

Klinische Entwicklung von  
Kardiomyopathie-Patienten/-innen,  
die an der Universitätskardiologie Jena  
mittels Endomyokardbiopsien untersucht wurden

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Frederik Michael Wagner  
geboren am 14.02.1989 in Fürth

**Gutachter:**

1. Prof. Dr. Michael Noutsias, Schwedt/Oder
2. PD Dr. Philipp Alexander Reuken, Jena
3. Prof. Dr. Franz X. Kleber, Berlin

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 15.12.2020**

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Zusammenfassung	7
1 Einleitung	9
1.1 Dilatative Kardiomyopathie und Amyloidose	9
1.1.1 Definition und Epidemiologie	9
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	9
1.1.3 Klinische Symptomatik	13
1.1.4 Diagnostik	13
1.1.5 Therapie	18
1.1.6 Verlauf und Prognose	21
1.2 Echokardiographie/TTE	22
1.3 Herzkatheter/Endomyokardbiopsie	23
2 Ziele der Arbeit	25
3 Methodik	27
3.1 Patienten und Datenerhebung	27
3.2 Statistische Angaben	28
4 Ergebnisse	30
4.1 Ergebnisse zur Fragestellung 1.1	30
4.2 Ergebnisse zur Fragestellung 1.2	31
4.3 Ergebnisse zur Fragestellung 1.3	36
4.4 Ergebnisse zur Fragestellung 1.4	38
4.5 Ergebnisse zur Fragestellung 2.1	39
4.6 Ergebnisse zur Fragestellung 2.2	42
5 Diskussion	45
5.1 Diskussion der gesamten Stichprobe	45
5.1.1 Entwicklung der Echokardiographieparameter	45
5.1.2 Zusammenhänge zwischen den Echokardiographieparametern	48
5.2 Diskussion DCM vs Amyloidose	49
5.3 Diskussion der Methodik/Limitation der Studie	53
6 Schlussfolgerung	55
7 Literatur- und Quellenverzeichnis	56
8 Anhang	66

## Abkürzungsverzeichnis

AApoAi	Apolipoprotein A-I
ACE	Angiotensin-converting enzyme (engl.)
AG	Arbeitsgruppe
AL	Amyloid, bestehend aus Leichtketten
AMY	Amyloidose
ATTR	Transthyretin Amyloidosis (engl.)
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BNP	Brain natriuretic peptide (engl.)
CAM	Cell adhesion molecule
CAR	Coxsackie-Adenovirus-Rezeptor
CHF	Chronic heart failure (engl.)
CMR	cardiovascular magnetic resonance (engl.)
CTL	zytotoxische T-Lymphozyten
cTNT	Cardiac muscle troponin T
DCM	Dilated cardiomyopathy (engl.)
DCMi	Inflammatory dilated cardiomyopathy (engl.)
E/E'	Füllungsindex, Verhältnis von Geschwindigkeit des Blutflusses durch die Mitralklappe (E) und Geschwindigkeit der Mitralklappe (E')
Echo	Echokardiographie
EKG	Elektrokardiogramm
Em	pulsed Doppler transmitral E wave (engl.)
EMB	Endomyokardbiopsie
engl.	englisch

Et al.	Et alia (lat.)
FLC	Free light chains (engl.)
FLC-diff	Differenz der freien Leichtketten
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HKU	Herzkatheteruntersuchung
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
IQR	Interquartile range (engl.)
IVSd	Interventrikuläre Septumdicke diastolisch
JMP	Statistik-Software von SAS Institute
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LADs	Linksatrialer systolischer Diameter
lat.	lateinisch
LGE	Late gadolinium enhancement (engl.)
LVAD	Left ventricular assist device (engl.)
LVDd	Linksventrikulärer diastolischer Diameter
LVDs	Linksventrikulärer systolischer Diameter
LVEF	Linkventrikuläre Ejektionsfraktion
MDCM	Mildly dilated congestive cardiomyopathy (engl.)
mm	Millimeter
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMP	Metalloproteinasen

mRNA	messenger RNA (engl.)
NT-proBNP	N-terminales pro-BNP
PAPsys	Systolischer pulmonalarterieller Blutdruck
PCR	Polymerase chain reaction (engl.)
PET	Positronenemissionstomographie
RNAI	RNA-Interferenz
RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter
RV TAPSE	rechtsventrikuläre tricuspid anular plane systolic excursion (engl.)
S <sub>LAT</sub>	tissue Doppler lateral systolic velocity (engl.)
SSA	Senile systemic amyloidosis (engl.)
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TIMP	tissue inhibitors of matrix metalloproteases (engl.)
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
WHO	World Health Organization

## Zusammenfassung

In der Diagnostik und auch Verlaufsbeurteilung der Kardiomyopathien nimmt die Echokardiographie als bildgebendes Verfahren eine zentrale Rolle ein. Sie ist nichtinvasiv, relativ einfach durchführbar und somit das wichtigste Instrument in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Kardiomyopathien. Amyloidosen äußern sich v.a. zu Krankheitsbeginn unspezifisch, eine frühe Diagnose ist daher schwierig, für eine bessere Prognose-Einstufung und ggf. spezifische Therapie aber unabdingbar. Die Echokardiographie bietet die Möglichkeit charakteristische Veränderungen des Myokards darzustellen und eignet sich so am besten, um die Diagnose Amyloidose in Erwägung zu ziehen und den Therapieverlauf zu beurteilen.

Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Analyse der Echokardiographie-Befunde von Patienten, die am Universitätsklinikum Jena untersucht wurden. Im Rahmen der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz wurde eine Datenbank mit 499 Patienten etabliert, die über einen Zeitraum von 2004 bis 2016 einer Herzkatheteruntersuchung mit Endomyokardbiopsie zugeführt wurden. Erfasst wurden 419 Patienten mit DCM, 25 mit Amyloidose. Es erfolgte die Auswertung der Echokardiographie-Befunde jeweils vor und nach der Herzkatheteruntersuchung sowie im weiteren Verlauf. Die Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs zeigten zu Beginn des Beobachtungszeitraumes für die linksventrikulären Echokardiographie-Parameter eine signifikante Verbesserung. Dieser Effekt setzte sich im Verlauf zwar nicht fort, lässt aber dennoch in Zusammenschau mit der hierzu verfügbaren Literatur auf eine Prognosebesserung und somit suffiziente Therapie schließen. Die rechtsventrikuläre Evaluation erfolgt seltener, so auch in diesem Fall. Für eine statistische Beurteilung des RVEDD und der TAPSE waren demnach nicht ausreichend erhobene Werte vorliegend. Sowohl RVEDD als auch TAPSE eignen sich jedoch zur Risikoabschätzung für Rechtsherzversagen nach LVAD-Implantation, die TAPSE kann unabhängig der linksventrikulären Funktion also Prognoseparameter eingesetzt werden.

Die linksventrikulären Echokardiographie-Parameter korrelierten untereinander stark und können somit zur Einschätzung der Verlaufsentwicklung herangezogen werden. Gegenteilig verhielten sich die rechtsventrikulären Parameter, die deutlich geringer untereinander korrelierten. Veränderungen der Parameter des linken und rechten Herzens waren weitgehend voneinander unabhängig.

Bezogen auf die Diagnosen DCM und Amyloidose waren die typischen

echokardiographischen Befunde erkennbar, in denen sie sich folglich auch statistisch signifikant unterschieden. In der DCM-Gruppe war die LVEF signifikant eingeschränkt und der linksventrikuläre Diameter vergrößert. Die Amyloidose-Gruppe zeigte sich mit einer geringer eingeschränkten Pumpfunktion und normwertigen linksventrikulärem Diameter.

Die Ergebnisse dieser Arbeit spiegeln die echokardiographischen Eigenschaften der DCM und der Amyloidose wider. Sowohl der chronische Krankheitsverlauf als auch die Verbesserung der echokardiographischen Parameter kamen zum Ausdruck. Der Einfluss auf Verlauf und Prognose neuer Therapieoptionen, wie z.B. Stammzellen in der DCM-Therapie bzw. von Patisiran bei Amyloidose bleibt abzuwarten. Die unterschiedlichen Stichprobengrößen zwischen DCM und Amyloidose waren einerseits vergleichbar den jeweiligen Prävalenzen, stellten aber ebenso wie unvollständige Echokardiographie-Befunde, insbesondere der rechtsventrikulären Parameter, einen limitierenden Faktor dar.

## 1. Einleitung

### 1.1 Dilatative Kardiomyopathie (DCM) und Amyloidose

#### 1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die Kardiomyopathien bilden eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Myokards, einhergehend mit einer Funktionsstörung des Herzens (Richardson et al. 1996, Schultheiss et al. 2005b, Schultheiss et al. 2005a, Noutsias et al. 2002). Die DCM definiert sich durch eine eingeschränkte systolische Pumpfunktion des linken Ventrikels bei gleichzeitiger Dilatation (McKenna et al. 2017). Mit einer Prävalenz von 40/100.000 und einer Inzidenz von 7/100.000/Jahr ist sie weltweit eine der häufigsten Ursachen für Herzinsuffizienz und Herztransplantationen (Jefferies und Towbin 2010). Die DCM kann Folgezustand einer stattgehabten akuten Myokarditis sein, mit Persistenz einer chronischen Myokarditis, die zur Entwicklung der DCM beiträgt (Noutsias 2016, Noutsias et al. 1999)

Unter Amyloidose versteht man die extrazelluläre Ansammlung fehlgefalteter und somit unlöslicher Proteine in Geweben und Organen. Die Folge sind Alterationen und Schädigung der betroffenen Organe (Rigopoulos et al. 2019). Die Beteiligung des Herzens stellt den wichtigsten prognostischen Faktor dar (Flodrova et al. 2018). Insgesamt ist die Amyloidose eine seltene Erkrankung, folglich gibt es nur wenige Daten zu deren Epidemiologie. Eine erste populations-basierte Studie in den USA, veröffentlicht im Jahr 1992, zeigte in den USA eine Inzidenz der AL-Amyloidose von 5-13/1.000.000, während eine Analyse von Totenscheinen im Vereinigten Königreich eine Inzidenz von 1/100.000 als Ergebnis hatte (Kyle et al. 1992, Pinney et al. 2013).

#### 1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Am häufigsten, in knapp 47% der Fälle, ist die DCM idiopathisch bedingt und die Ursache bleibt unbekannt. Die idiopathische Myokarditis (12%) und die koronare Herzkrankheit (11%) stellen die zweit- bzw. dritthäufigsten Auslöser dar, gefolgt von der HIV-Infektion (4,9%). Bei knapp 3% der Patienten ist ein chronischer Alkoholabusus für die DCM mit verantwortlich. Ebenso seien die Amyloidose (2%) sowie die Therapie mit kardiotoxischen Anthracyclinen genannt (Kasper et al. 1994). Aktuellere Ergebnisse legen nahe, dass die DCM in bis zu 50% der Fälle Folge einer chronischen viralen Entzündung ist (Noutsias et al. 2002). Im Zuge dessen wurde von

der WHO der Begriff der inflammatorisch dilatativen Kardiomyopathie (DCMi) eingeführt, welche sich durch den endomyokardbiptischen Nachweis einer Entzündung definiert (Richardson et al. 1996). Dringen Entero- oder Adenoviren in den Körper ein, können diese im retikuloendothelialen System verweilen (Klingel et al. 1996). Durch Wechselwirkung mit dem Coxsackie-Adenovirus-Rezeptor (CAR) können diese Kardiomyozyten infizieren, welche einen wesentlichen Mechanismus der Kardiotropie dieser Viren darstellen könnte (Noutsias et al. 2001, Poller et al. 2002). Virusproteine beeinflussen den Metabolismus der infizierten Zellen, dadurch kommt es u.a. zur Spaltung von Dystrophin und durch Zerstörung des Zytoskeletts zur Zerstörung der Zellintegrität (Badorff et al. 1999). Nach Antigenpräsentation wird das Immunsystem gegen Virusproteine über molekulare Mimikry aktiviert, jedoch auch gegen körpereigene Antigene von Myozyten (Gauntt et al. 1993). Die Einschränkung der Kontraktilität ist u.a. Folge vom Einfluss von, mit dem Myokard kreuzreagierenden, Antikörpern und freigesetzten Zytokinen (Maisch et al. 2002a, Matsumori 1996, Schulze et al. 1990, Warraich et al. 2002). Letztere sind mit verantwortlich für die Hypertrophie von Kardiomyozyten und Remodeling. Sie spielen auch eine Rolle bei der Kontraktilitätseinschränkung der DCMi, gefördert durch ein Ungleichgewicht zwischen Metalloproteinasen (MMPs) und den zugehörigen Inhibitoren (TIMPs) (Hunter und Chien 1999, Li et al. 2002). Ferner sind Zytokine verantwortlich für die Induktion von Zelladhäsionsmolekülen (CAMs). Diese ermöglichen die Einwanderung von immunkompetenten Infiltraten. Mit eingewanderte zytotoxische T-Lymphozyten (CTLs) führen zur Myozytolyse und diese wiederum zur Einschränkung der Kontraktilität (Noutsias et al. 2003, Noutsias et al. 1999).

Die Amyloidose wurde früher in primäre und sekundäre Formen unterteilt, heute erfolgt die Einteilung anhand des Amyloid-bildenden Proteins. Die Amyloidose-Subtypen und ihre Auslöser sind zahlreich, bis heute wurden 28 Proteine, die eine Amyloidose auslösen können, identifiziert. Genannt seien im Folgenden jene mit Herzbeteiligung: Die AL-Amyloidose tritt primär auf und in 10-15% der Fälle im Rahmen eines Multiplen Myeloms. Die ATTR- und AApoAI-Amyloidosen sind hereditären Ursprungs, während die SSA-Amyloidose altersbedingt auftritt. Steigt bei betroffenen Patienten die Serumkonzentration an Amyloidvorläuferproteinen oder liegt eine genetische Mutation vor, kommt es zur Bildung von Amyloid (Rigopoulos et al. 2019). Aufgrund von Interaktionen mit der extrazellulären Umgebung kommt es zur Proteolyse und die Bindung des Amyloids an Teile der Extrazellulärmatrix wie Glukosaminoglykane und

Kollagen, was die Aggregation des Amyloids zu Oligomeren erleichtert. Der genannte Prozess führt zu Zell- und Gewebeschäden, und damit letztlich zur Organdysfunktion. Die genauen molekularen Mechanismen der Gewebeschädigung sind bis dato nicht detailliert bekannt (Merlini et al. 2011).

Zur standardisierten Klassifikation der Kardiomyopathien, unter Berücksichtigung mehrerer Einteilungsrubriken, wurde die MOGE(S)-Klassifikation eingeführt, die in Analogie zur TNM-Klassifikation von Tumoren eine standardisierte Basis für die Einordnung der Kardiomyopathien bietet. Hierbei werden die Attribute morphofunktionelle Charakteristika (M), Organbeteiligung (O), genetisches Vererbungsmuster (G), ätiologische Einordnung (E), und optional die Information über den funktionellen Status (S) auf der Basis der Herzinsuffizienz-Symptomatik (NYHA Klasse) erfasst (Arbustini et al. 2013, Westphal et al. 2017). Die Tabelle 1 führt die Attribute der MOGE(S)-Klassifikation für Kardiomyopathien an. Diese MOGE(S)-Klassifikation hat in einer prospektiven Studie eine prognostische Relevanz gezeigt (Hazebroek et al. 2015).

Tabelle 1: Attribute der MOGE(S)-Klassifikation.

Morphofunctional	Organ/system involvement	Genetic	Etiology	Stage
D—dilated	H—heart	N—family history negative	G—genetic etiology	ACC-AHA A B C D NU—not used NA—not applicable
H—hypertrophic	M—muscle/skeletal	U—family history unknown	0—no genetic test	NYHA I II III IV
H(Obs)—hypertrophic obstructive	N—nervous	AD—autosomal dominant	M—myocarditis	
H(noObs)—hypertrophic non obstructive	C—cutaneous	AR—autosomal recessive	V—viral infection	
R—restrictive	E—eye	XL—X-linked recessive	AI—autoimmune/immune-mediated	
A—ARVC	A—auditory	XLD—X-linked dominant	AI-S—autoimmune/immune-mediated suspected	
NC—LVNC	K—kidney	XL—X-linked	AI-P—autoimmune/immune-mediated proven	
NS—nonspecific phenotype	G—gastrointestinal	M—matrilinear	A—amyloidosis	
NA—information not available	S—skeletal	0	I—infectious, non viral	
E(D)—early diagnosis of dilated	Lu—lung	Undet—inherintance still undetermined	T—toxicity	
E(H)—early diagnosis of hypertrophic	Li—liver	S—phenotypically sporadic	Eo—hypereosinophilic heart disease	
0—unaffected	0—absence of organ/system involvement		A-K—amyloidosis type K	
E(R)—early diagnosis of restrictive			A-L—amyloidosis type L	
E(A)—early diagnosis of ARVC			A-SAA—amyloidosis type SAA	
R EMF—endomyocardial fibrosis			Other	

Reproduziert aus: (Westphal et al. 2017)

### 1.1.3 Klinische Symptomatik

In bis zu 80% der Fälle äußert sich eine DCM mit Symptomen einer beginnenden Herzinsuffizienz (Dec und Fuster 1994 nach Jeffries und Towbin 2010). Diese zeigen sich in Form von Kaltschweißigkeit, Ödemen der unteren Extremitäten, Orthopnoe und verminderter körperlicher Belastbarkeit. Fortgeschrittene Verläufe sind gekennzeichnet durch abdominale Beschwerden, Übelkeit und kardiale Kachexie. Ebenfalls können thromboembolische Ereignisse, Palpitationen oder Synkopen auftreten. In seltenen Fällen kommt es als Erstmanifestation zum plötzlichen Herztod (Jefferies und Towbin 2010).

Die kardiale Amyloidose äußert sich klinisch in einer diastolischen Herzinsuffizienz, bedingt durch eine restriktive Herzinsuffizienz, während Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz wie Knöchelödeme, Hepatomegalie, Aszites und gestaute Halsvenen dominieren (Dubrey et al. 1998). Ebenso können pectanginöse Beschwerden, infolge einer mikrovaskulären Beteiligung, aber auch infolge einer intramuralen Obstruktion ohne Nachweis einer kardialen Amyloideinlagerung auftreten (Ishikawa et al. 1996, Mueller et al. 2000).

### 1.1.4 Diagnostik

Im EKG weist die DCM nur unspezifische Veränderungen auf. Diese umfassen u.a. linksventrikuläre Hypertrophie, Vorhofflimmern, (supra-)ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblock und Sinusknotendysfunktion (Dec und Fuster 1994, Kumar et al. 2015). Im Röntgen-Thorax können normalerweise Kardiomegalie und im weiteren Verlauf pulmonale Stauung beobachtet werden, seltener ein Lungenödem (Dec und Fuster 1994).

Die Echokardiographie stellt das wichtigste nichtinvasive Untersuchungsverfahren in der Diagnostik der Kardiomyopathien dar. Typischerweise zeigen sich hier eine gestörte systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion, eine Dilatation der Vorhöfe und v.a. des linken Ventrikels. Eine Beteiligung des rechten Ventrikels tritt bisweilen auch auf. Ebenso können intrakardiale Thromben sowie funktioneller mitraler Rückfluss als Folge der Dilatation auftreten (Nishimura und Tajik 1997). Tabelle 2 gibt einen exemplarischen Überblick über echokardiographisch erhobenen Parameter und Dimensionen des linken Herzens bei Patienten mit DCM.

