bspw. aufgrund unvollständiger Werte oder einer mangelnden Versendung von Probenmaterial manche Patient*innen aus der Analyse exkludiert werden. Dieser Informationsverlust könnte zu einer begrenzten Analyse und Interpretation der Ergebnisse geführt haben. Die Datenqualität und Zuverlässigkeit der Ergebnisse kann bei retrospektiven Studien ebenso beeinträchtigt sein, aus dem Grund, dass diese Analyse auf bereits vorhandenen Daten beruhte und keine standardisierte Datenerhebung erfolgte. Außerdem kann ein möglicher „Selektionsbias“ dazu geführt haben, dass die Auswahl der Patient*innen möglicherweise nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung war, sodass die Ergebnisse verzerrt sein könnten. Die in die vorliegende Analyse einbezogenen Patient*innen waren hauptsächlich kaukasischer Ethnizität (aufgrund des Standorts des Studienzentrums), was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere ethnische Gruppen möglicherweise einschränken könnte. Außerdem konnten keine Informationen zu den Todesursachen oder wiederholten Krankenhausaufenthalten im Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz geliefert werden, da diese Daten nicht verfügbar waren. Dies kann die Interpretation der Ergebnisse und die Anwendung auf die Praxis einschränken. Die in der vorliegenden Studie angegebene Prävalenz sollte angesichts des retrospektiven Studiendesigns ebenfalls mit Vorsicht interpretiert werden. Stattdessen legt diese Studie nahe, dass prospektive Studien notwendig sind, um den zusätzlichen Mehrwert einer systematischen und ganzheitlichen Abklärung von einer HI unbekannter Ätiologie für die Verbesserung von Diagnose und Managements zu testen. Kliniker*innen sollten daher vorsichtig sein, diese Ergebnisse auf ihre tägliche Praxis anzuwenden.

7 Zusammenfassung

Eine bedeutende Erkenntnis aus dieser Studie ist die Zusammensetzung einer All-Comer-Population mit unklarer HI ohne ischämische Ursache, welche nach den EF-Kategorien (d.h. <40%, 40-50%, >50%) stratifiziert wurde. Die Ätiologien konnten durch das strukturierte Management in der Diagnostik weiter eingegrenzt und identifiziert werden. Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen, dass der Befund einer kardialen Amyloidose eine bedeutende Differenzialdiagnose in einer Population mit neu auftretender nicht-ischämischer und nicht-valvulärer Herzinsuffizienz darstellt. Bei 5,8% der untersuchten Fälle war die kardiale Amyloidose die Ursache für die Herzinsuffizienz. Darüber hinaus lieferte die Studie wichtige Informationen über die Outcomes nach einem bzw. fünf Jahr/en und identifizierte unabhängige Prädiktoren für die Sterblichkeit. Es konnte gezeigt werden, dass die kardiale Amyloidose signifikant mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert ist. Die in der vorliegenden Studie dokumentierten vergleichsweise niedrigen Mortalitätsraten nach einem und fünf Jahren lassen sich wahrscheinlich auf mehrere Faktoren zurückführen. Zum einen handelte es sich um eine relativ junge Patient*innenpopulation, die im Vergleich zu anderen Herzinsuffizienz-Studien eine geringere Prävalenz von Komorbiditäten aufwies. Zum anderen wurden Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz von der Studie ausgeschlossen, was ebenfalls zu den niedrigeren Mortalitätsraten beigetragen haben könnte.

Eine frühzeitige Diagnose ist sowohl bei AL-CA als auch bei ATTR-CA zwingend erforderlich, um die beste Behandlungseffizienz zu erzielen. Das unterstreicht die Notwendigkeit, Screening-Methoden zu verbessern, sodass eine Diagnose in einem frühen Stadium erreicht werden kann. Insbesondere in Anbetracht, dass kürzlich kausale/spezifische Therapieoptionen für die kardiale Amyloidose möglich wurden, die nachweislich das Überleben verbessern, ist es sinnvoll in diesem Bereich weiter zu forschen.