Tabelle 2: Dimensionen des linken Herzens bei DCM

	DCM <sup>1, 3, 4, 5</sup>	Normwert <sup>2</sup>
LVEF, %	23,9 ± 7,5	60 - 70
LVDd, mm	65,5 ± 10,0	36 - 55
LVDs, mm	57,2 ± 8,6	23 - 40
IVSd, mm	9,4 ± 1,9	7 - 12
LADs, mm	38,9 ± 6,3	< 40
RV TAPSE, mm	18,6 ± 5,4	> 16
RVEDD, mm	36,9 ± 5,7	< 30
PAPsys, mmHg	18 ± 9,6	15 - 28

Legende: LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDd= linksventrikulärer diastolischer Durchmesser, LVDs= linksventrikulärer systolischer Durchmesser, IVSd= interventrikuläres Septum diastolisch, RV TAPSE= rechtsventrikuläre tricuspid anular plane systolic excursion, RVEDD= rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, PAPsys= pulmonalarterieller Druck, LADs= linksatrialer systolischer Durchmesser, <sup>1</sup> Park et al. (2012), <sup>2</sup> Flachskampf (2002), <sup>3</sup> Venner et al. (2016), <sup>4</sup> (William und El Kilany 2018), <sup>5</sup> Hirashiki et al. (2016)

Eine weitere Option der nichtinvasiven Bildgebung stellt die kardiale Magnetresonanztomographie (*cardiovascular magnetic resonance*; CMR) dar. Sie bietet die Möglichkeit einer adäquaten Beurteilung einerseits von kardialen Volumina, Wanddicken und kontraktile Funktion als auch des Gewebes. Eine verzögerte Kontrastmittelanreicherung („*late gadolinium enhancement*“, LGE) kann auf Nekrose oder Narbenbildung hinweisen. Tritt eins von beidem zusammen mit einem Ödem (hyperintenses Signal in der T2-Wichtung) und Hyperämie (frühe Kontrastmittelanreicherung) auf, ist eine myokardiale Inflammation als möglicher Auslöser einer DCM als wahrscheinlich anzunehmen (Friedrich und Marcotte 2013, Friedrich et al. 2009, Mahrholdt et al. 2004).

Invasivdiagnostisch sind zunächst eine koronare Herzkrankheit und eine ischämische Kardiomyopathie mittels Koronarangiographie auszuschließen (Herold und Faber 2015, Maisch et al. 2002b). Die Endomyokardbiopsie ist bei spezifischem Verdacht auf eine Erkrankung, die Konsequenzen für die Therapie nach sich ziehen würde sowie insbesondere bei DCM-Patienten mit kürzlich einsetzender Herzinsuffizienz, ventrikulären Arrhythmien oder AV-Block Grad II oder Grad III, angezeigt (Cooper et

al. 2007, Yancy et al. 2013).

In histologischen Präparaten finden sich Myozytenhypertrophie mit oder ohne fibrosierten Anteilen und Myozytenschaden. Ein Lymphozyten-Infiltrat kann auf eine post-virale oder immunvermittelte Entzündung hinweisen. Ein Fehlen dieser histologischen Merkmale schließt eine Myokarditis jedoch, aufgrund möglicher Stichprobenfehler (sampling error), nicht aus. Eine PCR zum Nachweis von Virusgenomen kann auch bei Fehlen von inflammatorischen Veränderungen ein virale Pathogenese der DCM ergründen (Kindermann et al. 2012, Noutsias 2016).

Biomarker eignen sich ebenfalls für die Diagnostik, am weitesten verbreitet ist die Bestimmung des natriuretischen Peptids Typ B (BNP) sowie des N-terminalen pro-BNP (NT-proBNP). Beide sind im Rahmen einer resultierenden Herzinsuffizienz proportional zu deren Ausmaß erhöht (Maisel et al. 2002).

Die Amyloidose präsentiert sich im EKG typischerweise durch eine Niedervoltage, bedingt durch Verdickung der linksventrikulären Wand (Cyrille et al. 2014). In bis zu 50% der Fälle zeigen sich Pseudoinfarkt-Zeichen (Murtagh et al. 2005). Weitere Arrhythmien wie Vorhofflattern/-flimmern, AV-Block, ventrikuläre Tachykardie, verlängertes QT-Intervall und Schenkelblöcke wurden beschrieben (Dubrey et al. 1998, Huang et al. 2015).

Der Verdacht auf kardiale Beteiligung einer Amyloidose verdichtet sich am häufigsten durch die Echokardiographie. Die erhöhte Echogenität des Myokards, auch als „granular sparkling“ bezeichnet, galt als eindeutiger diagnostischer Hinweis. Mit der Weiterentwicklung der digitalen Bildanalyse hat diese in Bezug auf die Amyloidose nur noch eine geringe Sensitivität und Spezifität. Zudem kann dieses Phänomen auch bei anderen hypertrophen Kardiomyopathieformen vorhanden sein (Picano et al. 1991, Weidemann et al. 2011). Charakteristisch für die kardiale Amyloidose ist die Hypertrophie der Ventrikelwände, bei gleichzeitig nicht dilatiertem Ventrikel. Dies ist bei Patienten mit ATTR-Amyloidose häufiger zu beobachten, da Patienten mit AL-Amyloidose eher symptomatisch werden. Die extrazelluläre Ansammlung von Amyloid ist verantwortlich für diese Hypertrophie und gleichzeitig auch beteiligt an der ventrikulären Versteifung und diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels (Rigopoulos et al. 2019). Die daraus resultierenden erhöhten biventrikulären Füllungsdrücke sowie die Infiltration der Vorhöfe durch Amyloid führen zu deren Dilatation (Rapezzi et al. 2009). Das interatriale Septum und die Herzklappen können ebenfalls verdickt sein, auch kann es zu valvulärem Rückfluss kommen (Mohty et al.

2013). Während die diastolische Dysfunktion bereits früh im Krankheitsverlauf einsetzt, ist die globale systolische Funktion des linken Ventrikels, gemessen an der Ejektionsfraktion, erst in fortgeschrittenen Stadien beeinträchtigt (Piper et al. 2010). Während EKG und Echokardiographie in der Diagnostik der Amyloidose getrennt voneinander betrachtet unspezifisch sind, steigert die Kombination beider Untersuchungsmethoden die Spezifität (Falk et al. 1987). Die Tabelle 3 zeigt echokardiographische Befunde bei Amyloidose.

Tabelle 3: Dimensionen des linken Herzens bei Amyloidose

	Amyloidose <sup>1,3</sup>	Normwert <sup>2</sup>
LVEF, %	44	60 - 70
LVDd, mm	42	36 - 55
LVDs, mm	31	23 - 40
IVSd, mm	16	7 - 12
LADs, mm	46	<40
RV TAPSE, mm	16,8 ± 4,1	< 16
RVEDD	28,8 ± 5,1	< 30
PAPsys, mmHg	30	15 - 28

Legende: LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDd= linksventrikulärer diastolischer Durchmesser, LVDs= linksventrikulärer systolischer Durchmesser, IVSd= interventrikuläres Septum diastolisch, RV TAPSE= rechtsventrikuläre tricuspid anular plane systolic excursion, RVEDD= rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, PAPsys= pulmonalarterieller Druck, LADs= linksatrialer systolischer Diameter, <sup>1</sup> Rahman et al. (2004), <sup>2</sup> Flachskampf (2002), <sup>3</sup> Cappelli et al. (2015)

In der CMR führt die Amyloid-Akkumulation zu einem vergrößerten extrazellulären Volumen, welches wiederum eine typische diffuse subendokardiale Kontrastmittelanreicherung (LGE) zur Folge hat. Dies macht die CMR zu einer wirksamen diagnostischen Methode. LGE ist mit Herzinsuffizienz und Überleben assoziiert (Pennell und Maceira 2009, Ruberg et al. 2008). Bei Patienten mit Multiplem Myelom hat die CMR für die AL-Amyloidose eine Sensitivität und negativ prädiktiven Wert von 100%, sowie eine Spezifität und positiv prädiktiven Wert von 81% und ist somit in diesem Kontext als Screeningverfahren geeignet (Bhatti et al. 2016).

Die knochenaffinen Isotope  $^{99m}\text{Tc}$ -Pyrophosphat und  $^{99m}\text{Tc}$ -3,3-diphospho-1,2-propanodicarboxysäure ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD) zeigen in der Nuklearszintigraphie eine hohe spezifische Bindung an ATTR-Amyloidose bedingten Amyloidablagerungen. Es besteht ein internationaler Konsens für deren Nutzen in der Differenzierung der ATTR-Amyloidose von anderen Amyloidose-Subtypen oder Hypertrophie bedingenden Erkrankungen. Darüber hinaus haben Castano et al. dieses bildgebende Verfahren in einer multizentrischen Studie verifiziert und als präzise Methode beschrieben (Castano et al. 2016, Gillmore et al. 2016).

Ferner wurde in zwei Pilotstudien der Nutzen von amyloidspezifischen Tracern, darunter  $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh B und  $^{18}\text{F}$ -florbetapir, in der Positronenemissionstomografie (PET) untersucht. Hier zeigten sich vielversprechende Ergebnisse, weitere Studienergebnisse bleiben jedoch abzuwarten (Dorbala et al. 2014, Lee et al. 2015). Die Biopsie ist weiterhin der Goldstandard in der Amyloidosedagnostik. In Betracht der unterschiedlichen Therapiestrategien der jeweiligen Amyloidose-Subtypen ist die Diagnose mittels Kongorot-Färbung und die Bestimmung des Vorläuferproteins von entscheidender Bedeutung. In der Lichtmikroskopie imponieren polarisationsoptisch amorphe Ablagerungen mit grüner oder roter Doppelbrechung. Die tiefe rektale Submukosa ist der klassische Ort für die Probennahme mit einer Sensitivität von 80%. Blutungen oder Darmperforation stellen hier Komplikationen dar (Gafni und Sohar 1960, Kyle et al. 1966, Siddiqi und Ruberg 2018). Eine Probengewinnung mittels Aspiration von abdominellem Fett ist komplikationsloser und geeignet für die Diagnose der systemischen AL-Amyloidose und besitzt eine Sensitivität von bis zu 85% (Gertz et al. 1988, Libbey et al. 1983). Eine Endomyokardbiopsie sollte bei Patienten mit Plasmazell-Dyskrasie und nicht eindeutiger kardialer Diagnostik oder bei solchen im Rahmen einer Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) zur Differenzierung einer AL- von einer ATTR-Amyloidose durchgeführt werden (Siddiqi und Ruberg 2018). Für die Identifikation des letztlich vorliegenden Vorläuferproteins stehen die Elektronenmikroskopie, Massenspektroskopie und die Immunhistologie zur Verfügung. Letztere ist in Deutschland Standard (Schonland et al. 2012, Siddiqi und Ruberg 2018).

### 1.1.5 Therapie

Als Basismaßnahmen in der Therapie der DCM gelten Kochsalzrestriktion sowie das Meiden kardiotoxischer Noxen wie Alkohol, Drogen oder kardiotoxischer Pharmaka als unerlässlich. Moderates Training hat sich als ebenfalls hilfreich erwiesen. Die Gabe von Antikoagulanzen zur Thromboembolieprophylaxe ist bei Vorhofflimmern oder nachgewiesenen intrakardialen Thromben angezeigt. Bei Virusnachweis und Inflammation ist der Versuch einer Viruselimination mit Interferon  $\beta$  mit folgender Besserung von Beschwerden und linksventrikulärer Funktion möglich (Herold und Faber 2015, Schultheiss und Kuhl 2008, Kuhl et al. 2012).

Bei bestehender Herzinsuffizienz mit einer LVEF  $<40\%$  wird diese leitliniengerecht therapiert, unabhängig von Befunden der EMB. In der First-line-Therapie kommen Medikamente zum Einsatz, die nachweislich das Überleben und die Zahl an Re-Hospitalisierungen positiv beeinflussen. Im Fokus stehen hier ACE-Hemmer und  $\beta$ -Blocker. Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern kann alternativ ein Angiotensin-Rezeptor-Antagonist eingesetzt werden (Jefferies und Towbin 2010). Aldosteron-Antagonisten und der  $I_f$ -Kanal-Hemmer Ivabradin haben in Kombination mit ACE-Hemmern und  $\beta$ -Blockern ebenfalls einen Benefit, in Bezug auf Überleben und Hospitalisierung, gezeigt (Pitt et al. 1999, Swedberg et al. 2010, Zannad et al. 2011). Der kombinierte Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor Sacubitril/Valsartan wurde neu zugelassen und 2016 in die europäische Herzinsuffizienz-Leitlinie aufgenommen (Ponikowski et al. 2016). Diuretika haben keinen Einfluss auf die Prognose, wohl aber auf die Symptome. Bei stark reduzierter LVEF und anhaltendem Vorhofflimmern wirken sich Digitalisglykoside positiv auf die Hospitalisierungsrate aus (Digitalis Investigation Group 1997).

Liegt eine LVEF  $<35\%$  vor, steigt die Gefahr für das Auftreten ventrikulärer Tachykardien und Kammerflimmern. Für die Primärprävention des plötzlichen Herztodes kommen implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) zum Einsatz (Kober et al. 2016).

Bei terminaler Herzinsuffizienz ist der temporäre Einsatz mechanischer Unterstützungssysteme wie z.B. Left ventricular assist devices (LVAD) möglich. Die Intention liegt in der Überbrückung der Zeit bis zur Herztransplantation. Bei Patienten mit Kontraindikation für eine Transplantation kann deren Einsatz auch als

Langzeittherapie erfolgen (Porepa und Starling 2014). Die Herztransplantation stellt die Ultima ratio Therapieoption dar.

Die medikamentöse Therapie für Patienten mit Herzinsuffizienz und gleichzeitiger kardialer Amyloidose basiert hauptsächlich auf der Diurese. Hier wird ein Schleifendiuretikum mit einem Aldosteron-Antagonisten kombiniert. Häufig wird bei der AL-Amyloidose eine orthostatische Hypotension beobachtet, bedingt durch Beteiligung des autonomen Nervensystems oder Toxizität angewendeter Chemotherapeutika, und schränkt so die Diurese ein. Unterstützend kann die parallele Gabe peripher wirksamer Vasokonstriktoren wie z.B. Midodrin erfolgen.  $\beta$ -Blocker und ACE-Hemmer führen häufig zu Hypotension und Schlappeheit bei Patienten mit Amyloidose. Folglich sollte eine kardiale Amyloidose in Betracht gezogen werden, falls derartige Symptome nach Ansetzen einer Therapie mit  $\beta$ -Blockern durch den Patienten angegeben werden. Im Umkehrschluss macht das Tolerieren hochdosierter  $\beta$ -Blocker eine kardiale Amyloidose unwahrscheinlich. Vorhoffarrhythmien sind bei kardialer Amyloidose vergleichsweise häufig und schwer zu therapieren. Neben  $\beta$ -Blockern werden Kalziumantagonisten nicht toleriert. Letztere binden mit Amyloidfibrillen und können daher zu einer klinischen Verschlechterung führen und sind demzufolge kontraindiziert (Pollak und Falk 1993, Siddiqi und Ruberg 2018). Zur Rhythmuskontrolle wird am häufigsten Amiodaron eingesetzt, welches auch relativ gut vertragen wird.

Die Katheterablation stellt eine Option beim Vorhofflattern dar. Beim Vorhofflimmern ist die Rezidivrate hoch. Die gesteigerte Gefahr thromboembolischer Ereignisse macht eine therapeutische Antikoagulation notwendig (Tan et al. 2016).

Für den Einsatz von ICDs gibt es noch keine Leitlinien. Die Gesamtmortalität nach Implantation bleibt hoch. Die pulslose elektrische Aktivität stellt hier die Haupttodesursache dar. In Studien hat sich kein Überlebensvorteil für die Primär- oder Sekundärprävention gezeigt, ein Routineeinsatz empfiehlt sich folglich nicht (Lin et al. 2013).

Der Beginn einer Chemotherapie ist bei AL-Amyloidose mit signifikantem Organbefall indiziert. Das Ziel ist eine Normalisierung der Konzentration freier Leichtketten und Beseitigung von monoklonalen Paraprotein in Blut und Urin. Ein kardiales Ansprechen ist durch den Rückgang von NT-proBNP im Serum und eine Abnahme der Wandstärke des linken Ventrikels erkennbar (Madan et al. 2012a). In der Erstlinientherapie kommen am häufigsten das Alkylans Melphalan und der Proteasom-Inhibitor

Bortezomib zum Einsatz. Bortezomib wird auch im CyBorD-Schema mit Cyclophosphamid und Dexamethason kombiniert. Diese Kombination kann bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit einer erhöhten Überlebensrate assoziiert sein (Sperry et al. 2016). Ein weiterer Therapieansatz beinhaltet hochdosiertes Melphalan, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation und ist assoziiert mit einem gesteigerten Überleben (D'Souza et al. 2015).

Die orthotope Herztransplantation war bislang mit Krankheitsprogress im Transplantat und geringer Überlebensrate vergesellschaftet. Gefolgt von einer hochdosierten Chemotherapie und einer Stammzelltransplantation ist die 5-Jahres-Überlebensrate auf 60% angestiegen, vergleichbar mit einer durch orthotope Herztransplantation behandelten Kardiomyopathie anderer Genese und einem medianen Überleben von 9,7 Jahren (Sattianayagam et al. 2010, Dey et al. 2010, Gray Gilstrap et al. 2014). Folglich wurde die Amyloidose 2016 in die Liste für Indikationen für Herztransplantationen aufgenommen (Mehra et al. 2016).

Bei ATTR-Amyloidose wird der Großteil an Transthyretin von der Leber produziert. Die Lebertransplantation stellt die einzige kurative Therapieoption dar. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt 60-77% zusammen mit einer deutlichen Besserung der Polyneuropathie (Adams et al. 2000, Bergethon et al. 1996, Lewis et al. 1994, Parrilla et al. 1997). Bei intensiver kardialer Beteiligung kann eine kombinierte Herz- und Lebertransplantation erfolgen (Nardo et al. 2004).

In Tierversuchen zeigte sich die Fähigkeit von Doxycyclin Amyloidfibrillen zu zerstören. Tauro-Ursodeoxycholsäure ist in der Lage die Amyloidablagerungen zu reduzieren. Eine Kombination beider Substanzen bewirkte einen synergistischen Effekt (Cardoso et al. 2010, Cardoso und Saraiva 2006, Macedo et al. 2008).

Ein weiterer Ansatz besteht in der Stabilisierung des Transthyretins. Das orale Pharmakon Tafamidis erreicht dies durch selektive Bindung an die beiden Thyroxinbindungsstellen des Transthyretintetramers. In einer Phase-II-Studie zeigte Tafamidis einen stabilisierenden Effekt der kardialen und neuronalen Funktion bei Patienten mit ATTRm-Amyloidose (Bulawa et al. 2012, Merlini et al. 2013). In der kürzlich publizierten Therapie-Studie konnte eine Verbesserung des Ereignis-freien Überlebens, eine Reduktion der kardialen Dekompensation, und eine funktionelle Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Tafamidis bestätigt werden (Maurer et al. 2018)

### 1.1.6 Prognose

Die DCM führt im Verlauf zu fortschreitender Herzinsuffizienz. Die Prognose der DCM ist insgesamt schlecht, mit einer Ein-Jahres-Mortalität von 25-30% und einem 5-Jahres-Überleben von 50%. Bei bis zu 12% der Patienten kommt es zum plötzlichen Herztod, ausgelöst durch elektromechanische Entkopplung oder ventrikuläre Arrhythmien. In 25-30% der Fälle ist der plötzliche Herztod die Todesursache. Die schlechteste Prognose haben Patienten mit einer LVEF kleiner als 25% und schlechtem hämodynamischen Status bei der Herzkatheteruntersuchung (Dec und Fuster 1994). Die rechtsventrikuläre Beteiligung und ein fortgeschrittenes Stadium in der NYHA-Klassifikation verschlechtern die Prognose zusätzlich (Keogh et al. 1990, Lewis et al. 1993). Mit  $\geq 50\%$  ist die DCM in manchen Erhebungen der häufigste Grund für Herztransplantationen (Lund et al. 2015). Die Ätiologie hat ebenfalls einen Einfluss auf die Prognose. Persistieren Coxsackie-Viren im Myokard, haben Patienten mit DCM ein schlechteres Outcome als Patienten mit Myokarditis und Viruspersistenz (Fujioka et al. 2000).

Mit einem Überleben von annähernd 90% in 4 Jahren nach erfolgreicher Stammzelltransplantation hat sich die Prognose der AL-Amyloidose in den letzten Jahren deutlich verbessert. Bei Patienten mit Herzbeteiligung kann das mediane Überleben nach erfolgter Stammzelltransplantation 10 Jahre erreichen (Madan et al. 2012b, Muchtar et al. 2017). Dispenzieri et al. etablierten einen Risikoscore auf Basis der Serumwerte von kardialem Troponin T (cTnT) (Schwellenwert  $< 0,035$  ng/ml) und NT-proBNP (Schwellenwert  $< 332$  pg/ml). Je nachdem ob cTnT bzw. NT-proBNP nicht, nur einer der beiden Marker oder beide erhöht sind erfolgt die Einteilung in Stadium I, II und III. Das mediane Überleben betrug hier 26,4, 10,5 und 3,5 Monate (Dispenzieri et al. 2004). Kumar et al. erweiterten diesen Score um einen vierten Faktor, die Differenz der freien Leichtketten (FLC-diff) im Serum. Die Patienten bekamen je einen Punkt für FLC-diff  $\geq 18$  mg/dl, cTnT  $\geq 0,025$  ng/ml und NT-proBNP  $\geq 1800$  pg/ml, die Einteilung erfolgt demnach in Stadium 1 für 0 bis Stadium IV für 3 Punkte. Dies hatte eine verbesserte Risikostratifizierung und Therapieplanung mit einem mittleren Überleben von 5,8 Monate (Stadium IV) bis 94,1 Monaten (Stadium I) zur Folge. (Kumar et al. 2012).

Klinischer Verlauf und Prognose der ATTR-Amyloidose hängen stark vom Fibrillentyp, Mutationsstatus und Erkrankungsalter ab (Ihse et al. 2008). Unbehandelt ist die ATTR-

Amyloidose mit einem signifikant längeren Überleben als die AL-Amyloidose vergesellschaftet. Sie schreitet jedoch rasch zu Herzinsuffizienz und Tod durch systolisches Herzversagen und Herzrhythmusstörungen voran und ist mit einem 2-Jahres- und 5-Jahres-Überleben von 98% und 75% vergesellschaftet (Rapezzi et al. 2009). In einer retrospektiven Studie der Universitätsklinik Boston von 36 Patienten mit kardialer Amyloidose und der V122I-Mutation lag das mediane Überleben bei 27 Monaten nach Diagnosestellung (Connors et al. 2009). Die günstigste Prognose unter den Amyloid-Kardiomyopathien weist die Wildtyp-ATTR-Amyloidose mit einem medianen Überleben von 43 bis 75 Monaten auf (Ng et al. 2005, Ruberg et al. 2012).

### 1.2 Echokardiographie/TTE:

Die Echokardiographie zählt zu den nichtinvasiven bildgebenden Verfahren. Ihr Prinzip basiert auf den von anatomischen Grenzflächen reflektierten Ultraschallwellen, mit Hilfe derer ein Bild der untersuchten Struktur rekonstruiert werden kann. Mit der Echokardiographie lassen sich einerseits die Morphologie anatomischer Strukturen, andererseits auch dynamische Vorgänge des Herzens beurteilen (Köster et al. 2013). Das Verfahren bietet folgende Vorteile: es ist nichtinvasiv, nicht belastend für den Patienten, relativ preisgünstig und bietet dabei eine hohe Aussagekraft für den Untersucher. Konträr dazu stehen der hohe Zeitaufwand im klinischen Alltag, die nötige Übung bzw. Erfahrung im Untersuchungsvorgang und nicht zuletzt die benötigte Zeit für Interpretation und Dokumentation der erhobenen Befunde (Flachskampf 2000). Nichts desto trotz zählt die Echokardiographie, insbesondere die transthorakale Echokardiographie, in der Kardiologie unter den diagnostischen Verfahren nach wie vor zu den wichtigsten diagnostischen Mitteln, v.a. aufgrund der bereits erwähnten hohen Aussagekraft für den Untersucher (Effert et al. 1979).

Es gibt verschiedene technische Verfahren zur echokardiographischen Beurteilung des Herzens:

Das eindimensionale M-Mode-Verfahren ist das älteste noch verwendete echokardiographische Verfahren. Dabei wird ein einzelner Ultraschallstrahl in einer hohen Frequenz erzeugt und die reflektierten Strukturen auf einer vertikalen Achse registriert und in Abhängigkeit der Zeit (horizontale Achse) auf einem Bildschirm dargestellt. Obwohl es überwiegend durch 2-D-Verfahren abgelöst wurde, hat dieses Verfahren durch die hohe zeitliche Auflösung nach wie vor Bedeutung für die Analyse

des kardialen Bewegungsablaufes. Für exakte kardiale Dimensionsmessungen ist es das Routineverfahren im klinischen Alltag.

Das zweidimensionale B-Mode-Verfahren bedient sich einer Großzahl von M-Mode-Strahlen, die typischerweise in Kegelform vom Schallkopf ausgehen. Das erzeugte Schnittbild erlaubt eine gute zweidimensionale Orientierung und Beurteilung der Strukturen im eingestellten Schallfenster (Flachskampf 2000, Kindermann und Böhm 2009).

Mit der 3-D-Echokardiographie ist man in der Lage 2-D-Bilder unterschiedlicher Schnittebenen dreidimensional und in Echtzeit darzustellen. Sie findet vor allem zur Beurteilung der Herzklappen vor einer perkutanen Intervention Anwendung.

Die Doppler-Echokardiographie eignet sich zur Beurteilung des Blutflusses und dessen Geschwindigkeit. Sie bedient sich des Doppler-Effektes. Dieser besagt, dass sich die Frequenz einer Schallquelle mit der Bewegung auf einen festen Empfänger bzw. von diesem weg ändert. Als Beispiel der verschiedenen Dopplerverfahren sei die Gewebe-Dopplerechokardiographie genannt. Sie eignet sich zur Beurteilung einer diastolischen Dysfunktion oder einer ventrikulären Asynchronie (Köster et al. 2013, Flachskampf 2000).

### 1.3 Herzkatheter/Endomyokardbiopsie

Im Gegensatz zur Echokardiographie stellt die Herzkatheteruntersuchung ein invasives Verfahren in der kardiologischen Diagnostik dar. Im Zuge der Untersuchung wird ein Katheter unter Röntgendurchleuchtung über ein peripheres Blutgefäß bis ins linke bzw. rechte Herz vorgeschoben (Kindermann und Böhm 2009). Wurden in den Anfängen der Herzkatheteruntersuchungen venöse und arterielle Gefäße noch chirurgisch freigelegt, so hat sich heute die perkutane Punktionstechnik nach Seldinger etabliert (Rutishauser 1999).

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgt unter anderem zur Diagnostik der Herzinsuffizienz. Auch die Beurteilung von Klappenvitien, Shunts sowie die Diagnostik der pulmonalen Hypertonie kann so erfolgen. Meist wird ein Swan-Ganz-Katheter über einen venösen Zugang, bevorzugt die V. femoralis oder V. jugularis, ins rechte Herz vorgeschoben. Mit dem Katheter können die Druckverhältnisse im rechten Herzen sowie im Lungenkreislauf gemessen werden. Weiterhin kann das Herzzeitvolumen mit der Thermodilutionsmethode nach Fick bestimmt werden (Köster et al. 2013).

Die Linksherzkatheteruntersuchung dient neben der Druckmessung auch der angiographischen Darstellung des linken Ventrikels. Die Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion sowie die Funktion von Mitralklappe und Aortenklappe ist so möglich. In den meisten Fällen folgt noch die Angiographie der Koronararterien zur KHK-Diagnostik. Die Katheterisierung erfolgt retrograd, meist nach Punktion der linken A. femoralis. Über die A. brachialis oder die A. radialis lässt sich jedoch auch ein geeigneter Zugang etablieren, der für den Patienten weniger belastend ist und postinterventionell eine höhere Mobilität erlaubt (Rutishauser 1999).

## 2. Ziele der Arbeit:

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) spielt eine entscheidende Rolle in der Diagnose der Kardiomyopathien. Neben der ersten Befunderhebung ist die TTE auch für die Entwicklung der erhobenen Parameter, des natürlichen Verlaufs der Erkrankung, sowie der Therapieeffekte, von Bedeutung. Die Endomyokardbiopsie (EMB) stellt in der Diagnostik der Kardiomyopathien ein wichtiges diagnostisches Instrument dar. Zur objektiven Verlaufsuntersuchung der klinischen Entwicklung von endomyokardbiopsisch untersuchten Patienten nimmt die TTE eine zentrale Rolle ein. Der Fokus liegt hier oftmals auf den möglichen Komplikationen wie Herzklappenfunktion, geringem Perikarderguss bis hin zur Perikardtamponade, Myokardinfarkt, Häm- oder Pneumothorax usw. (Sławek et al. 2016, Yilmaz et al. 2010).

Der erste Teil der vorliegenden Arbeit befasst sich mit der Fragestellung, wie sich die erhobenen Echokardiographie-Parameter von Patienten/-innen, die am Universitätsklinikum Jena eine Endomyokardbiopsie-Untersuchung unterzogen wurden, im Vergleich der beiden Erkrankungen, und im Verlauf der Erkrankung bei DCM und kardialer Amyloidose entwickelten. Folgende Punkte sollen hier nähere Betrachtung finden:

### **1. Wie veränderten sich die erhobenen echokardiographischen Parameter der endomyokardbiopsisch untersuchten Patienten am Universitätsklinikum Jena vor und nach der Herzkatheteruntersuchung?**

1.1 Gibt es eine Korrelation zwischen erhobenen Echokardiographie-Parametern im Verlauf der Erkrankung?

1.2 Wie veränderte sich der Zusammenhang zwischen den einzelnen Echokardiographie-Parametern über die Zeit?

1.3 Veränderten sich die Ausprägungen der Echokardiographie-Parameter über die Zeit?

1.4 Haben sich die Echokardiographie-Parameter im Vergleich vor und nach der Herzkatheteruntersuchung und im Verlauf unterschiedlich stark verändert?

Im zweiten Teil sollte die Betrachtung der Echokardiographie-Parameter in Bezug auf die Diagnosen DCM und Amyloidose erfolgen. Hier werden folgende Punkte näher betrachtet:

## **2. Haben sich die Echokardiographie-Parameter bei Patienten mit der Diagnose DCM bzw. Amyloidose über die Zeit unterschiedlich entwickelt?**

2.1 Gab es einen Unterschied in der Ausprägung der einzelnen Echokardiographie-Parameter in Abhängigkeit der Diagnosen DCM und Amyloidose zu den jeweiligen Zeitpunkten?

2.2 Haben sich die Echokardiographie-Parameter im Vergleich vor der Herzkatheteruntersuchung und im Verlauf in Abhängigkeit der Diagnosen DCM und Amyloidose unterschiedlich stark verändert?

### 3. Methodik

#### 3.1. Patienten und Datenerhebung

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen der AG Herzinsuffizienz der Abteilung Kardiologie der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Jena. Hierzu wurden retrospektiv die Daten jener Patienten erhoben, bei denen seit Januar 2004 im Zuge einer Herzkatheteruntersuchung eine Endomyokardbiopsie-Untersuchung (EMB) durchgeführt wurde. Insgesamt wurden Daten von 499 Patienten im Zeitraum vom 10.01.2004 bis 15.09.2016 erhoben und eingeschlossen. 360 Patienten (72%) waren männlich, 139 (28%) waren weiblich. Das Alter betrug im Median 51 Jahre (IQR: 41 bis 59 Jahre). Die EMB-Diagnostik erfolgte im Institut für Pathologie (Prof. Dr. G. Mall) in Darmstadt. Bei 419 (84%) Patienten wurde eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) und bei 25 (5%) Patienten eine Amyloidose diagnostiziert. Bei 55 (11%) Patienten wurde keine Diagnose erhoben.

Ausgewertet wurden die transthorakalen Echokardiographien jeweils vor (Echo 01) und nach (Echo 02) der Herzkatheteruntersuchung bzw. Endomyokardbiopsie sowie im weiteren Verlauf (Echo 03). Für letzteres wurde das zum Erhebungszeitpunkt aktuellste TTE gewählt. Der zeitliche Abstand zwischen Echo 01 und Echo 02 betrug im Median 73,5 (IQR: 17,04 bis 213,82) Wochen, zwischen Echo 02 und Echo 03 im Median 63,86 (IQR: 39,43 bis 104) Wochen.

Die Durchführung der echokardiographischen Untersuchung erfolgte in der Herzinsuffizienz-Ambulanz durch die ärztlichen Kollegen/-innen der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Jena.

Herangezogen wurden die planimetrisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) sowie die rechtsventrikuläre tricuspid annular plane systolic excursion (RV TAPSE) zur Beurteilung der Herzfunktion. Für die Beurteilung der kardialen Dimensionen wurden der systolische linksatriale und linksventrikuläre Durchmesser (LADs, LVDs), der linksventrikuläre Durchmesser in der Diastole (LVDd), die Dicke des interventrikulären Septums in der Diastole (IVSd) sowie der Durchmesser des rechten Ventrikels in der Diastole (RVEDD) bestimmt. Als hämodynamischer Parameter wurde der systolische pulmonalarterielle Druck (PAPsys) erhoben.

Ferner wurde durch die AG nicht nur relevante Daten zur Echokardiographie, sondern auch zum klinischem Verlauf, CMR, Hämodynamik während der Herzkatheteruntersuchung, histologischer und immunhistologischer Beurteilung sowie

Virusdiagnostik mittels PCR zusammengetragen. Es entstand so eine umfassende Datenbank von an der Universitätsklinik Jena endomyokardbiotisch untersuchten Patienten.

### 3.2 Statistische Angaben

Sowohl die Datenerhebung als auch die statistische Auswertung erfolgten mit JMP® für Windows des SAS Institute in den Versionen 13 und 14.

Der Test auf Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Dieser ergab, dass ein Großteil der Variablen nicht normalverteilt ist. Der Einheitlichkeit halber wurden im Folgenden nur nicht-parametrische Tests herangezogen. Eine entsprechende Auflistung der Tests auf Normalverteilung findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Test auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test

	Echo 01				Echo 02				Echo 03			
	n	Median	IQR	Shap-W	n	Median	IQR	Shap-W	n	Median	IQR	Shap-W
LVEF, %	289	30	23-42	0,947**	256	43	32-50	0,99	117	45	34-53	0,981
LVDd, mm	348	59	52-67	0,992	351	55	50-62	0,973**	161	56	50-62	0,967**
LVDs, mm	285	47	36-58	0,991	309	40	32-49	0,972**	120	40	33-50	0,96**
IVSd, mm	341	11	10-13	0,904**	345	11	10-13	0,938**	153	12	10-13	0,942**
LADs, mm	334	47	41-52	0,996	313	45	40-50	0,985*	121	45	39-50	0,965**
RVEDD, mm	134	41	35-46	0,99	39	39	34-44	0,98	77	38	33-40	0,896**
RV TAPSE, mm	57	18	13-21	0,87**	10	16	13-19	0,947	47	20	18-22	0,926**
TI PAPsys, mmHg	219	28	22-39	0,962**	179	25	20-31	0,88**	36	26	21-34	0,813**

Legende: LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDd= linksventrikulärer diastolischer Durchmesser, LVDs= linksventrikulärer systolischer Durchmesser, IVSd= interventrikuläres Septum diastolisch, LADs= linksatrialer systolischer Diameter, RVEDD= rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, RV TAPSE= right ventricular tricuspid anular plane systolic excursion, PAPsys= systolischer pulmonalarterielle Druck, IQR= Interquartilsabstand, Shap-W= Shapiro-Wilk-Test, n= Stichpropengröße

Anmerkung: \* p < 0,05, \*\* p < 0,01

Die Analyse der Echokardiographie-Parameter in Fragestellung 1.1 sowie der Zusammenhang der einzelnen Echokardiographie-Parameter über die Zeit in Fragestellung 1.2 wurde mit Hilfe der Rangkorrelation nach Spearman durchgeführt. Diese ist das nicht-parametrische Äquivalent der Korrelationsanalyse nach Bravais-Pearson und setzt keine Normalverteilung der Daten voraus. Um zu beurteilen, ob die Korrelationen der Echokardiographie-Parameter bzw. der zeitliche Zusammenhang der einzelnen Parameter über die Zeit als bedeutend einzustufen sind, wurden zusätzlich die Effektstärken nach Cohen berechnet. Die Effektstärke wird analog zu Cohen zwischen 0,10 und 0,30 als schwach, zwischen 0,30 und 0,50 als mittel und über 0,50 als stark angenommen. Aufgrund der fehlenden Voraussetzungen für einen t-Test wurde in Fragestellung 1.3 zur Untersuchung der Veränderung der Ausprägung der Echokardiographie-Parameter der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test als dessen nicht-parametrisches Äquivalent für abhängige Stichproben herangezogen. Selbiger Test wurde auch in Fragestellung 1.4 angewandt.

Zur Beurteilung, ob es einen Unterschied der Ausprägung der Echokardiographie-Parameter in Abhängigkeit der Diagnosen DCM und Amyloidose gibt, wurde in Fragestellung 2.1 der Wilcoxon-Rangsummen-Test als nicht-parametrisches Äquivalent zum t-test für unabhängige Stichproben verwendet. Dieser kam auch in Fragestellung 2.2 zur Anwendung. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant, unter 0,01 als statistisch hoch signifikant angenommen.

## 4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der statistischen Analyse sollen im Folgenden berichtet werden. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt strukturiert nach den Fragestellungen. Diese wurden retrospektiv erhoben und für jede Analyse wird die jeweilige Stichprobengröße angegeben.