8 Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. 3.Auflage ed: Ärztliche Zentrum für Qualität; 2019. p. 1-171.
2. Kaduszkiewicz H, Gerste B, Eisele M, Schäfer I, Scherer M. Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Versorgung. In: Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra B, Schmacke N. Versorgungs-Report 2013/2014 Schwerpunkt: Depression. Stuttgart: Schattauer; 2014. p. 209-29.
3. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *European Society of Cardiology*. 2021;23(3):352-80.
4. Sama IE, Woolley RJ, Nauta JF, Romaine SPR, Tromp J, ter Maaten JM, et al. A network analysis to identify pathophysiological pathways distinguishing ischaemic from non-ischaemic heart failure. *European Society of Cardiology*. 2020:1-13.
5. Savarese G, Becher PM, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*. 2022;118(17):3272-87.
6. Herzstiftung D. Herzschwäche: Symptome und Therapie 2024 [Available from: <https://herzstiftung.de/infos-zu-herzerkrankungen/herzinsuffizienz>].
7. Radtke R. 12-Monats-Prävalenz von Herzinsuffizienz bei Menschen ab 65 Jahren in Deutschland nach Alter und Geschlecht im Jahr 2022 10.04.2024. Statista [Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1423098/umfrage/12-monats-praevalenz-von-herzinsuffizienz-bei-menschen-ab-65-jahren/>].
8. Groenewegen A, et al. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1342-56.
9. Herzstiftung D. Deutscher Herzbericht-Update 2024. *Deutscher Herzbericht*. 2024:1-184.
10. Ärzteblatt D. Mortalität durch Herzerkrankungen steigt wieder: Deutscher Ärzteverlag GmbH; 2024[Available from <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/154149/Mortalitaet-durch-Herzerkrankungen-steigt-wieder>].
11. Uhlir C. Kardiale Amyloidose-Eine Diagnoseverzögerung kann töten! *Journal für Kardiologie*. 2020;27(1-2):52-4.
12. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(4):512-26.
13. Fontana M. Cardiac amyloidosis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis UpToDate2022.
14. Papingiotis G, Farmakis D, et al. Cardiac amyloidosis: epidemiology, diagnosis and therapy *European Society of Cardiology*. 2021;19(19).
15. Ziaean B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2016;13(6):368-78.
16. Colucci WS, Borlaug BA. Heart failure: Clinical manifestations and diagnosis in adults. In: Gottlieb SS, Dardas TF, editors. UpToDate2022.
17. Savarese G, Lund LH. Global Public Health.Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2017;3:7-11.
18. Bundesamt S. Statistisches Bundesamt 2015 [Available from: <https://bit.ly/3CNVqgM>].
19. Holstiege J, Akmatov MK, Steffen A, Bätzing J. Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten. *Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, Versorgungsatlas-Bericht*. 20.12.2018(18/09):1-22.

20. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Deutscher Herzbericht: Herzschwäche und Herzrhythmusstörungen nehmen zu. Düsseldorf/Frankfurt am Main; 2021.
21. Klinikradar. Die Klinik in Zahlen: Innomeda GmbH; 2023 [Available from: <https://klinikradar.de/kliniken/universitaetsmedizin-der-johannes-gutenberg-universitaet-mainz/>].
22. Norton C, Georgiopoulou V V, et al. Epidemiology and Cost of Advanced Heart Failure. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2011;54(2):78-85.
23. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10 04.11.2021 [Available from: <https://bit.ly/3jtDPSt>].
24. Silber S. Herzinsuffizienz: Prognose schlechter als die von Krebs. *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2022;164(6):5.
25. Abraham WT, Psotka MA, Fiuzat M, Filippatos G, Lindenfeld J, Mehran R, et al. Standardized Definitions for Evaluation of Heart Failure Therapies: Scientific Expert Panel from the Heart Failure Collaboratory and Academic Research Consortium (HF-ARC) European Society of Cardiology and American College of Cardiology. 2020;22(12):2175-86.
26. Colucci WS, Cohn JN. Pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: Hemodynamic alterations and remodeling. In: Gottlieb SS, Dardas TF, editors. *UpToDate2022*.
27. Colucci WS. Determining the etiology and severity of heart failure or cardiomyopathy. In: Gottlieb SS, Dardas TF, editors. *UpToDate2022*.
28. Borlaug BA, et al. Treatment and prognosis of heart failure with mid-range ejection fraction. In: Mancini D, editors. *UpToDate2022*.
29. Colucci WS. Overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction in adults. In: Gottlieb SS, Dardas TF, editors. *UpToDate2022*.
30. Dzhioeva O, Belyavskiy E. Diagnosis and Management of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF): Current Perspectives and Recommendations. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2020;16:769-85.
31. Böhm M, Bauersachs J. Natrium-Glukose-Transporter 2-Hemmer bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction. *Die Kardiologie*. 2023;17:116-22.
32. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nature reviews Cardiology*. 2021.
33. WHO. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Heart*. 1980;44(6):672-3.
34. Maisch B. Kardiomyopathien nach der WHO/ISFC Task Force — Mehr Fragen als Antworten? *Medizinische Klinik*. 1998;93(4):199-209.
35. Maron BJ, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
36. Cooper LT. Definition and classification of the cardiomyopathies. In: Dardas TF, editors. *UpToDate2022*.
37. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2007;29(2):270-6.
38. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno J, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(37):3503-626.
39. Maisch B, Funck RC, Hufnagel G, et al. Myokardischämie bei inflammatorischer Kardiomyopathie und Myokarditis. *Der Internist*. 1998;39(7):704-12.