### 4.1 Ergebnisse zur Fragestellung 1.1

Mittels des nicht-parametrischen Spearman's p-Test wurde getestet, ob es eine Korrelation zwischen den Echokardiographie-Parameter zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten gibt und wie hoch diese ist. Ferner wurde zur Beurteilung der Unterschiede der einzelnen Korrelationen die Effektstärke nach Cohen berechnet. Die Ergebnisse für die Fragestellung 1.1 sind zusammenfassend in Tabelle 5 dargestellt. Für die Berechnung der RV TAPSE waren nicht ausreichend Werte vorhanden.

Tabelle 5: Korrelation der prä- und postinterventionell erhobenen Echokardiographieparameter zu den Zeitpunkten von Echo 01 - Echo 03, Echo 01 – 02 und Echo 02 – Echo 03, Cohen's d von Korrelation 01 - 02 und Korrelation Echo 02 - 03

Echokardiographie-Parameter	Korrelation 01 - 02	Korrelation 02 - 03	Korrelation 01 - 03	Cohen's d
LVEF (%)	0,253**	0,682**	0,147	0,574
LVDd (mm)	0,581**	0,631**	0,425**	0,079
LVDs (mm)	0,592**	0,609**	0,382**	0,027
IVSd (mm)	0,486**	0,369**	0,293**	0,144
LADs (mm)	0,515**	0,587**	0,389**	0,104
RV TAPSE	-	-	0,127	-
RVEDD (mm)	0,847**	0,093	0,331	1,152
PAPsys (mmHg)	0,292**	0,728**	0,403	0,624

Legende: LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDd= linksventrikulärer diastolischer Durchmesser, LVDs= linksventrikulärer systolischer Durchmesser, IVSd= interventrikuläres Septum diastolisch, LADs= linksatrialer systolischer Diameter, RVEDD= rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, RV TAPSE= right ventricular tricuspid anular plane systolic excursion, PAPsys= systolischer pulmonalarterielle Druck

Anmerkung. \* p < 0,05, \*\* p < 0,01

## 4.2 Ergebnisse zur Fragestellung 1.2

Für die Fragestellung in 1.2, wie sich der Zusammenhang zwischen den einzelnen Echokardiographie-Parametern über die Zeit veränderte, wurde die Berechnung der Rangkorrelation nach Spearman sowie die Effektstärke nach Cohen herangezogen. Aufgrund des Umfanges der Ergebnisse wurden diese in den folgenden Tabellen 6 bis 13 zusammengefasst.

**Tabelle 6:** Korrelation der prä- und postinterventionell erhobenen Echokardiographieparametern untereinander zu den Zeitpunkten von Echo 01 – 02 und Echo 02 - 03

Echokardiographie-Parameter	Korrelation 01	Korrelation 02	Korrelation 03	Cohen's d 01 - 02	Cohen's d 02 - 03
LVEF (%) – LVDd (mm)	-0,608**	-0,561**	-0,644**	0,071	0,131
LVEF (%) – LVDs (mm)	-0,707**	-0,703**	-0,772**	0,008	0,152
LVEF (%) – IVSd (mm)	0,217**	0,129*	0,202*	0,091	0,075
LVEF (%) – LADs (mm)	-0,386**	-0,220**	-0,243*	0,183	0,024
LVEF (%) – RV TAPSE (mm)	0,351*	-0,126	0,515**	0,493	0,696
LVEF (%) – RVEDD (mm)	-0,041	-0,304	-0,187	0,273	0,125
LVEF (%) – PAPsys (mmHg)	-0,124	-0,335**	-0,429*	0,224	0,110

**Legende:** LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDd= linksventrikulärer diastolischer Durchmesser, LVDs= linksventrikulärer systolischer Durchmesser, IVSd= interventrikuläres Septum diastolisch, LADs= linksatrialer systolischer Diameter, RVEDD= rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, RV TAPSE= right ventricular tricuspid anular plane systolic excursion, PAPsys= systolischer pulmonalarterielle Druck

Anmerkung. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

Tabelle 7:

Echokardiographie-Parameter	Korrelation 01	Korrelation 02	Korrelation 03	Cohen's d 01 - 02	Cohen's d 02 - 03
LVDd (mm) – LVEF (%)	-0,608**	-0,561**	-0,644**	0,071	0,131
LVDd (mm) – LVDs (mm)	0,932**	0,887**	0,873**	0,266	0,062
LVDd (mm) – IVSd (mm)	-0,270**	-0,069	-0,221*	0,208	0,156
LVDd (mm) – LADs (mm)	0,437**	0,244**	0,378**	0,219	0,149
LVDd (mm) – RV TAPSE (mm)	-0,050	-0,043	-0,025	0,007	0,018
LVDd (mm) – RVEDD (mm)	0,174*	0,241	0,279*	0,070	0,041
LVDd (mm) – PAPsys (mmHg)	0,075	0,081	0,459**	0,006	0,415

Legende: LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDd= linksventrikulärer diastolischer Durchmesser, LVDs= linksventrikulärer systolischer Durchmesser, IVSd= interventrikuläres Septum diastolisch, LADs= linksatrialer systolischer Diameter, RVEDD= rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, RV TAPSE= right ventricular tricuspid anular plane systolic excursion, PAPsys= systolischer pulmonalarterielle Druck

Anmerkung. \* p < 0,05, \*\* p < 0,01

Tabelle 8:

Echokardiographie-Parameter	Korrelation 01	Korrelation 02	Korrelation 03	Cohen's d 01 - 02	Cohen's d 02 - 03
LVDs (mm) – LVEF (%)	-0,707**	-0,703**	-0,772**	0,008	0,152
LVDs (mm) - LVDd (mm)	0,932**	0,887**	0,873**	0,266	0,062
LVDs (mm) – IVSd (mm)	-0,299**	-0,038	-0,221*	0,270	0,187
LVDs (mm) – LADs (mm)	0,468**	0,246**	0,340**	0,256	0,103
LVDs (mm) – RV TAPSE (mm)	0,002	-0,371	-0,299	0,392	0,081
LVDs (mm) – RVEDD (mm)	0,180	0,230	0,209	0,052	0,022
LVDs (mm) – PAPsys (mmHg)	0,101	0,140	0,506**	0,040	0,416

Legende: LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDd= linksventrikulärer diastolischer Durchmesser, LVDs= linksventrikulärer systolischer Durchmesser, IVSd= interventrikuläres Septum diastolisch, LADs= linksatrialer systolischer Diameter, RVEDD= rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, RV TAPSE= right ventricular tricuspid anular plane systolic excursion, PAPsys= systolischer pulmonalarterielle Druck

Anmerkung. \* p < 0,05, \*\* p < 0,01

Tabelle 9:

Echokardiographie-Parameter	Korrelation 01	Korrelation 02	Korrelation 03	Cohen's d 01 - 02	Cohen's d 02 - 03
IVSd (mm) – LVEF (%)	0,217**	0,129*	0,202*	0,091	0,075
IVSd (mm) – LVDd (mm)	-0,270**	-0,069	-0,221*	0,208	0,156
IVSd (mm) – LVDs (mm)	-0,299**	-0,038	-0,221*	0,270	0,187
IVSd (mm) – LADs (mm)	0,058	0,191**	0,290**	0,135	0,105
IVSd (mm) – RV TAPSE (mm)	-0,060	0,426	-0,001	0,515	0,456
IVSd (mm) – RVEDD (mm)	-0,027	0,159	0,148	0,187	0,011
IVSd (mm) – PAPsys (mmHg)	0,014	0,148	0,146	0,135	0,002

Legende: LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDd= linksventrikulärer diastolischer Durchmesser, LVDs= linksventrikulärer systolischer Durchmesser, IVSd= interventrikuläres Septum diastolisch, LADs= linksatrialer systolischer Diameter, RVEDD= rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, RV TAPSE= right ventricular tricuspid anular plane systolic excursion, PAPsys= systolischer pulmonalarterielle Druck

Anmerkung. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

Tabelle 10:

Echokardiographie-Parameter	Korrelation 01	Korrelation 02	Korrelation 03	Cohen's d 01 - 02	Cohen's d 02 - 03
LADs (mm) – LVEF (%)	-0,386**	-0,220**	-0,243*	0,183	0,024
LADs (mm) – LVDd (mm)	0,437**	0,244**	0,378**	0,219	0,149
LADs (mm) – LVDs (mm)	0,468**	0,246**	0,340**	0,256	0,103
LADs (mm) – IVSd (mm)	0,058	0,191**	0,290**	0,135	0,105
LADs (mm) – RV TAPSE (mm)	-0,229	-0,355	-0,127	0,138	0,243
LADs (mm) – RVEDD (mm)	0,276**	0,375*	0,445**	0,111	0,084
LADs (mm) – PAPsys (mmHg)	0,211**	0,346**	0,319	0,147	0,030

Legende: LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDd= linksventrikulärer diastolischer Durchmesser, LVDs= linksventrikulärer systolischer Durchmesser, IVSd= interventrikuläres Septum diastolisch, LADs= linksatrialer systolischer Diameter, RVEDD= rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, RV TAPSE= right ventricular tricuspid anular plane systolic excursion, PAPsys= systolischer pulmonalarterielle Druck

Anmerkung. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

Tabelle 11:

Echokardiographie-Parameter	Korrelation 01	Korrelation 02	Korrelation 03	Cohen's d 01 - 02	Cohen's d 02 - 03
RV TAPSE (mm) – LVEF (%)	0,351*	-0,126	0,515**	0,493	0,696
RV TAPSE (mm) – LVDd (mm)	-0,050	-0,043	-0,025	0,007	0,018
RV TAPSE (mm) – LVDs (mm)	0,002	-0,371	-0,299	0,392	0,081
RV TAPSE (mm) – IVSd (mm)	-0,060	0,426	-0,001	0,515	0,456
RV TAPSE (mm) – LADs (mm)	-0,229	-0,355	-0,127	0,138	0,243
RV TAPSE (mm) – RVEDD (mm)	-0,109	-0,191	-0,328*	0,084	0,147
RV TAPSE (mm) – PAPsys (mmHg)	-0,103	-0,264	0,328	0,167	0,611

Legende: LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDd= linksventrikulärer diastolischer Durchmesser, LVDs= linksventrikulärer systolischer Durchmesser, IVSd= interventrikuläres Septum diastolisch, LADs= linksatrialer systolischer Diameter, RVEDD= rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, RV TAPSE= right ventricular tricuspid anular plane systolic excursion, PAPsys= systolischer pulmonalarterielle Druck

Anmerkung. \* p < 0,05, \*\* p < 0,01

Tabelle 12:

Echokardiographie-Parameter	Korrelation 01	Korrelation 02	Korrelation 03	Cohen's d 01 - 02	Cohen's d 02 - 03
RVEDD (mm) – LVEF (%)	-0,041	-0,304	-0,187	0,273	0,125
RVEDD (mm) – LVDd (mm)	0,174*	0,241	0,279*	0,070	0,041
RVEDD (mm) – LVDs (mm)	0,180	0,230	0,209	0,052	0,022
RVEDD (mm) – IVSd (mm)	-0,027	0,159	0,148	0,187	0,011
RVEDD (mm) – LADs (mm)	0,276**	0,375*	0,445**	0,111	0,084
RVEDD (mm) – RV TAPSE (mm)	-0,109	-0,191	-0,328*	0,084	0,147
RVEDD (mm) – PAPsys (mmHg)	0,369**	0,521*	0,224	0,190	0,350

Legende: LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDd= linksventrikulärer diastolischer Durchmesser, LVDs= linksventrikulärer systolischer Durchmesser, IVSd= interventrikuläres Septum diastolisch, LADs= linksatrialer systolischer Diameter, RVEDD= rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, RV TAPSE= right ventricular tricuspid anular plane systolic excursion, PAPsys= systolischer pulmonalarterielle Druck

Anmerkung. \* p < 0,05, \*\* p < 0,01

Tabelle 13:

Echokardiographie-Parameter	Korrelation 01	Korrelation 02	Korrelation 03	Cohen's d 01 - 02	Cohen's d 02 - 03
PAPsys (mmHg) – LVEF (%)	-0,124	-0,335**	-0,429*	0,224	0,110
PAPsys (mmHg) – LVDd (mm)	0,075	0,081	0,459**	0,006	0,415
PAPsys (mmHg) – LVDs (mm)	0,101	0,140	0,506**	0,040	0,416
PAPsys (mmHg) – IVSd (mm)	0,014	0,148	0,146	0,135	0,002
PAPsys (mmHg) – LADs (mm)	0,211**	0,346**	0,319	0,147	0,030
PAPsys (mmHg) – RV TAPSE (mm)	-0,103	-0,264	0,328	0,167	0,070
PAPsys (mmHg) – RVEDD (mm)	0,369**	0,521*	0,224	0,190	0,350

Legende: LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDd= linksventrikulärer diastolischer Durchmesser, LVDs= linksventrikulärer systolischer Durchmesser, IVSd= interventrikuläres Septum diastolisch, LADs= linksatrialer systolischer Diameter, RVEDD= rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, RV TAPSE= right ventricular tricuspid anular plane systolic excursion, PAPsys= systolischer pulmonalarterielle Druck

Anmerkung. \* p < 0,05, \*\* p < 0,01

### 4.3 Ergebnisse zur Fragestellung 1.3

Die Veränderung der Ausprägungen der Echokardiographie-Parameter über die Zeit wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test untersucht.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den LVEF-Werten über die Zeit. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergab einen signifikanten Unterschied der LVEF zwischen Echo 01 (Median= 29 %) und Echo 02 (Median= 42 %,  $s = -760,5$ ,  $p < 0,001$ ,  $n=65$ ), jedoch keinen zwischen Echo 02 (Median= 42 %) und Echo 03 (Median= 42 %,  $s = -65,5$ ,  $p = 0,671$ ,  $n=65$ ).

Die Ausprägung des LVDd-Wertes unterschied sich ebenfalls statistisch signifikant über die Zeit. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigte einen signifikanten Unterschied des LVDd zwischen Echo 01 (Median= 62 mm) und Echo 02 (Median= 57 mm,  $s = 1201$ ,  $p < 0,001$ ,  $n=107$ ), wiederum keinen zwischen Echo 02 (Median= 57 mm) und Echo 03 (Median= 56 mm,  $s = 571,5$ ,  $p = 0,075$ ,  $n=107$ ).

Auch die Ausprägung der LVDs-Werte wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied über die Zeit auf. Im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test konnte abermals ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Echo 01 (Median= 50 mm) und Echo 02 (Median= 42 mm,  $s = 635,5$ ,  $p < 0,001$ ,  $n=61$ ) nachgewiesen werden, aber nicht zwischen Echo 02 (Median= 42 mm) und Echo 03 (Median= 38 mm,  $s = 105,5$ ,  $p = 0,453$ ,  $n=61$ ).

Die Ausprägung der Echokardiographie-Werte des LADs veränderten sich ebenso statistisch signifikant über die Zeit. Im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Echo 01 (Median= 48 mm) und Echo 02 (Median= 44,5 mm,  $s = 544$ ,  $p = 0,004$ ,  $n=76$ ) berechnet. Zwischen Echo 02 (Median= 44,5 mm) und Echo 03 (Median= 45 mm,  $s = 181,5$ ,  $p = 0,350$ ,  $n=76$ ) war dieser nicht mehr vorhanden.

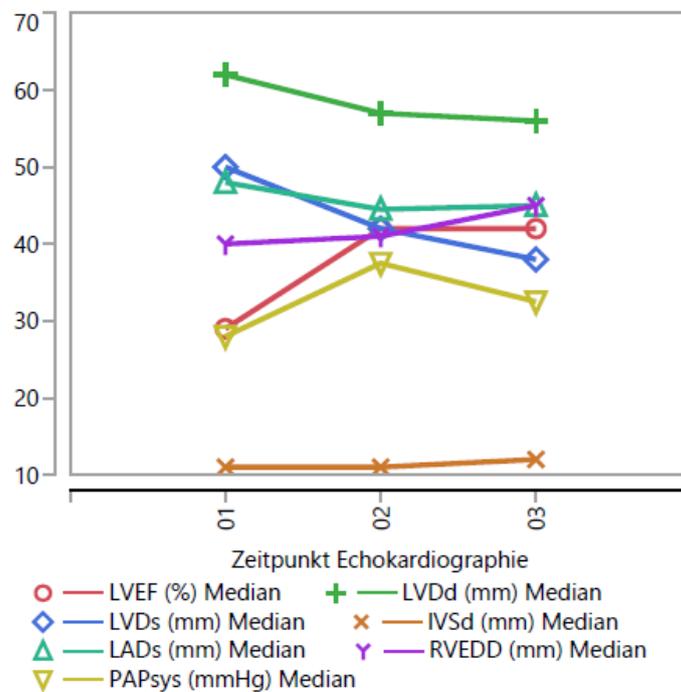
Die Ausprägung der Werte der IVSd zeigten über die Zeit hinweg keine statistisch signifikante Veränderung im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zwischen Echo 01 (Median 11 mm) und Echo 02 (Median= 11 mm,  $s = -335$ ,  $p = 0,223$ ,  $n=97$ ) und auch zwischen Echo 02 (Median= 11 mm) und Echo 03 (Median= 12 mm,  $s = -214,5$ ,  $p = 0,440$ ,  $n=97$ ).

Die Ausprägung der RV TAPSE konnte aufgrund der geringen Datenmenge nicht berechnet werden.

Die Ausprägung der Werte des RVEDD wies ebenfalls über die Zeit keinen statistisch signifikanten Unterschied im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zwischen Echo 01

(Median= 40 mm) und Echo 02 (Median= 41 mm, s= 2,5, p= 0,750, n=5) und zwischen Echo 02 (Median= 41 mm) und Echo 03 (Median= 45 mm, s= -4, p= 0,375, n=5) auf. Auch der systolische pulmonalarterielle Druck (PAPsys) veränderte sich statistisch nicht über die Zeit. Im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test war zwischen Echo 01 (Median= 28 mmHg) und Echo 02 (Median= 37,5 mmHg, s= -4,5, p= 0,695, n=10) sowie zwischen Echo 02 (Median= 37,5 mmHg) und Echo 03 (Median= 32,5 mmHg, s= 5,5, p= 0,672, n=10) keine signifikante Veränderung nachzuweisen. Die Ausprägungen und der Verlauf der Echokardiographie-Parameter über die Zeit sind in Diagramm 1 zusammenfassend dargestellt.

Diagramm 1: Ausprägungen und Verlauf der Echokardiographie-Parameter über die drei Zeitpunkte



#### 4.4 Ergebnisse zur Fragestellung 1.4

Für die Frage, wie stark sich die Echokardiographie-Parameter im Vergleich vor (Echo 01) und nach der Herzkatheteruntersuchung (Echo 02) und nach der HKU und im Verlauf (Echo 03) veränderten wurden für die jeweiligen Parameter Differenzen zwischen den erwähnten Intervallen gebildet und erneut mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test untersucht.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigte für die LVEF zwischen dem Intervall Echo 0102 (Differenz im Median= 11 %) und Echo 0203 (Differenz im Median= 0 %, s= 621,  $p < 0,001$ , n=65) einen signifikanten Unterschied.

Der LVDd veränderte sich zwischen dem Intervall Echo 0102 (Differenz im Median= -3 mm) und Echo 0203 (Differenz im Median= -1 mm, s= -477,5,  $p = 0,138$ , n=107) nicht signifikant.

Der LVDs hingegen zeigte zwischen den Intervallen Echo 0102 (Differenz im Median= -5 mm) und Echo 0203 (Differenz im Median= -1 mm, s= -376,5,  $p = 0,006$ , n=61) eine statistisch signifikante Veränderung im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

Der LADs wiederum veränderte sich zwischen den Intervallen Echo 0102 (Differenz im Median= -2 mm) und Echo 0203 (Differenz im Median= 0 mm, s= -199,5,  $p = 0,539$ , n=76) nicht signifikant.

Die IVSd zeigte zwischen den Intervallen Echo 0102 (Differenz im Median= 0 mm) und Echo 0203 (Differenz im Median= 0 mm, s= 54,5,  $p = 0,845$ , n=97) keine statistisch signifikante Veränderung.

Für die RV TAPSE lagen nicht ausreichend Werte vor, um eine Berechnung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchzuführen.

Der RVEDD veränderte sich im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zwischen den Intervallen Echo 0102 (Differenz im Median= 0 mm) und Echo 0203 (Differenz im Median= 6 mm, s= -4,00,  $p = 0,375$ , n=5) nicht signifikant.

Ebenso veränderte sich der systolische pulmonalarterielle Druck (PAPsys) zwischen den Intervallen Echo 0102 (Differenz im Median= 0,5 mmHg) und Echo 0203 (Differenz im Median= -1,5 mmHg, s= 5,50,  $p = 0,607$ , n=10) statistisch nicht signifikant.

#### 4.5 Ergebnisse zur Fragestellung 2.1

Zur Beantwortung der Frage, ob es einen Unterschied in der Ausprägung der einzelnen Echokardiographie-Parameter in Abhängigkeit der Diagnosen dilatative Kardiomyopathie (DCM) und Amyloidose (AMY) zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten gab, wurde der Wilcoxon Rangsummen-Test herangezogen.

Patienten mit DCM wiesen zum Zeitpunkt Echo 01 eine signifikant niedrigere LVEF auf (Median= 30 %, n=256) als Patienten mit Amyloidose (Median= 45,5 %, n=10,  $\text{Chi}^2= 13,180$  (1),  $p < 0,001$ ).

Zum Zeitpunkt Echo 02 war kein statistisch signifikanter Unterschied der LVEF von Patienten mit DCM (Median= 42,5 %, n=224) und derer mit Amyloidose (Median= 48 %, n= 10,  $\text{Chi}^2= 2,380$  (1),  $p= 0,123$ ) mehr nachweisbar.

Ebenso war dies der Fall zum Zeitpunkt Echo 03 bei DCM-Patienten (Median= 43 %, n=105) im Vergleich zu Patienten mit Amyloidose (Median= 50 %, n=1,  $\text{Chi}^2= 0,700$  (1),  $p= 0,404$ ).

Der LVDD von DCM- (Median= 60 mm, n=298) und AMY-Patienten (Median= 45 mm, n=17) unterschied sich zum Zeitpunkt Echo 01 signifikant voneinander ( $\text{Chi}^2= 35,940$  (1),  $p < 0,001$ ).

Zum Zeitpunkt Echo 02 war ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied des LVDD von DCM- (Median= 55 mm, n=297) zu AMY-Patienten (Median= 42 mm, n=14,  $\text{Chi}^2= 30,380$  (1),  $p < 0,001$ ) nachweisbar.

Zum Zeitpunkt Echo 03 konnte bei Patienten mit DCM (Median= 57,5 mm, n=140) und Amyloidose (Median= 40 mm, n=4) nach wie vor ein statistisch signifikanter Unterschied des LVDD nachgewiesen werden ( $\text{Chi}^2= 9,550$  (1),  $p= 0,002$ ).

Der LVDs von DCM-Patienten (Median= 50 mm, n=238) unterschied sich zum Zeitpunkt Echo 01 signifikant von AMY-Patienten (Median= 29 mm, n=17,  $\text{Chi}^2= 29,125$  (1),  $p < 0,001$ ).

Zum Zeitpunkt Echo 02 bestand der statistisch signifikante Unterschied weiterhin. Patienten mit DCM wiesen im Median einen LVDs von 41 mm auf (n=260), Patienten mit Amyloidose einen LVDs von 32 mm (n=12,  $\text{Chi}^2= 13,461$  (1),  $p < 0,001$ ).

Zum Zeitpunkt Echo 03 hingegen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied des LVDs für Patienten mit DCM (Median= 41,5, n=108) und Patienten mit Amyloidose nachgewiesen werden (Median= 23 mm, n=1,  $\text{Chi}^2= 2,735$  (1),  $p= 0,098$ ).

Der LADs unterschied sich zum Zeitpunkt Echo 01 bei Patienten mit DCM (Median=

48 mm, n=288) nicht signifikant von Amyloidose-Patienten (Median= 45 mm, n=16,  $\text{Chi}^2= 0,093$  (1),  $p= 0,760$ ).

Zum Zeitpunkt Echo 02 konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied des LADs zwischen DCM- (Median= 45 mm, n=268) und Amyloidose-Patienten (Median= 49 mm, n=11,  $\text{Chi}^2= 2,632$  (1),  $p= 0,105$ ) festgestellt werden.

Auch zum Zeitpunkt Echo 03 gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied des LADs bei Patienten mit DCM (Median= 45 mm, n=108) und Amyloidose (Median= 42 mm, n=2,  $\text{Chi}^2= 0,380$  (1),  $p= 0,538$ ).

Patienten mit DCM hatten zum Zeitpunkt Echo 01 eine signifikant niedrigere IVSd (Median= 11 mm, n=292) als Patienten mit Amyloidose (Median= 16 mm, n=17,  $\text{Chi}^2= 38,576$  (1),  $p< 0,001$ ).

Zum Zeitpunkt Echo 02 war dieser Unterschied in der Ausprägung der IVSd auch nachweisbar. DCM-Patienten hatten wieder eine signifikant niedrigere IVSd (Median= 11 mm, n=291) als Amyloidose-Patienten (Median= 17 mm, n=13,  $\text{Chi}^2= 13,052$  (1),  $p< 0,001$ ).

Auch zum Zeitpunkt Echo 03 war dieser statistisch signifikante Unterschied beständig. Patienten mit DCM hatten auch hier eine niedrigere IVSd (Median= 11 mm, n=135) als Patienten mit Amyloidose (Median= 15 mm, n=3,  $\text{Chi}^2= 6,010$  (1),  $p= 0,014$ ).

Die RV TAPSE unterschied sich zum Zeitpunkt Echo 01 nicht signifikant in Bezug auf die Diagnosen DCM (Median= 18 mm, n=49) und Amyloidose (Median= 17 mm, n=1,  $\text{Chi}^2= 0,121$  (1),  $p= 0,728$ ).

Zum Zeitpunkt Echo 02 war ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied der RV TAPSE von DCM- (Median= 16, n=7) und Amyloidose-Patienten (Median= 11 mm, n=1,  $\text{Chi}^2= 2,361$  (1),  $p= 0,124$ ) nachweisbar.

Zum Zeitpunkt Echo 03 hingegen konnte zwischen Patienten mit DCM (Median= 20 mm, n=41) und Amyloidose (Median= 11.5 mm, n=2,  $\text{Chi}^2= 4,113$  (1),  $p= 0,043$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied der RV TAPSE nachgewiesen werden.

Der RVEDD zeigte zum Zeitpunkt Echo 01 bei DCM-Patienten (Median= 41 mm, n=119) und Amyloidose-Patienten (Median= 39,5 mm, n=4), keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $\text{Chi}^2= 0,059$  (1),  $p= 0,808$ ).

Auch zum Zeitpunkt Echo 02 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied des RVEDD bei DCM-Patienten (Median= 39,5 mm, n=30) und solchen mit Amyloidose (Median= 44 mm, n=2,  $\text{Chi}^2= 0,737$  (1),  $p= 0,391$ ) nachgewiesen werden.

Zum Zeitpunkt Echo 03 änderte sich dies auch nicht. Der RVEDD der Patienten mit

DCM (Median= 38, n=69) und mit Amyloidose (Median= 40 mm, n=3, Chi<sup>2</sup>= 0,135 (1), p= 0,714) unterschied sich nicht statistisch signifikant voneinander.

Der systolisch pulmonalarterielle Druck war bei Patienten mit DCM (Median= 29 mmHg, n=189) zum Zeitpunkt Echo 01 nicht signifikant unterschiedlicher als bei Patienten mit Amyloidose (Median= 31 mmHg, n=10, Chi<sup>2</sup>= 0,196 (1), p= 0,658). Auch zum Zeitpunkt Echo 02 war hier kein signifikanter Unterschied zwischen DCM- (Median= 24 mmHg, n=155) und Amyloidose-Patienten (Median= 30 mmHg, n=7, Chi<sup>2</sup>= 3,739 (1), p= 0,053) festzustellen.

Beim Zeitpunkt Echo 03 war ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied des PAPsys bei Patienten mit DCM (Median= 26 mmHg, n=30) und solchen mit Amyloidose (Median= 28 mmHg, n=2, Chi<sup>2</sup>= 0,038 (1), p= 0,845) feststellbar.

Die Ausprägungen und Verlauf der Echokardiographie-Parameter über die Zeit getrennt nach den Diagnosen DCM und Amyloidose sind zusammenfassend in den Diagrammen 2 und 3 dargestellt

Diagramm 2: Ausprägungen und Verlauf der Echokardiographie-Parameter von DCM-Patient/-innen über die drei Zeitpunkte

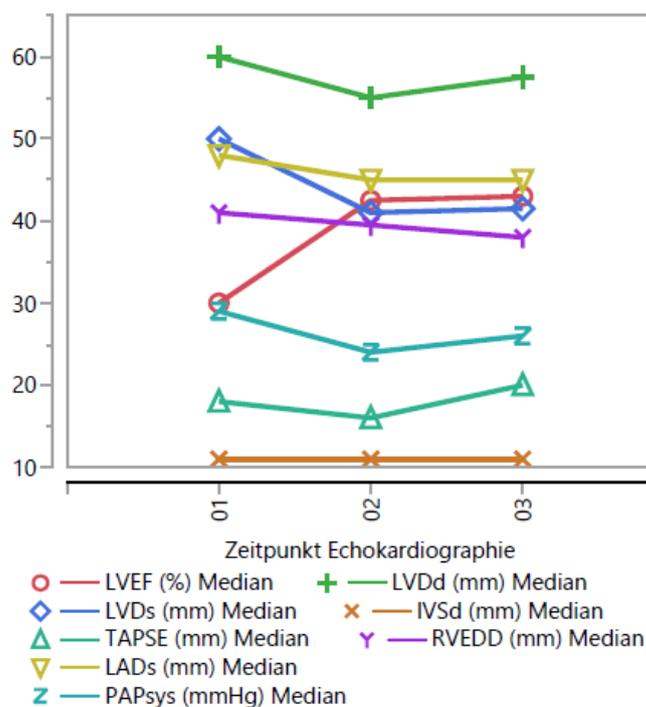
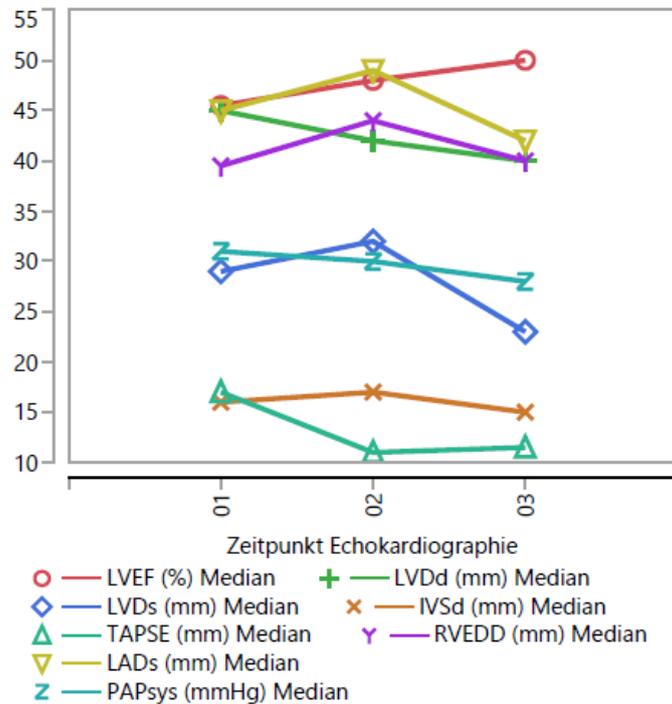


Diagramm 3: Ausprägungen und Verlauf der Echokardiographie-Parameter von Amyloidose -Patient/-innen über die drei Zeitpunkte



#### 4.6 Ergebnisse zur Fragestellung 2.2

Im letzten Punkt der statistischen Auswertung soll die Frage, ob und wie unterschiedlich stark sich die Echokardiographie-Parameter im Vergleich prä- und postinterventionell bzw. postinterventionell und im Verlauf in Abhängigkeit der Diagnosen DCM und Amyloidose verändert haben, im Fokus stehen. Hierzu wurden die Differenzen zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten in Abhängigkeit der Diagnosen mittels Wilcoxon Rangsummen-Test untersucht.

Bei Patienten mit DCM hatte sich die LVEF im Intervall Echo 0102 (Differenz im Median= 10 %, n=149) signifikant gebessert, während sie sich bei Amyloidose-Patienten (Differenz im Median= -0,5 %, n=4,  $\text{Chi}^2= 4,217 (1)$ ,  $p= 0,040$ ) leicht verschlechterte. Im Intervall Echo 0203 konnte weder für die DCM- (Differenz im Median= 0 %, n=77) noch die Amyloidose-Gruppe (Differenz im Median= -2 %, n=1,  $\text{Chi}^2= 0,416 (1)$ ,  $p= 0,519$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Der LVDd hatte sich im Intervall Echo 0102 bei Patienten mit DCM (Differenz im Median= -4 mm, n=225) leicht verändert. Patienten mit Amyloidose zeigten eine

ebenfalls statistisch signifikante, wenn auch geringer ausgeprägte Veränderung (Differenz im Median= -1 mm, n=11,  $\text{Chi}^2= 4,041$  (1),  $p= 0,044$ ).

Im Intervall Echo 0203 war weder für die DCM-Gruppe (Differenz im Median= -1 mm, n=119) noch die Amyloidose-Gruppe (Differenz im Median= -1 mm, n=3,  $\text{Chi}^2= 0,417$  (1),  $p= 0,519$ ) eine statistisch signifikante Veränderung des LVDd nachweisbar.

Im Intervall Echo 0102 wies der LVDs bei DCM-Patienten (Differenz im Median= -6 mm, n=156) einen statistisch signifikanten Unterschied auf. Bei Patienten mit Amyloidose (Differenz im Median= 0,5 mm, n=10,  $\text{Chi}^2= 6,279$  (1),  $p= 0,012$ ) konnte dies ebenfalls beobachtet werden.

Im Intervall Echo 0203 konnte sowohl für die DCM-Patienten (Differenz im Median= -1 mm, n=83) als auch für solche mit Amyloidose (Differenz im Median= 5 mm, n=1,  $\text{Chi}^2= 0,615$  (1),  $p= 0,433$ ) kein statistisch signifikanter Unterschied des LVDs beobachtet werden.

Im Intervall Echo0102 veränderte sich der LADs sowohl bei Patienten mit DCM (Differenz im Median= -3 mm, n=195) als auch mit Amyloidose (Differenz im Median= 0 mm, n=7,  $\text{Chi}^2= 1,111$  (1),  $p= 0,292$ ) nicht statistisch signifikant.

Im Intervall Echo 0203 war ebenfalls keine Veränderung des LADs bei Patienten mit DCM (Differenz im Median= -1 mm, n=87) und Amyloidose (Differenz im Median= -0.5 mm, n=2,  $\text{Chi}^2= 0,009$  (1),  $p= 0,923$ ) zu beobachten.

Die IVSd veränderte sich im Intervall Echo 0102 bei Patienten mit DCM (Differenz im Median= 0 mm, n=215) und auch Amyloidose-Patienten (Differenz im Median= -1.5 mm, n=10,  $\text{Chi}^2= 2,466$  (1),  $p= 0,116$ ) ebenso nicht statistisch signifikant.

Im Intervall Echo 0203 war sowohl bei DCM- (Differenz im Median= 0 mm, n=113) als auch bei Amyloidose-Patienten (Differenz im Median= 2 mm, n=3,  $\text{Chi}^2= 0,015$  (1),  $p= 0,668$ ) keine statistisch signifikante Veränderung der IVSd nachweisbar.

Die Veränderung der RV TAPSE konnte aufgrund fehlender Werte nicht berechnet werden.

Die RVEDD veränderte sich im Intervall Echo 0102 bei Patienten mit DCM (Differenz im Median= -1 mm, n=11) und Amyloidose (Differenz im Median= -4 mm, n=1,  $\text{Chi}^2= 0,530$  (1),  $p= 0,467$ ) nicht statistisch signifikant.

Für das Intervall Echo 0203 sind nicht genügend Daten für eine statistische Berechnung vorhanden.

Der systolisch pulmonalarterielle Druck veränderte sich im Intervall Echo 0102 sowohl

bei DCM-Patienten (Differenz im Median= -2,5 mmHg, n=94) als auch bei Amyloidose-Patienten (Differenz im Median= -1 mmHg, n=4,  $\text{Chi}^2= 0,050$  (1),  $p= 0,822$ ) nicht signifikant.

Im Intervall Echo 0203 waren auch hier nicht genügend Werte für eine statistische Auswertung vorhanden.

## 5. Diskussion

### 5.1 Diskussion der Ergebnisse der gesamten Stichprobe

#### 5.1.1 Entwicklung der Echokardiographie-Parameter

Mit 29% im Median hatten die Patienten zum Zeitpunkt ihrer Erstuntersuchung an der Universitätskardiologie Jena eine stark eingeschränkte LVEF. Im Anschluss an die Herzkatheteruntersuchung mit EMB-Entnahme, im Median nach 73,5 Wochen, verbesserte sich zwar die LVEF signifikant, blieb mit 42% ( $KI_{95\%} = 38,7 - 44,74\%$ ) dennoch deutlich unter dem Normwert von  $>50\%$  (Flachskampf 2002). Ein Anstieg von über 10% ist jedoch als klinisch relevante Verbesserung der LVEF in seriellen Untersuchungen über mehrere Zeitpunkte bereits beschrieben worden (Cho et al. 2018). Im Verlauf stagnierte die LVEF und es zeigte sich demzufolge keine weitere Verbesserung. Ähnliche Daten für die DCM-Patienten wurden 2017 von Gigli et al. in einer retrospektiven Vergleichsstudie zwischen der MDCM und DCM über einen Zeitraum von 23 Jahren veröffentlicht. Hier wurde die bereits 1985 erstmals beschriebene MDCM mit der DCM verglichen und für erstere ein besseres Outcome nachgewiesen (Gigli et al. 2017, Keren et al. 1985, Tayal et al. 2017).

Der LVDd zeigte im gesamten Patientenkollektiv einen ähnlichen Verlauf wie die LVEF. Nahm dieser nach der Herzkatheteruntersuchung noch statistisch signifikant im Median um 5 mm ab, war im Verlauf kein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten und befand sich im Median mit 56 mm ( $KI_{95\%} = 53,88 - 58,22$  mm) knapp über dem Normbereich (Flachskampf 2002).