40. Ammirati E, Frigerio M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Heart Failure*. 2020;663-87.
41. Cooper LT. Myocarditis: Cause and pathogenesis. In: McKenna WJ, Dardas TF, editors. *UpToDate2022*.
42. Fung G, Luo H, Qiu Y, et al. Myocarditis. *Circulation Research*. 2016;118(3):496-514.
43. Vos T, Barber RM, Bell B, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 *The Lancet*. 2015;386(9995):743-800.
44. Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-Term Follow-Up of Biopsy-Proven Viral Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(18):1604-15.
45. Greulich S, Seitz A, Müller KA, et al. Predictors of Mortality in Patients with Biopsy-Proven viral Myocarditis: 10-Year Outcome Data. *Journal of the American Heart Association*. 2020:1-19.
46. Sagar S, Liu PP, Cooper LT, et. al. Myocarditis. *The Lancet*. 2012;379(9817):738-47.
47. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59(9):779-92.
48. Mahrholdt H. Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis: A Comparison to Histology and Molecular Pathology. *Circulation*. 2004;109(10):1250-8.
49. Hänselmann A, Veltmann C, Bauersachs J, et al. Dilated cardiomyopathies and non-compaction cardiomyopathy. *Herz*. 2020;45(3):212-220.
50. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerasechain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(3):466-72.
51. Nakayama T, Sugano Y, et al. Clinical impact of the presence of macrophages in endomyocardioaö biopsies of patients with dilated cardiomyopathie. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19:490-8.
52. Akhtar M, Elliott PM. Risk Stratification for Sudden Cardiac Death in Non-Ischaemic Dilated Cardiomyopathie. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(12):1-8.
53. Dziewiecka E, Gliniak M, et al. Mortality risk in dilated cardiomyopathy: the accuracy of heart failure prognostic models and dilated cardiomyopathy-tailored prognostic model. *ESC Heart Failure*. 2020:1-13.
54. Kilter H, Böhm M. Klinische Kardiologie. In: Erdmann, editor. *Klinische Kardiologie*. p. 519-59.
55. Hershberger RE. Familial dilated cardiomyopathie: Prevalence, diagnostic and treatment. In: Dardas TF, editor. *UpToDate2022*.
56. Hershberger RE. Genetics of dilated cadiomyopathy. In: McKenna WJ, editor. *UpToDate2022*.
57. Schulze-Bahr E, Klaassen S, Gerull B, et al. Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen. *Die Kardiologie*. 2023;17:300-49.
58. Thomas VE, Smith J, Benson MD, Dasgupta NR. Amyloidosis: diagnosis and new therapies for a misunderstood and misdiagnosed disease. *Neurodegenerative Disease Management*. 2019:1-11.
59. Orpha.net. About Rare Diseases 21.02.2024 [updated 22.02.2024. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN.
60. Yilmaz A, Bauersachs J, Kindermann I, Klingel K, Knebel F, Meder B, et al. Diagnostik und Therapie der kardialen Amyloidose. *der Kardiologe*. 2019;13(05/19):264-91.
61. Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematologica*. 2019;141:93-106.
62. Sipe JD, Cohen AS. Review: History of the Amyloid Fibril. *Journal of Structural Biology* 2000;130:88-98.