Der LVDs nahm nach der Herzkatheteruntersuchung ebenfalls statistisch signifikant ab. Die Verkleinerung des Diameters um 8 mm im Median war etwas ausgeprägter als in der Diastole, aber auch hier befand sich der LVDs mit 42 mm im Median etwas über dem Normbereich von maximal 40 mm. Im Verlauf war eine Normalisierung im Median auf 38 mm ( $KI_{95\%} = 37,82 - 44,97$  mm) zu beobachten, diese war aber nicht statistisch signifikant. Die erhobenen Daten stützen jene von Gupta et al., insbesondere durch die deutlich größere Anzahl an Patienten (Gupta et al. 2016). Die Entwicklung der linksventrikulären Diameter lässt somit auf ein positives Outcome schließen. Der Verlauf von Patienten mit weiterhin persistierend, massiv erweiterter linksventrikulärer Diameter  $> 75$ mm wäre mit einem schlechteren Outcome assoziiert (Lee et al. 1993). Der LADs war nach der Herzkatheteruntersuchung signifikant um 3,5 mm auf 44,5 mm im Median ( $KI_{95\%} = 44,22 - 48,25$  mm) gesunken und befand sich somit nicht wieder

im Normbereich von  $< 40$  mm (Flachskampf 2002). Im Verlauf trat keine weitere signifikante Veränderung ein. Diagnostik und eventuelle Therapie scheinen also einen Einfluss auf zeitnahe Veränderungen zu haben. Dieser Einfluss besteht im Verlauf nicht mehr in signifikantem Ausmaß. Diese Daten sind kongruent zu jenen von Rossi et. al., die als Ergebnis einer multizentrischen Studie nicht nur den Zusammenhang zwischen vergrößertem linksventrikulären Diameter und erhöhtem PAPsys, sondern auch Symptomschwere und schlechterer Prognose nachwiesen. Zudem erhöht sich das Risiko für Komplikationen wie Vorhofflimmern und folglich thromboembolische Ereignisse (Rossi et al. 2018, Vaziri et al. 1994). Die Beziehung zwischen linksventrikulärem Volumen und Diameter ist allerdings nichtlinear (Schabelman et al. 1981). Die alleinige Bestimmung des LAD bietet also keine sensitive Messmethode der linksatrialen Dilatation. Eine Kombination von LAD und LA-Volumen erhöht deren Einschätzung und Vorhersage von Vorhofflimmern (Tsang et al. 2001).

Die interventrikuläre Septumdicke veränderte sich nicht signifikant über die Zeit. Zu beachten sei allerdings, dass diese sich mit 11 bzw. 12 mm ( $KI_{95\%} = 11,23 - 12,27$  mm) im Normbereich befand (Flachskampf 2002).

Wie die IVSd veränderte sich der RVEDD über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht signifikant. Ein statistisch signifikanter Einfluss von Diagnostik und Therapie auf den RVEDD konnte somit nicht nachgewiesen werden. Dies ist der geringen Stichprobe von  $n=5$  geschuldet. Generell scheint die Datenlage zur rechtsventrikulären Morphologie, insbesondere des RVEDD als prognostischer Faktor von Herzinsuffizienzpatienten, nicht solide zu sein. Aissaoui et al. untersuchten u.a. den basalen RVEDD als Teil des ARVADE-Score um präoperativ das Risiko für Rechtsherzversagen nach einer LVAD-Implantation einschätzen zu können. Weitere Variablen dieses Scores sind  $Em/S_{LAT} \geq 18,5$  und INTERMACS Level 1. Hier konnte ein Zusammenhang zwischen dem RVEDD und Rechtsherzversagen nach LVAD-Implantation gezeigt werden (Aissaoui et al. 2015).

Die Evaluierung der rechtsventrikulären Funktion mittels TTE ist infolge der anatomischen Gegebenheiten des rechten Ventrikels technisch anspruchsvoller und wird zurückhaltender durchgeführt als die linksventrikuläre Funktion (Champion et al. 2009, Voelkel et al. 2006). Ein wichtiger echokardiographischer Parameter in diesem Zusammenhang ist die TAPSE. Sie ist hier wahrscheinlich die am meisten beschriebene und mittlerweile auch bestätigte Methode (Haddad et al. 2008, Ponikowski et al. 2016). Ghio et al. beschrieben 2013 in einer multizentrischen Studie

an drei tertiären Zentren in Italien das erhöhte Risiko von Patienten mit CHF für eine dringliche Herztransplantation bei erhöhtem PAPsys  $\geq 40$  mmHg sowie TAPSE  $\leq 14$  mm (Ghio et al. 2013). Darüber hinaus kann die TAPSE in Kombination mit dem HeartMate Risk Score eingesetzt werden, um Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Rechtsherzversagen nach einer LVAD-Implantation zu identifizieren (Raymer et al. 2019). In einer neueren Publikation zeichneten Venner et al. den zusätzlichen prognostischen Wert der rechtsventrikulären Dysfunktion bei einer TAPSE  $\leq 15$  mm, unabhängig von der linksventrikulären Funktion (Venner et al. 2016). Allerdings wurde sie in unserem Patientenkollektiv nicht routinemäßig erhoben. Für die statistische Auswertung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test waren daher leider nicht ausreichend Werte vorhanden.

Der systolische pulmonalarterielle Druck nahm nach der Entnahme der EMB's um 9,5 mmHg auf 37,5 mmHg zu. Im Verlauf war dieser dann auf 32,5 mmHg tendentiell regredient. Ein schlechteres Outcome für Patienten mit Herzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie ist bereits beschrieben worden. In einer prospektiven Studie mit 334 Patienten und pulmonaler Hypertonie aufgrund einer Erkrankung des linken Herzens und HFpEF betrug das Einjahres-Überleben 82%, nach zwei Jahren nur noch 74% (Agarwal et al. 2012). Unsere erhobenen Daten hatten jedoch durch die kleine Stichprobengröße von  $n=10$  statistisch keine Signifikanz.

Zusammenfassend waren im gesamten Patientenkollektiv die Veränderungen von LVEF, LVDs, LVDd und LADs zunächst signifikant. Bei keinem der zuvor genannten Parameter gab es eine signifikante Veränderung im weiteren Verlauf. Diagnostik und Therapie scheinen somit lediglich einen Einfluss zu Beginn zu haben. IVSd, RVEDD und PAPsys unterlagen im gesamten Beobachtungszeitraum keiner signifikanten Veränderung.

Im Vergleich der Stärke der Veränderungen der Echokardiographie-Parameter während den Intervallen zwischen den Erhebungen war kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Auch im Vergleich zwischen den Entitäten DCM und Amyloidose waren die Entwicklungen im Wesentlichen nicht unterschiedlich stark.

### 5.1.2 Zusammenhänge zwischen den Echokardiographie-Parametern

Die statistische Auswertung zeigt, dass die LVEF vor der Herzkatheteruntersuchung nur in einem geringen Zusammenhang zu deren Ausprägung nach dem Eingriff und im Verlauf stand. Dies lässt darauf schließen, dass die Entwicklung der LVEF nur gering von der ursprünglichen Ausprägung beeinflusst wird.

Der Zusammenhang mit anderen Echokardiographie-Parametern fiel unterschiedlich, aber zeitlich konstant aus. Während die LVEF mit der linksventrikulären Größe stark korrelierte und folglich mit dieser in entscheidendem Zusammenhang steht, ist dieser Effekt im linken Vorhof deutlich geringer ausgeprägt. Der Zusammenhang mit der rechtsventrikulären Größe ist ebenfalls gering, mit der rechtsventrikulären Pumpfunktion jedoch zu Beginn und im späteren Verlauf ausgeprägter.

Der Verlauf der Entwicklung des LVDd kann zwischen den Untersuchungszeitpunkten anhand der Ausprägungen und ihrer Korrelation gut vorhergesagt werden. Der bereits für die LVEF beschriebene signifikante Zusammenhang fällt in Bezug auf den LVDs noch stärker und zeitlich ebenso konstant aus. Dies erlaubt wie bereits in 5.1.1 beschrieben Schlüsse auf die Verbesserung der LVEF. Ein relevanter Zusammenhang zu rechtsventrikulären Echokardiographie-Parametern bestand auch hier nicht.

Die Korrelationen des LVDs verhielten sich ähnlich zum LVDd, folglich kann auch das Verhalten des LVDs anhand seiner Ausprägungen im weiteren Verlauf vorhergesagt werden. Der Zusammenhang zu anderen links- und rechts-ventrikulären Parametern wurde bereits ausgeführt.

Der Zusammenhang der IVSd-Messungen über die Zeit war moderat ausgeprägt. Mit anderen Echokardiographie-Parametern korrelierte sie aufgrund der normwertigen Messergebnisse in der Folge nur schwach bis gar nicht. Zusammenhänge ergaben sich demnach nicht.

Der Zusammenhang der gemessenen LADs-Werte bleibt über die Zeit relativ stabil. Während eine Vorhersage über den gesamten Zeitraum schlechter möglich ist, ist diese zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten deutlich besser möglich. Ein starker statistischer Zusammenhang mit den anderen Echokardiographie-Parametern war auch hier nicht nachweisbar.

Der Zusammenhang der RVEDD zu Beginn fiel indes sehr hoch aus, im weiteren Verlauf und über den gesamten Beobachtungszeitraum war dieser dagegen nur gering. Ein Zusammenhang mit anderen Echokardiographie-Parametern konnte nicht nachgewiesen werden. Gleiches gilt auch für die RV TAPSE. Der rechte Ventrikel und

auch die rechtsventrikuläre Funktion und umgekehrt scheinen folglich nicht von Veränderungen der anderen Herzhöhlen und Strukturen beeinflusst zu werden.

Zu Beginn des Erhebungszeitraumes war der Zusammenhang der PAPsys-Werte gering, im Verlauf stieg dieser allerdings stark an. Andere Echokardiographie-Parameter standen, waren sie denn signifikant, in keinem starken Zusammenhang zum pulmonalarteriellen Druck.

## 5.2 Diskussion DCM vs. Amyloidose

Betrachtet man die Entwicklung der LVEF getrennt nach den Diagnosen DCM und Amyloidose, fällt die anfangs deutlich niedrigere, jedoch für das Krankheitsbild DCM typisch reduzierte LVEF mit einer anfänglichen Verbesserung und im Verlauf stagnierenden Entwicklung auf (Metra et al. 2003). Patienten mit Amyloidose hatten ebenfalls mit 45,5 % eine für dieses Krankheitsbild zu erwartende, gering eingeschränkte LVEF (Rahman et al. 2004). Diese besserte sich im Verlauf um 4,5 % auf insgesamt 50 %. Diese LVEF-Bereiche sind sowohl für die AL- als auch die ATTR-Amyloidose beschrieben worden (Cappelli et al. 2015). Die globale linksventrikuläre Funktion bleibt zudem bei Amyloidose-Patienten mit kardialer Beteiligung bis ins fortgeschrittene Krankheitsstadium erhalten (Flodrova et al. 2018, Siddiqi und Ruberg 2018). Im Beobachtungszeitraum nach der EMB war der Unterschied der LVEF zwischen Patienten mit DCM und Amyloidose, geschuldet der kleinen Amyloidose-Gruppe, nicht signifikant.

DCM-Patienten hatten einen für dieses Krankheitsbild im typischen Ausmaß diastolisch erweiterten linken Ventrikel, welcher sich zunächst auf knapp über die Norm verkleinerte und somit ein verbessertes Outcome bzw. Ansprechen der Therapie impliziert (Gupta et al. 2016). Patienten mit Amyloidose waren hier wie zu erwarten gänzlich unauffällig (Cappelli et al. 2015). Der Unterschied des LVDd zwischen DCM- und Amyloidose-Patienten war folglich statistisch signifikant.

Ein Unterschied des LVDs zwischen DCM- und Amyloidose-Patienten war anfänglich zu beobachten. Patienten mit DCM hatten zunächst einen LVDs von 50 mm, der in der Folge auf knapp über die obere Normgrenze abnahm und im Verlauf stagnierte (Flachskampf 2002). Der LVDs von Patienten mit Amyloidose war stets im unteren Normbereich und unterschied sich signifikant von DCM-Patienten.

Der LADs von Patienten mit DCM zeigte sich mit 48 mm erwartungsgemäß dilatiert

(Park et al. 2012). Zwar trat eine Abnahme der Dilatation ein, blieb jedoch 5 mm oberhalb der Norm. Die negativen Folgen auf den Verlauf bzw. das erhöhte Risiko von Komplikationen wurde in 5.1.1 bereits erläutert. Merlo et al. konnten in einer retrospektiven Analyse von 275 Patienten mit DCM den prognostischen Wert eines vergrößerten linken Vorhofes (hier gemessen in  $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) in Kombination des Füllungsindex  $E/E'$  erneut beweisen (Merlo et al. 2019). Patienten mit Amyloidose hatten echokardiographisch über den gesamten Beobachtungszeitraum ebenfalls einen dilatierten linken Vorhof. Dies ist auch bei der Amyloidose ein typischer Befund im TTE aufgrund der Infiltration durch Amyloid (Modesto et al. 2005). Zwar ist in aktuelleren Publikationen die Messung des LAD in Bezug auf die Körperoberfläche üblich, so konnte jedoch die Framingham Heart Studie einen prädiktiven Wert der eindimensionalen Messung des LAD mittels M-Mode in Bezug auf nichtrheumatisches Vorhofflimmern aufzeigen (Vaziri et al. 1994). Mohty et al. dokumentierten 2011 in einer retrospektiven Analyse über 14 Jahre den prädiktiven Wert der linksatrialen Größe für das Gesamtüberleben von Patienten mit primärer systemischer Amyloidose (Mohty et al. 2011). Statistisch war kein signifikanter Unterschied des LAD zwischen den beiden Krankheitsbildern vorhanden.

Die IVSd befand sich bei DCM-Patienten, dem weitaus größeren Teil, mit Werten von im Median 11 und 12 mm im Normbereich (Park et al. 2012). Bei Patienten mit Amyloidose hingegen zeigte sich die interventrikuläre Septumdicke im Median mit 16 mm verdickt. Ein wie in 1.1.4 beschrieben charakteristischer echokardiographischer Befund (Cappelli et al. 2015). Mit 15 mm in der Verlaufsmessung blieb eine Normalisierung aus. Folglich konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der IVSd zwischen den einzelnen Entitäten nachgewiesen werden. Suresh et al. identifizierten in einer 2014 publizierten Arbeit 7 von 255 Amyloidose-Patienten mit eingeschränkter LVEF ( $< 40\%$ ) und normaler IVSd, 6 davon mit AL- und einer mit seniler Amyloidose. Als alleiniges Ausschlusskriterium einer Amyloidose sollte eine normale IVSd somit nicht angewendet werden (Suresh et al. 2014).

Der rechte Ventrikel von Patienten mit DCM war initial mit 41 mm deutlich dilatiert und nahm daraufhin um 1,5 und im Verlauf um 3 mm im Vergleich zum Ausgangswert ab. Die Bedeutung des rechten Ventrikels mit systolischer Dysfunktion auf dem Boden einer DCM wurde bereits beschrieben (Abramson et al. 1992). Patienten mit biventrikulärer Dysfunktion haben häufiger ein höheres NYHA-Stadium sowie ein schlechteres Langzeit-Outcome (La Vecchia et al. 1999). Bei Patienten mit Amyloidose

war im Gesamten keine Abnahme des RVEDD zu beobachten. Wie für die DCM ist die rechtsventrikuläre Dilatation sowohl für die AL- als auch die ATTR-Amyloidose ein charakteristischer Befund (Cappelli et al. 2015). Statistisch bestand zudem kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Krankheitsbildern.

Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes war die TAPSE der DCM-Patienten mit 18 mm nicht eingeschränkt. Es folgte eine leichte Abnahme auf 16 mm und im Verlauf war mit 20 mm eine Besserung gegenüber der Erstmessung zu verzeichnen. Diese Ergebnisse sind durchaus zu erwarten, da die Prävalenz der rechtsventrikulären Dysfunktion bei der DCM zwischen 34 und 65% schwankt (Gulati et al. 2013, La Vecchia et al. 2001).

In einer 2016 publizierten prospektiven Studie von Bodez et al. war eine TAPSE  $\leq 14$  mm als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Komplikationen wie Tod, Herztransplantation und akute Herzinsuffizienz aufgrund kardialer Amyloidose identifiziert und somit als Routineparameter in der echokardiographischen Untersuchung empfohlen worden. Unter unseren Amyloidose-Patienten war die TAPSE mit 17 mm unauffällig, während sie nach der EMB und im Verlauf mit 11 bzw. 11,5 deutlich abfiel. Vor und nach der EMB unterschied sich die TAPSE aufgrund zu wenig erhobener Werte nicht signifikant zwischen den beiden Krankheitsbildern. Zum Erhebungszeitpunkt im weiteren Verlauf war die TAPSE der Amyloidose-Patienten allerdings signifikant eingeschränkter als die der DCM-Gruppe. Dies unterstreicht die Häufigkeit der rechtsventrikulären Dysfunktion bei kardialer Amyloidose im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf und die Notwendigkeit der Einbeziehung des rechten Herzens in der echokardiographischen Untersuchung (Bodez et al. 2016, Flodrova et al. 2018).

Patienten mit DCM hatten zu allen Zeitpunkten einen normwertigen systolischen pulmonalen Druck, ebenso wie Patienten mit Amyloidose. Ein statistischer Unterschied war daher nicht nachweisbar.

Wie oben bereits erläutert ist ein erhöhter PAPsys mit einem vergrößerten linken Vorhof und schlechterem Outcome assoziiert. Rossi et al teilten in ihrer Studie 1256 Patienten mit HFrEF aufgrund ischämischer und nichtischämischer Ätiologie in drei Gruppen anhand des PAPsys ein (Rossi et al. 2018). Unsere Daten für den PAPsys und dessen Assoziation mit dem LADs decken sich gut mit denen von Rossi et al. Zum ersten Erhebungszeitpunkt waren sowohl die DCM- als auch die AMY-Gruppe mit 29 bzw. 31 mmHg leicht erhöht, um postinterventionell mit 24 mmHg (DCM) bzw. 30

mmHg (AMY) in den Normbereich bzw. leicht darüber zu fallen. Im Verlauf stieg die DCM-Gruppe wieder leicht auf 26 mmHg, während die AMY-Gruppe auf 28 mmHg abfiel und sich somit erstmals wieder im Normbereich befand. Ein statistisch signifikanter Unterschied war hier nicht zu beobachten.

Die hier dargestellten Ergebnisse von DCM und Amyloidose entsprechen den in der Literatur beschriebenen Befunden und Verläufe. In der DCM-Therapie gelten nach wie vor die bereits unter Punkt 1.1.5 beschriebenen Therapieprinzipien. Bei Herzinsuffizienz gelten diese für DCM und akute Myokarditis gleichermaßen. Letztere geht in etwa 20 % in eine DCM über, wobei der natürliche Verlauf von vollständiger Ausheilung bis zur hin zur Herztransplantation und tödlichem Ausgang aufgrund plötzlichen Herztodes oder terminaler Herzinsuffizienz sehr heterogen ist. Zur Prävention des plötzlichen Herztodes innerhalb der ersten drei Monate nach Diagnosestellung wird mittlerweile der tragbare Kardioverter-Defibrillator empfohlen. Das 5-Jahres-Überleben von bioptisch nachgewiesener Myokarditis und idiopathischer DCM ist mit 56% vs. 54% vergleichbar (Noutsias 2016). Der Nutzen von Stammzellen in der Therapie der Herzinsuffizienz und der DCM wird noch untersucht. Ein Nutzen konnte, auch aufgrund der geringen Zahl geeigneter Probanden, bisher nicht bewiesen werden (Weintraub et al. 2017).

Für die Therapie der kardialen Amyloidose ist die frühzeitige Diagnose ein entscheidendes Kriterium. Typische Pharmaka aus dem Bereich der Herzinsuffizienz haben mitunter einen negativen Effekt, denn der diuretische und Nachlast-senkende Effekt kann zur Aggravierung der Symptome der restriktiven Herzinsuffizienz-Komponente führen, mit symptomatischer Abnahme des arteriellen Blutdrucks, Hypotensionen und Kollaps (Rapezzi et al. 2009, Rigopoulos et al. 2019). Bei der AL-Amyloidose kommen im Wesentlichen Chemotherapeutika zum Einsatz (Rigopoulos et al. 2019). In der Behandlung der ATTR-Amyloidose sind mittlerweile Pharmaka mit verschiedenen Ansätzen in Entwicklung. Tafamidis ist in der Lage Transthyretin zu binden und zu stabilisieren. Eine Reduktion der Gesamtmortalität und Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz konnten in der ATTR-ACT-Studie belegt werden (Maurer et al. 2018). Das Antisense-Oligonukleotid Patisiran gehört zu der Substanzklasse der RNAI-Therapeutika und verhindert die Produktion von Transthyretin. In der Phase 3 Studie APOLLO von Adams et al. war neben der Besserung der Polyneuropathie eine signifikante Reduktion des NT-proBNP zu beobachten (Wood 2018).

### 5.3 Diskussion der Methodik/Limitation der Studie

Die vorliegende Studie ist monozentrisch. Dieses Studiendesign erlaubt einerseits, im Vergleich zu multizentrischen Studien, eine einfachere Standardisierung sowie deren weniger aufwendige Datenerhebung. Zudem ermöglicht es die Evaluierung von Diagnostik, Therapie und Krankheitsverlauf von an der Universitätsklinik Jena behandelten Patienten. Andererseits könnte die geringere Varianz der durchführenden interventionellen Kardiologen einen zentrumsassoziierten Bias zur Folge haben. Eine multizentrische Erhebung von Daten würde die Aussagekraft erhöhen. In diesem Zusammenhang sei auch zu erwähnen, dass die transthorakale Echokardiographie zwar ein unverzichtbares diagnostisches Instrument darstellt, bei deren Interpretation die mögliche Beeinflussung ihrer Aussagekraft durch die Erfahrung und Expertise der untersuchenden Kollegen/-innen, trotz standardisiertem Untersuchungsablauf, zu berücksichtigen ist. Unvollständige Untersuchungsbefunde und teils auch gänzlich fehlende Werte waren ein Problem in der Analyse der Daten. Oftmals wurde sich bei schlechter Schallbarkeit hier auf die visuelle Einschätzung der Pumpfunktion sowie Ausschluss eines postinterventionellen Perikardergusses beschränkt. Da Jena als einzige Universitätsklinik Thüringens einen entsprechend großen und überregionalen Einzugsbereich hat, können fehlende Werte bzw. Untersuchungen im Verlauf (Echo 03) allerdings auch durch eine heimatnahe Weiterbehandlung bzw. Nachsorge erklärt werden. In die statistische Berechnung der jeweiligen Parameter wurden also nur die jener Patienten eingeschlossen, von denen zu allen drei Zeitpunkten ein Wert erhoben und dokumentiert wurde. Eine Alternative dazu wäre eine Studie mit prospektivem Design und festgelegtem Ablauf wie z.B. Untersuchungszeitpunkte und fest zu erhebende Werte. Zur Untersuchung einer längerfristigen Prognoseentwicklung der Patienten sollte eine weitere Follow-up Messung in einem größeren Zeitraum erhoben werden. Zudem wäre eine Erhebung der stattgefundenen Therapien, ob medikamentös wie interventionell, für eine differenziertere Analyse sinnvoll.

Des Weiteren ist die wesentlich kleinere Fallzahl von 25 Patienten mit Amyloidose im Vergleich zu 419 Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie als Limitationspunkt anzusehen. Wie bereits in 1.1.1 erwähnt, ist die Amyloidose jedoch eine seltene Erkrankung und dementsprechend ist die Fallzahl von 25 Patienten mit Amyloidose im Vergleich zur DCM der Prävalenz der jeweiligen Krankheit entsprechend, gleich wenn die Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt wird.

Zu beachten ist die Größe der Datenbank in ihrer Gesamtheit mit insgesamt 499

Patienten sowie der Beobachtungszeitraum über 12 Jahre. Beides ermöglichte die Erhebung einer umfangreichen Datenmenge, trotz des retrospektiven Studiendesigns.

## 6 Schlussfolgerung

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom mit verschiedenen auslösenden Krankheitsbildern. Neben der arteriellen Hypertonie und der KHK als führende Ursachen zählen die DCM und die Amyloidose dazu. Während die DCM weltweit eine der häufigsten Ursachen für Herzinsuffizienz und Herztransplantation darstellt, ist die Amyloidose eine ungleich seltenere Erkrankung mit ebenso signifikanter Morbidität und Mortalität. Diese Arbeit beruht auf Ergebnissen einer 499 Patienten/-innen umfassenden Datenbank, die an der Klinik für Innere Medizin I und der Herzinsuffizienz-Ambulanz des Universitätsklinikums Jena angebunden sind bzw. waren. Die Auswertung der echokardiographischen Befunde lieferte die für die beiden Entitäten charakteristischen Befunde bei Diagnosestellung und im weiteren Verlauf unter Therapie. Sowohl die linksventrikuläre Dilatation und eingeschränkte LVEF bei DCM als auch zunächst global erhaltene Pumpfunktion und rechtsventrikuläre Dilatation mit erhöhter IVSd und im Verlauf rechtsventrikulärer Dysfunktion bei Amyloidose, gemessen durch eine eingeschränkte TAPSE, konnten dargestellt werden. Insgesamt konnte im gesamten Patientenkollektiv eine Verbesserung der echokardiographischen Parameter beobachtet werden, wobei der chronische Krankheitsverlauf der beiden Diagnosen erkennbar ist. Eingeschränkt wurden die Ergebnisse durch die teils zu geringen Stichproben bei der Amyloidose-Gruppe und der rechtsventrikulären Parameter RVEDD und TAPSE im Allgemeinen. Für künftige Studien empfiehlt sich vor allem aufgrund der prognostischen Bedeutung dieser Parameter daher eine routinemäßige Erhebung.

Abzuwarten bleibt zudem die Auswirkung neuer Therapieoptionen, wie z.B. die Nutzung von Stammzellen in der DCM-Therapie bzw. von Patisiran bei Amyloidose. In der Diagnostik wie auch der Verlaufsbeobachtung von DCM und Amyloidose stehen verschiedene Methoden zur Verfügung.

Die Echokardiographie stellt ein im Vergleich bereits seit längerer Zeit verfügbares Verfahren dar. Sie spielt hier aufgrund der ständigen technischen Weiterentwicklung, ihrer nichtinvasiven, kostengünstigen und vergleichsweise leichten Verfügbarkeit nach wie vor eine zentrale Rolle im klinischen Alltag. Mit ihrer Hilfe ist sowohl eine orientierende Untersuchung als auch eine, in Zusammenschau mit weiterer kardialer Diagnostik wie CMR, EMB, Laevokardiographie usw., ausführliche Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Kardiomyopathien möglich.

## 7 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ, Jr., Kitchen JG, III, Dougherty MJ, Yih DF, McGeehin FC, III, Shuck JW, Phiambolis TP. 1992. Pulmonary Hypertension Predicts Mortality and Morbidity in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Annals of Internal Medicine*, 116 (11):888-895.
- Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, Nakazato M, Costa PM, Feray C, Plante V, Ducot B, Ichai P, Lacroix C, Metral S, Bismuth H, Said G. 2000. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*, 123 ( Pt 7):1495-1504.
- Agarwal R, Shah SJ, Foreman AJ, Glassner C, Bartolome SD, Safdar Z, Coslet SL, Anderson AS, Gombert-Maitland M. 2012. Risk assessment in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved ejection fraction. *J Heart Lung Transplant*, 31 (5):467-477.
- Aissaoui N, Salem JE, Paluszkiwicz L, Morshuis M, Guerot E, Gorria GM, Fagon JY, Gummert J, Diebold B. 2015. Assessment of right ventricular dysfunction predictors before the implantation of a left ventricular assist device in end-stage heart failure patients using echocardiographic measures (ARVADE): Combination of left and right ventricular echocardiographic variables. *Arch Cardiovasc Dis*, 108 (5):300-309.
- Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, Marwick T, Pinney S, Bellazzi R, Favalli V, Kramer C, Roberts R, Zoghbi WA, Bonow R, Tavazzi L, Fuster V, Narula J. 2013. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol*, 62 (22):2046-2072.
- Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, Martone ME, Campbell KP, Rhoads RE, Knowlton KU. 1999. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med*, 5 (3):320-326.
- Bergethon PR, Sabin TD, Lewis D, Simms RW, Cohen AS, Skinner M. 1996. Improvement in the polyneuropathy associated with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Neurology*, 47 (4):944-951.
- Bhatti S, Watts E, Syed F, Vallurupalli S, Pandey T, Jambekar K, Mazur W, Hakeem A. 2016. Clinical and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in myeloma patients with suspected cardiac amyloidosis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 17 (9):970-977.
- Bodez D, Ternacle J, Guellich A, Galat A, Lim P, Radu C, Guendouz S, Bergoend E, Couetil JP, Hittinger L, Dubois-Rande JL, Plante-Bordeneuve V, Deux JF, Mohty D, Damy T. 2016. Prognostic value of right ventricular systolic function in cardiac amyloidosis. *Amyloid*, 23 (3):158-167.
- Bulawa CE, Connelly S, Devit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, Packman J, Powers ET, Wiseman RL, Foss TR, Wilson IA, Kelly JW, Labaudiniere R. 2012. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109 (24):9629-9634.
- Cappelli F, Baldasseroni S, Bergesio F, Perlini S, Salinaro F, Padeletti L, Attana P, Paoletti Perini A, Moggi Pignone A, Grifoni E, Fabbri A, Marchionni N, Gensini GF, Perfetto F. 2015. Echocardiographic and biochemical characteristics in patients with AL and TTR amyloidosis at diagnosis. *Clin Cardiol*, 38 (2):69-75.
- Cardoso I, Saraiva MJ. 2006. Doxycycline disrupts transthyretin amyloid: evidence from studies in a FAP transgenic mice model. *The FASEB Journal*, 20 (2):234-239.
- Cardoso I, Martins D, Ribeiro T, Merlini G, Saraiva MJ. 2010. Synergy of combined Doxycycline/TUDCA treatment in lowering Transthyretin deposition and associated biomarkers: studies in FAP mouse models. *Journal of Translational Medicine*, 8 (1):74.
- Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. 2016. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: Predicting survival for patients with attr cardiac amyloidosis. *JAMA Cardiology*, 1 (8):880-889.
- Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. 2009. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation*, 120 (11):992-1007.

- Cho JY, Kim KH, Song JE, Kim JE, Park H, Yoon HJ, Yoon NS, Hong YJ, Park HW, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH, Cho JG, Park JC. 2018. Predictors of Left Ventricular Functional Recovery and Their Impact on Clinical Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure. *Heart Lung Circ*, 27 (1):41-49.
- Connors LH, Prokhaeva T, Lim A, Theberge R, Falk RH, Doros G, Berg A, Costello CE, O'Hara C, Seldin DC, Skinner M. 2009. Cardiac amyloidosis in African Americans: comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *Am Heart J*, 158 (4):607-614.
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. 2007. 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. *J Am Coll Cardiol*, 50 (19):1914-1931.
- Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. 2014. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*, 114 (7):1089-1093.
- D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, Zhang MJ, Huang J, Gertz MA, Kyle RA, Kumar S, Comenzo RL, Peter Gale R, Lazarus HM, Savani BN, Cornell RF, Weiss BM, Vogl DT, Freytes CO, Scott EC, Landau HJ, Moreb JS, Costa LJ, Ramanathan M, Callander NS, Kamble RT, Olsson RF, Ganguly S, Nishihori T, Kindwall-Keller TL, Wood WA, Mark TM, Hari P. 2015. Improved Outcomes After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *J Clin Oncol*, 33 (32):3741-3749.
- Dec GW, Fuster V. 1994. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 331 (23):1564-1575.
- Dey BR, Chung SS, Spitzer TR, Zheng H, Macgillivray TE, Seldin DC, McAfee S, Ballen K, Attar E, Wang T, Shin J, Newton-Cheh C, Moore S, Sancharawala V, Skinner M, Madsen JC, Semigran MJ. 2010. Cardiac transplantation followed by dose-intensive melphalan and autologous stem-cell transplantation for light chain amyloidosis and heart failure. *Transplantation*, 90 (8):905-911.
- Digitalis Investigation Group. 1997. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 336 (8):525-533.
- Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Rajkumar SV, Fonseca R, Zeldenrust SR, McGregor CG, Jaffe AS. 2004. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*, 22 (18):3751-3757.
- Dorbala S, Vangala D, Semer J, Strader C, Bruyere JR, Di Carli MF, Moore SC, Falk RH. 2014. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using 18F-florbetapir positron emission tomography. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 41 (9):1652-1662.
- Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamarthi B, Reisinger J, Skinner M, Falk RH. 1998. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *Qjm*, 91 (2):141-157.
- Effert S, Hanrath P, Bleifeld W. 1979. *Echokardiographie*. Berlin: Springer Verlag.
- Falk RH, Plehn JF, Deering T, Schick EC, Jr., Boinay P, Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. 1987. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*, 59 (5):418-422.
- Flachskampf F. 2000. *Kursbuch Echokardiographie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Flachskampf FA, C. 2002. *Praxis der Echokardiographie : das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik ; 79 Tabellen*. Stuttgart u.a.: Thieme.
- Flodrova P, Flodr P, Pika T, Vymetal J, Holub D, Dzubak P, Hajduch M, Scudla V. 2018. Cardiac amyloidosis: from clinical suspicion to morphological diagnosis. *Pathology*.
- Friedrich MG, Marcotte F. 2013. Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6 (5):833-839.

- Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P. 2009. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*, 53 (17):1475-1487.
- Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, Deguchi H, Kawamura K, Isomura T, Suma H, Shimizu A. 2000. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 36 (6):1920-1926.
- Gafni J, Sohar E. 1960. Rectal biopsy for the diagnosis of amyloidosis. *Am J Med Sci*, 240:332-336.
- Gauntt CJ, Higdon AL, Arizpe HM, Tamayo MR, Crawley R, Henkel RD, Pereira ME, Tracy SM, Cunningham MW. 1993. Epitopes shared between coxsackievirus B3 (CVB3) and normal heart tissue contribute to CVB3-induced murine myocarditis. *Clin Immunol Immunopathol*, 68 (2):129-134.
- Gertz MA, Li CY, Shirahama T, Kyle RA. 1988. Utility of subcutaneous fat aspiration for the diagnosis of systemic amyloidosis (immunoglobulin light chain). *Arch Intern Med*, 148 (4):929-933.
- Ghio S, Temporelli PL, Klersy C, Simioniuc A, Girardi B, Scelsi L, Rossi A, Ciccoira M, Genta FT, Dini FL. 2013. Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 15 (4):408-414.
- Gigli M, Stolfo D, Merlo M, Barbati G, Ramani F, Brun F, Pinamonti B, Sinagra G. 2017. Insights into mildly dilated cardiomyopathy: temporal evolution and long-term prognosis. *Eur J Heart Fail*, 19 (4):531-539.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. 2016. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*, 133 (24):2404-2412.
- Gray Gilstrap L, Niehaus E, Malhotra R, Ton V-K, Watts J, Seldin DC, Madsen JC, Semigran MJ. 2014. Predictors of survival to orthotopic heart transplant in patients with light chain amyloidosis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33 (2):149-156.
- Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, Alpendurada F, Guha K, Ismail NA, Raza S, Khwaja J, Brown TD, Morarji K, Liodakis E, Roughton M, Wage R, Pakrashi TC, Sharma R, Carpenter JP, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK. 2013. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 128 (15):1623-1633.
- Gupta A, Sharma P, Bahl A. 2016. Left ventricular size as a predictor of outcome in patients of non-ischemic dilated cardiomyopathy with severe left ventricular systolic dysfunction. *International Journal of Cardiology*, 221:310-313.
- Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. 2008. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*, 117 (13):1717-1731.
- Hazebroek MR, Moors S, Dennert R, van den Wijngaard A, Krapels I, Hoos M, Verdonschot J, Merken JJ, de Vries B, Wolffs PF, Crijns HJ, Brunner-La Rocca HP, Heymans S. 2015. Prognostic Relevance of Gene-Environment Interactions in Patients With Dilated Cardiomyopathy: Applying the MOGE(S) Classification. *J Am Coll Cardiol*, 66 (12):1313-1323.
- Herold G, Faber L. 2015. Kardiomyopathien. In: Herold G, Hrsg. *Innere Medizin*. Köln: Herold, Gerd, 224-226.
- Hirashiki A, Kondo T, Okumura T, Kamimura Y, Nakano Y, Fukaya K, Sawamura A, Morimoto R, Adachi S, Takeshita K, Murohara T. 2016. Cardiopulmonary Exercise Testing as a Tool for Diagnosing Pulmonary Hypertension in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 21 (3):263-271.