63. Kyle RA. Amyloidosis: A Convolved Story. *British Journal of Haematology*. 2001;114:529-38.
64. Guan J, Mishra S, Falk RH, et al. Current perspectives on cardiac amyloidosis. *The American Physiological Society* 2011;302:544-52.
65. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva JM, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Informa healthcare* 2010;17(3-4):101-4.
66. Falk RH. Cardiac Amyloidosis. *Clinician Update*. 2011;124(9):1079-85.
67. Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, Hayman SR, Buadi FK. Recent Improvements in Survival in Primary Systemic Amyloidosis and the Importance of an Early Mortality Risk Score. *Original Article*. 2011;86(1):12-8.
68. Falk RH. Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidoses. *American Heart Association*. 2005;112(13):2047-60.
69. Merlini G, Dispenzieri A, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):1-19.
70. Gonzalez-Moreno J, Dispenzieri A, Grogan M, et al. Clinical and Genotype Characteristics and Symptom Migration in Patients With Mixed Phenotype Transthyretin Amyloidosis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. *Cardiology and Therapy*. 2023;13:117-35.
71. Ihne SM, Palladini G, Obici L. VON FRÜHDIAGNOSE BIS NACHSORGE. Amyloidose – Ein kurzer Leitfaden für die tägliche Praxis. *Lehre und Praxis*. 2021;10(7):1-32.
72. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Bottemann MF, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle&Nerve*. 2018;57(5):829-37.
73. Aimo A, Merlo M, Porcari A, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(12):2342-51.
74. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Annals of Medicine*. 2008;40(3):232-9.
75. Gonzáles-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2015;36(38):2585-94.
76. Stern LK, Kittleson MM. Updates in Cardiac Amyloidosis Diagnosis and Treatment. *Current Oncology Reports*. 2021;23(4):1-12.
77. Gorevic PD. Overview of amyloidosis. In: Lachmann HJ, editor. *UpToDate2022*.
78. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clinical Medicine* 2018;18(2):30-5.
79. Tuzovic M, Yang EH, Baas AS. Cardiac Amyloidosis: Diagnosis and Treatment Strategies. *Current Oncology Reports*. 2017;19(7):1-11.
80. Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnostics and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(10):1180-93.
81. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(21):2638-51.
82. Fontana M. Amyloid cardiomyopathy: Treatment and prognosis. In: Rajkumar SV, Dardas TF, editors. *UpToDate2022*.
83. Porcari A, Falco L, Lio V, et al. Cardiac amyloidosis: Do not forget to look for it. *European Heart Journal Supplements*. 2020:142-7.
84. Di Giovanni B, Gustafson D, Adamson B, et al. Hiding in Plain Sight: Cardiac Amyloidosis, an Emerging Epidemic. *Canadian Journal of Cardiology* 2020;36(3):373-83.
85. Escher F, Tschöpe C, Schultheiss HP. Entzündliche Herzmuskelerkrankung als Ursache einer Herzinsuffizienz. *Kardiologie*. 2015:25-39.