- Huang J, Zhao S, Chen Z, Zhang S, Lu M. 2015. Contribution of Electrocardiogram in the Differentiation of Cardiac Amyloidosis and Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int Heart J*, 56 (5):522-526.
- Hunter JJ, Chien KR. 1999. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med*, 341 (17):1276-1283.
- Ihse E, Ybo A, Suhr OB, Lindqvist P, Backman C, Westermark P. 2008. Amyloid fibril composition is related to the phenotype of hereditary transthyretin V30M amyloidosis. *The Journal of Pathology*, 216 (2):253-261.
- Ishikawa Y, Ishii T, Masuda S, Asuwa N, Kiguchi H, Hirai S, Murayama A. 1996. Myocardial ischemia due to vascular systemic amyloidosis: a quantitative analysis of autopsy findings on stenosis of the intramural coronary arteries. *Pathol Int*, 46 (3):189-194.
- Jefferies JL, Towbin JA. 2010. Dilated cardiomyopathy. *The Lancet*, 375 (9716):752-762.
- Kasper EK, Agema WR, Hutchins GM, Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. 1994. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*, 23 (3):586-590.
- Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. 1990. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol*, 65 (13):903-908.
- Keren A, Billingham ME, Weintraub D, Stinson EB, Popp RL. 1985. Mildly dilated congestive cardiomyopathy. *Circulation*, 72 (2):302-309.
- Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M. 2012. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 59 (9):779-792.
- Kindermann M, Böhm M. 2009. Kardiologische Diagnostik und Normalbefunde. In: Classen, Diehl, Kochsiek, Hrsg. *Innere Medizin*. 6. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 46-62.
- Klingel K, Stephan S, Sauter M, Zell R, McManus BM, Bultmann B, Kandolf R. 1996. Pathogenesis of murine enterovirus myocarditis: virus dissemination and immune cell targets. *J Virol*, 70 (12):8888-8895.
- Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S. 2016. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*, 375 (13):1221-1230.
- Köster R, Kähler J, Hamm CW. 2013. Kardiologische Untersuchungsmethoden. In: Arastéh K, Baenkler H-W, Hrsg. *Innere Medizin*. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 45-56.
- Kuhl U, Lassner D, von Schlippenbach J, Poller W, Schultheiss HP. 2012. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 60 (14):1295-1296.
- Kumar S, Stevenson WG, John RM. 2015. Arrhythmias in dilated cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin*, 7 (2):221-233.
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, Laumann K, Zeldenrust SR, Leung N, Dingli D, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Kyle RA, Rajkumar SV, Gertz MA. 2012. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*, 30 (9):989-995.
- Kyle RA, Spencer RJ, Dahlin DC. 1966. Value of rectal biopsy in the diagnosis of primary systemic amyloidosis. *Am J Med Sci*, 251 (5):501-506.
- Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, Kurland LT. 1992. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*, 79 (7):1817-1822.
- La Vecchia L, Paccanaro M, Bonanno C, Varotto L, Ometto R, Vincenzi M. 1999. Left ventricular versus biventricular dysfunction in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 83 (1):120-122, a129.
- La Vecchia L, Zanolla L, Varotto L, Bonanno C, Spadaro GL, Ometto R, Fontanelli A. 2001. Reduced right ventricular ejection fraction as a marker for idiopathic dilated cardiomyopathy compared with ischemic left ventricular dysfunction. *Am Heart J*, 142 (1):181-189.

- Lee SP, Lee ES, Choi H, Im HJ, Koh Y, Lee MH, Kwon JH, Paeng JC, Kim HK, Cheon GJ, Kim YJ, Kim I, Yoon SS, Seo JW, Sohn DW. 2015. 11C-Pittsburgh B PET imaging in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 8 (1):50-59.
- Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fonarow GC, Child JS, Laks H, Walden JA. 1993. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol*, 72 (9):672-676.
- Lewis JF, Webber JD, Sutton LL, Chesoni S, Curry CL. 1993. Discordance in degree of right and left ventricular dilation in patients with dilated cardiomyopathy: recognition and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*, 21 (3):649-654.
- Lewis WD, Skinner M, Simms RW, Jones LA, Cohen AS, Jenkins RL. 1994. Orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Clin Transplant*, 8 (2 Pt 1):107-110.
- Li J, Schwimmbeck PL, Tschöpe C, Leschka S, Husmann L, Rutschow S, Reichenbach F, Noutsias M, Kobalz U, Poller W, Spillmann F, Zeichhardt H, Schultheiss HP, Pauschinger M. 2002. Collagen degradation in a murine myocarditis model: relevance of matrix metalloproteinase in association with inflammatory induction. *Cardiovasc Res*, 56 (2):235-247.
- Libbey CA, Skinner M, Cohen AS. 1983. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med*, 143 (8):1549-1552.
- Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M, Brady PA. 2013. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 24 (7):793-798.
- Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Yusen RD, Stehlik J. 2015. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*, 34 (10):1244-1254.
- Macedo B, Batista AR, Ferreira N, Almeida MR, Saraiva MJ. 2008. Anti-apoptotic treatment reduces transthyretin deposition in a transgenic mouse model of Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1782 (9):517-522.
- Madan S, Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Rajkumar SV, Hogan WJ, Leung N, Grogan M, Gertz MA. 2012a. High-dose melphalan and peripheral blood stem cell transplantation for light-chain amyloidosis with cardiac involvement. *Blood*, 119 (5):1117-1122.
- Madan S, Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Rajkumar SV, Hogan WJ, Leung N, Grogan M, Gertz MA. 2012b. High-dose melphalan and peripheral blood stem cell transplantation for light-chain amyloidosis with cardiac involvement. *Blood*, 119 (5):1117-1122.
- Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. 2004. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*, 109 (10):1250-1258.
- Maisch B, Ristic AD, Hufnagel G, Pankuweit S. 2002a. Pathophysiology of viral myocarditis: the role of humoral immune response. *Cardiovasc Pathol*, 11 (2):112-122.
- Maisch B, Funcker R, Alter P, Portig I, Pankuweit S. 2002b. [Dilated cardiomyopathy and myocarditis. Current diagnostic requirements and therapeutic possibilities]. *Internist (Berl)*, 43 Suppl 1:S45-46, s49-65.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. 2002. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*, 347 (3):161-167.
- Matsumori A. 1996. Cytokines in myocarditis and cardiomyopathies. *Curr Opin Cardiol*, 11 (3):302-309.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI,

- Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C. 2018. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 379 (11):1007-1016.
- McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. 2017. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res*, 121 (7):722-730.
- Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EA, Zuckermann A. 2016. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*, 35 (1):1-23.
- Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. 2011. Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options. *Journal of Clinical Oncology*, 29 (14):1924-1933.
- Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, Packman J, Tripp T, Grogan DR. 2013. Effects of Tafamidis on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes in Patients with Non-Val30Met Transthyretin Amyloidosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 6 (6):1011-1020.
- Merlo M, Stolfo D, Gobbo M, Gabassi G, Barbati G, Naso P, Secoli G, Boscutti A, Ramani F, Gigli M, Pinamonti B, Sinagra G. 2019. Prognostic impact of short-term changes of E/E' ratio and left atrial size in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*.
- Metra M, Nodari S, Parrinello G, Giubbini R, Manca C, Dei Cas L. 2003. Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term beta-blockade in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic significance. *Am Heart J*, 145 (2):292-299.
- Modesto KM, Dispenzieri A, Cauduro SA, Lacy M, Khandheria BK, Pellikka PA, Belohlavek M, Seward JB, Kyle RA, Tajik AJ, Gertz M, Abraham TP. 2005. Left atrial myopathy in cardiac amyloidosis: implications of novel echocardiographic techniques. *Eur Heart J*, 26 (2):173-179.
- Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viot P, Jaccard A. 2013. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 106 (10):528-540.
- Mohty D, Pibarot P, Dumesnil JG, Darodes N, Lavergne D, Echahidi N, Viot P, Bordessoule D, Jaccard A. 2011. Left atrial size is an independent predictor of overall survival in patients with primary systemic amyloidosis. *Arch Cardiovasc Dis*, 104 (12):611-618.
- Muchtar E, Jevremovic D, Dispenzieri A, Dingli D, Buadi FK, Lacy MQ, Gonsalves W, Hayman SR, Kapoor P, Leung N, Russell S, Lust JA, Lin Y, Go RS, Chakraborty R, Zeldenrust S, Kumar SK, Kyle RA, Rajkumar SV, Gertz MA. 2017. The prognostic value of multiparametric flow cytometry in AL amyloidosis at diagnosis and at the end of first-line treatment. *Blood*, 129 (1):82-87.
- Mueller PS, Edwards WD, Gertz MA. 2000. Symptomatic ischemic heart disease resulting from obstructive intramural coronary amyloidosis. *Am J Med*, 109 (3):181-188.
- Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. 2005. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*, 95 (4):535-537.
- Nardo B, Beltempo P, Bertelli R, Montalti R, Vivarelli M, Cescon M, Grazi GL, Salvi F, Magelli C, Grigioni F, Arpesella G, Martinelli G, Cavallari A. 2004. Combined heart and liver transplantation in four adults with familial amyloidosis: experience of a single center. *Transplant Proc*, 36 (3):645-647.
- Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. 2005. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med*, 165 (12):1425-1429.
- Nishimura RA, Tajik AJ. 1997. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol*, 30 (1):8-18.
- Noutsias M. 2016. Myocarditis. In: Maisel Alan S, Filippatos Gerasimos S, Hrsg. Algorithms in HEART FAILURE. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., 323-347.

- Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP, Kuhl U. 1999. Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation*, 99 (16):2124-2131.
- Noutsias M, Pauschinger M, Kuhl U, Schultheiss HP. 2002. [Myocarditis and dilated cardiomyopathy. New methods in diagnosis and therapy]. *MMW Fortschr Med*, 144 (14):36-40.
- Noutsias M, Pauschinger M, Schultheiss HP, Kuhl U. 2003. Cytotoxic perforin+ and TIA-1+ infiltrates are associated with cell adhesion molecule expression in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, 5 (4):469-479.
- Noutsias M, Fechner H, de Jonge H, Wang X, Dekkers D, Houtsmuller AB, Pauschinger M, Bergelson J, Warraich R, Yacoub M, Hetzer R, Lamers J, Schultheiss HP, Poller W. 2001. Human coxsackie-adenovirus receptor is colocalized with integrins alpha(v)beta(3) and alpha(v)beta(5) on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections. *Circulation*, 104 (3):275-280.
- Park DG, Kim SE, Lee JH, Han KR, Oh DJ. 2012. Echocardiographic serial changes of hypertensive cardiomyopathy with severely reduced ejection fraction: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol*, 35 (9):554-558.
- Parrilla P, Ramirez P, Andreu LF, Bueno SF, Robles R, Miras M, Acosta F, Viader-Farre D, de Mingo P, Bermejo J, Garrido SF, Munar-Ques M. 1997. Long-term results of liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy type I. *Transplantation*, 64 (4):646-649.
- Pennell DJ, Maceira AM. 2009. Magnetic Resonance Imaging in Cardiac Amyloidosis. Editorials published in JACC: Cardiovascular Imaging reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC: Cardiovascular Imaging or the American College of Cardiology. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2 (12):1378-1380.
- Picano E, Pinamonti B, Ferdeghini EM, Landini L, Slavich G, Orlandini A, Marini C, Lattanzi F, Camerini F. 1991. Two-dimensional echocardiography in myocardial amyloidosis. *Echocardiography*, 8 (2):253-259.
- Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SD, Dungu J, Banypersad SM, Wechalekar AD, Whelan CJ, Hawkins PN, Gillmore JD. 2013. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*, 161 (4):525-532.
- Piper C, Butz T, Farr M, Faber L, Oldenburg O, Horstkotte D. 2010. How to diagnose cardiac amyloidosis early: impact of ECG, tissue Doppler echocardiography, and myocardial biopsy. *Amyloid*, 17 (1):1-9.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. 1999. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 341 (10):709-717.
- Pollak A, Falk RH. 1993. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest*, 104 (2):618-620.
- Poller W, Fechner H, Noutsias M, Tschoepe C, Schultheiss HP. 2002. Highly variable expression of virus receptors in the human cardiovascular system. Implications for cardiotropic viral infections and gene therapy. *Z Kardiol*, 91 (12):978-991.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37 (27):2129-2200.
- Porepa LF, Starling RC. 2014. Destination therapy with left ventricular assist devices: for whom and when? *Can J Cardiol*, 30 (3):296-303.

- Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, Thompson RE, Kuo C, Rodriguez ER, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK. 2004. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 43 (3):410-415.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, Salvi F, Ciliberti P, Pastorelli F, Biagini E, Coccolo F, Cooke RM, Bacchi-Reggiani L, Sangiorgi D, Ferlini A, Cavo M, Zamagni E, Fonte ML, Palladini G, Salinaro F, Musca F, Obici L, Branzi A, Perlino S. 2009. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*, 120 (13):1203-1212.
- Raymer DS, Moreno JD, Sintek MA, Nassif ME, Sparrow CT, Adamo L, Novak EL, LaRue SJ, Vader JM. 2019. The Combination of Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion and HeartMate Risk Score Predicts Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device Implantation. *Asaio j*, 65 (3):247-251.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. 1996. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*, 93 (5):841-842.
- Rigopoulos AG, Ali M, Abate E, Torky AR, Matiakis M, Mammadov M, Melnyk H, Vogt A, de Vecchis R, Bigalke B, Wohlgemuth W, Mavrogeni S, Noutsias M. 2019. Advances in the diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis with cardiac involvement. *Heart Fail Rev*, 24 (4):521-533.
- Rossi A, Dini FL, Agricola E, Faggiano P, Benfari G, Temporelli PL, Cucco C, Scelsi L, Vassanelli C, Ghio S. 2018. Left atrial dilatation in systolic heart failure: a marker of poor prognosis, not just a buffer between the left ventricle and pulmonary circulation. *J Echocardiogr*, 16 (4):155-161.
- Ruberg FL, Appelbaum E, Davidoff R, Ozonoff A, Kissinger KV, Harrigan C, Skinner M, Manning WJ. 2008. Diagnostic and Prognostic Utility of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *American Journal of Cardiology*, 103 (4):544-549.
- Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, Falk RH, Cheung KN, Patel AR, Pano A. 2012. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *American heart journal*, 164 (2):222-228. e221.
- Rutishauser W. 1999. Herzkathetertechnik und Komplikationen. In: Hess OM, Simon RWR, Hrsg. *Herzkatheter - Einsatz in Diagnostik und Therapie*. Berlin: Springer Verlag, 3-31.
- Sattianayagam PT, Gibbs SD, Pinney JH, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Whelan CJ, Gilbertson JA, Hawkins PN, Gillmore JD. 2010. Solid organ transplantation in AL amyloidosis. *Am J Transplant*, 10 (9):2124-2131.
- Schabelman S, Schiller NB, Silverman NH, Ports TA. 1981. Left atrial volume estimation by two-dimensional echocardiography. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 7 (2):165-178.
- Schonland SO, Hegenbart U, Bochtler T, Mangatter A, Hansberg M, Ho AD, Lohse P, Rocken C. 2012. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood*, 119 (2):488-493.
- Schultheiss HP, Kuhl U. 2008. [State of diagnostics and therapy of inflammatory cardiomyopathie]. *Internist (Berl)*, 49 (1):7-16.
- Schultheiss HP, Noutsias M, Kuhl U, Lassner D, Gross U, Poller W, Pauschinger M. 2005a. [Cardiomyopathies. I: classification of cardiomyopathies--dilated cardiomyopathy]. *Internist (Berl)*, 46 (11):1245-1256; quiz 1257.
- Schultheiss HP, Noutsias M, Kuhl U, Gross U, Lassner D, Poller W, Pauschinger M. 2005b. [Cardiomyopathies II. Hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy]. *Internist (Berl)*, 46 (12):1373-1385, quiz 1386-1377.
- Schulze K, Becker BF, Schauer R, Schultheiss HP. 1990. Antibodies to ADP-ATP carrier--an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy--impair cardiac function. *Circulation*, 81 (3):959-969.

- Siddiqi OK, Ruberg FL. 2018. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 28 (1):10-21.
- Stawek S, Araszkiwicz A, Gaczkowska A, Koszarska J, Celiński D, Grygier M, Lesiak M, Grajek S. 2016. Endomyocardial biopsy via the femoral access - still safe and valuable diagnostic tool. *BMC Cardiovascular Disorders*, 16 (1):222.
- Sperry BW, Ikram A, Hachamovitch R, Valent J, Vranian MN, Phelan D, Hanna M. 2016. Efficacy of Chemotherapy for Light-Chain Amyloidosis in Patients Presenting With Symptomatic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 67 (25):2941-2948.
- Suresh R, Grogan M, Maleszewski JJ, Pellikka PA, Hanna M, Dispenzieri A, Pereira NL. 2014. Advanced cardiac amyloidosis associated with normal interventricular septal thickness: an uncommon presentation of infiltrative cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 27 (4):440-447.
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. 2010. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 376 (9744):875-885.
- Tan NY, Mohsin Y, Hodge DO, Lacy MQ, Packer DL, Dispenzieri A, Grogan M, Asirvatham SJ, Madhavan M, Mc LC. 2016. Catheter Ablation for Atrial Arrhythmias in Patients With Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 27 (10):1167-1173.
- Tayal U, Prasad S, Cook SA. 2017. Genetics and genomics of dilated cardiomyopathy and systolic heart failure. *Genome Med*, 9 (1):20.
- Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, Diamond PM, Marra MA, Gersh BJ, Wiebers DO, Petty GW, Seward JB. 2001. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc*, 76 (5):467-475.
- Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. 1994. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 89 (2):724-730.
- Venner C, Selton-Suty C, Huttin O, Erpelding ML, Aliot E, Juilliere Y. 2016. Right ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Prognostic value and predictive factors. *Arch Cardiovasc Dis*, 109 (4):231-241.
- Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, Dupuis J, Long CS, Rubin LJ, Smart FW, Suzuki YJ, Gladwin M, Denholm EM, Gail DB. 2006. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*, 114 (17):1883-1891.
- Warraich RS, Noutsias M, Kazak I, Seeberg B, Dunn MJ, Schultheiss HP, Yacoub MH, Kuhl U. 2002. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlates. *Am Heart J*, 143 (6):1076-1084.
- Weidemann F, Störk S, Herrmann S, Ertl G, Niemann M. 2011. Verschiedene Formen der linksventrikulären Hypertrophie. *Herz*, 36 (8):713-723.
- Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. 2017. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*, 390 (10092):400-414.
- Westphal JG, Rigopoulos AG, Bakogiannis C, Ludwig SE, Mavrogeni S, Bigalke B, Doenst T, Pauschinger M, Tschöpe C, Schulze PC, Noutsias M. 2017. The MOGE(S) classification for cardiomyopathies: current status and future outlook. *Heart Fail Rev*, 22 (6):743-752.
- William V, El Kilany W. 2018. Assessment of right ventricular function by echocardiography in patients with chronic heart failure. *Egypt Heart J*, 70 (3):173-179.
- Wood H. 2018. FDA approves patisiran to treat hereditary transthyretin amyloidosis. *Nat Rev Neurol*, 14 (10):570.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 128 (16):1810-1852.

- Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, Hill S, Mahrholdt H, Voehringer M, Schieber M, Klingel K, Kandolf R, Bohm M, Sechtem U. 2010. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*, 122 (9):900-909.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. 2011. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 364 (1):11-21.

## 8 Anhang

### Danksagung

Bedanken möchte ich mich zunächst bei Herrn PD Dr. med. Michel Noutsias, FESC, FHFA, bis 06/2017 Oberarzt der Universitätskardiologie Jena, dann Leitender Oberarzt und Kommissarischer Direktor der Universitätskardiologie Halle, für die Möglichkeit bei ihm promovieren zu dürfen, für die hervorragende Betreuung, die Einweisung in die Datenerhebung, statistische Auswertung und inspirierende und konstruktive Anregungen zu meiner Dissertationsschrift. Prof. Dr. H.-R. Figulla bin ich als Direktor der Universitätskardiologie Jena für die klinische Diagnostik und Therapie der Patienten/-innen zu Dank verpflichtet. Gerne möchte ich Prof. Dr. G. Mall (Institut für Pathologie, Darmstadt) für die Endomyokardbiopsie-Diagnostik danken.

Dank gebührt auch meiner Mutter Dr. med. Gabriele Wagner für die vielen aufmunternden Worte sowie meinen Freunden und Freundinnen in Jena, die mir während des Studiums immer zur Seite standen und diese Zeit erst zu der werden ließen, die sie war.

Mein ganz besonderer Dank allerdings gilt meiner Freundin Jacqueline Jenne, die mich in jeder Phase meines Studiums und der Doktorarbeit unermüdlich und mit einer unendlichen Geduld unterstützte.

## Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. med. Michel Noutsias, FESC, FHFA, Jena,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Göttingen, 30.09.2019

Frederik Wagner