86. Cooper LT. Endomyocardial biopsy In: McKenna WJ, Dardas TF, editors. UpToDate2019.
87. Göbel S, Schwuchow-Thonke S, Jansen T, Karbach S, et al. Safety of transradial and transfemoral left ventricular compared with transfemoral right ventricular endomyocardial biopsy. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):4015-23.
88. Ulmer, HE. Myokarditis: Herzmuskelentzündung-eine oft unterschätzte Erkrankung. *herzblatt.* 2019:1-20.
89. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;50(19):1914-31.
90. IKDT. Institut Kardiologie Diagnostik und Therapie: Biopsiediagnostik 2020 [Available from: <https://www.ikdt.de/de/biopsiediagnostik/>].
91. Sukswai N, Khoury JD. Immunohistochemistry Innovations for Diagnosis and Tissue-based Biomarker Detection. *Current Hematologic Malignancy Reports.* 2019;14(5):368-75.
92. Mori H, Cardiff RD. Methods of Immunohistochemistry and Immunofluorescence: Converting Invisible to Visible. *The Tumor Microenvironment.* 2016:1-12.
93. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnostics, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal.* 2013;34(33):2636-48.
94. Dispenzieri A. Clinical presentation, laboratory manifestations, and diagnosis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. In: Rajkumar SV, Connor RF, editors. UpToDate2022.
95. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Evaluation of Myocardial Gene Expression Profiling for Superior Diagnosis of Idiopathic Giant-Cell Myocarditis and Clinical Feasibility in a Large Cohort of Patients with Acute Cardiac Decompensation. *Clinical Medicine.* 2020;9(9).
96. Yamada T, Nomura S. Recent Findings Related to Cardiomyopathy and Genetics *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(22).
97. Helms AS, Tang VT, O'Leary TS, et al. Effects of MYBPC3 loss-of-function mutations preceding hypertrophic cardiomyopathy. 2020;5(2):e1337825.
98. Lee J, Termglinchan V, Diecke S, et al. Activation of PDGF pathway links LMNA mutation to dilated cardiomyopathy *Nature* 2019;572(7769):335-40.
99. Kelleymayer D, Smith JE, et al. Titin mutations and muscle disease. *Journal of Physiology.* 2019;471(5):673-682-
100. Finsterer J, Iglseder S, Wanschitz J, et al. Hereditary transthyretin-related amyloidosis *Acta Neurologica Scandinavica.* 2019;139(2):92-105
101. Sotiriou E, Jansen T, Brandt M, Schmidt KH, Kreitner KF, Emrich T, Schultheiss HP, Schulz E, Munzel T, Wenzel P, et al. Therapeutic implications of a combined diagnostic workup including endomyocardial biopsy in an all-comer population of patients with heart failure: a retrospective analysis. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):630-41.
102. Lang RM BL, Mor-Avi, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W und Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:233-70.
103. Cooper LT Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal.* 2007;50(19):1914-3093.
104. Caforio AL Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a

- position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48.
105. Linke RP. On typing amyloidosis using immunohistochemistry. Detailed illustrations, review and a note on mass spectrometry. *Prog Histochem Cytochem*. 2012;47(2):61-132.
 106. Richards S, Spector E, Aziz N, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
 107. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726.
 108. Sean P Murphy, Ibrahim NE, et al. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. A review. *JAMA Network* 2020;324(5):488-504.
 109. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al. Sex-Specific Epidemiology of Heart Failure Risk and Mortality in Europe. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(3):204-13.
 110. Mestres CA, Hemelrijck MV. Cardiac amyloidosis and surgery: What do we know about rare diseases? *Journal of cardiac surgery* 2021;36(8):2911-2912.
 111. Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail*. 2022.
 112. Bennani Smires Y, Victor G, Ribes D, Berry M, Cognet T, Mejean S, et al. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(9):1403-13.
 113. Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, Ying W, Vaidya D, Lee YZJ, et al. Endomyocardial Biopsy Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Prevalence of Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology (JACC): Heart Failure*. 2020;8:712-24.
 114. Ahmed I, Shams P. Cardiac Amyloidosis. *Medicine*, editor: StatPearls Publishing; 2023.
 115. Giovanni BD, Gustafson D, et al. Hiding in Plain Sight: Cardiac Amyloidosis, an Emerging Epidemic. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019;36(3):373-83.
 116. Schönland S. hereditäre Amyloidosen: DGAK; [Available from: <https://www.amyloid.de/03-krankheitsbilder/hereditare-amyloidosen/>].
 117. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *American College of Cardiology Foundation*. 2016;68(12):1323-41.
 118. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. 1995;32(1):45-59.
 119. Pankuweit S, et al. Das Herz bei viralen Infektionen. *Der Internist* 2010;51(7):836-43.
 120. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Müller T, Böhm M. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis. *Circulation*. 2008;118(6):639-48.
 121. Castillo EC, Vazquez-Garza E, Yee-Trejo D, Garcia-Rivas G, Torre-Amione G. What is the role of inflammation in the pathogenesis of heart failure? *Cardiology Reports*. 2020;22(11):1-15.
 122. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. A Review. *JAMA*. 2023;329(10):827-38.
 123. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005;111(7):887-93.
 124. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2017;390(10092):400-14.
 125. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1994;331(23):1564-75.

126. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006;114(15):1581-90.
127. Catchpool M, Ramchand J, Martyn M, Hare DL, James PA, Trainer AH, et al. A cost-effectiveness model of genetic testing and periodical clinical screening for the evaluation of families with dilated cardiomyopathy. *Genet Med*. 2019;21(12):2815-22.
128. McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013;123(1):19-26.
129. Lota AS, Hazebroek MR, Theotokis P, Wassall R, Salmi S, Halliday BP, et al. Genetic Architecture of Acute Myocarditis and the Overlap With Inherited Cardiomyopathy. *Circulation*. 2022;146(15):1123-34.
130. Askoxylakis V, Thieke C, Pleger ST, Most P, Tanner J, Lindel K, et al. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. *BMC Cancer*. 2010;10:105.
131. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart F. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1750-7.
132. Chioncel O, Lainscak M, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1574-85.
133. Tsao CW, Lyass A, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2018;6(8):678-85.
134. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1306-25.
135. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1404-13.
136. Jones RC, Francis GS, et al. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(1):1025-9.
137. Zhang J, Begley A, Jackson R, Harrison M, Pellicori P, Clark AL, et al. Body mass index and all-cause mortality in heart failure patients with normal and reduced ventricular ejection fraction: a dose-response meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(2):119-32.
138. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9.
139. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):996-1004.
140. Screever EM, van der Wal MHL, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T, Koops A, van Dijk KS, et al. Comorbidities complicating heart failure: changes over the last 15 years. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(1):123-33.
141. Sikking MA, Stroeke SL, Henkens M, Venner M, et al. Cardiac Inflammation in Adult-Onset Genetic Dilated Cardiomyopathy *journal of clinical medicine* 2023;12(12):3937.
142. Caforio AL, Pankuweit S, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48.
143. Ohlow MA, Michel C, et al. Predictors of long-term outcome in patients with biopsy proven inflammatory cardiomyopathy. *Journal of Geriatric Cardiology* 2018;15(5):363-71.
144. Dec GW, Palacios IF, Fallon JT, Aretz HT, et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med*. 1985;312(14):885-90.

145. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*. 2001;85(5):499-504.
146. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1995-2002.
147. Khor YM, Cuddy S, Falk RH, Dorbala S. Multimodality Imaging in the Evaluation and Management of Cardiac Amyloidosis *Seminars in nuclear medicine* 2020;50(4):295-310.
148. Connors LH, Skinner M, et al. Heart failure due to age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2016;133(3):282-90.
149. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000098.
150. Grogan M, Kyle RA, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1014-20.
151. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77.
152. Maurer MS, Schwartz JH, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy *N Engl J Med* 2018;379(11):1007-16.
153. *Ärzteblatt D*. Zulassung für Vyndaqel®: Therapie für ATTR-CM: Deutscher Ärzteverlag GmbH; 2020 [Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/213448/Zulassung-fuer-Vyndaqel-Therapie-fuer-ATTR-CM>].
154. Law S, Bezard M, Petrie A, Chacko L, Cohen OC, Ravichandran S, et al. Characteristics and natural history of early-stage cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2022;43(27):2622-32.
155. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2799-806.
156. Kumar S, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(9):989-95.
157. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3751-7.
158. Göbel S, Braun AS, Hahad O, von Henning U, Brandt M, Keller K, Gaida MM, Gori T, Schultheiss HP, Escher F, Münzel T, Wenzel P. Etiologies and predictors of mortality in an all-comer population of patients with non-ischemic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2024;113(5):737-749.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben. Meinem Doktorvater möchte ich über die Ermöglichung der Dissertationserstellung danken. Ein besonderer Dank gilt auch meinem Betreuer für die ausgezeichnete Betreuung, die stetige Hilfsbereitschaft und die Möglichkeit einer Co-Autorinnenschaft. Ebenso bedanke ich mich bei der Unterstützung der statistischen Analysen. Ein herzliches Dankeschön geht auch an meine Familie und Freunde, insbesondere an meine Schwester und Eltern für ihre Geduld und Unterstützung.