Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Steffen Massberg

Evaluation kardialer Amyloidose-Subtypen mittels echokardiographischer und magnetresonanztomographischer Parameter

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Felix Escher

aus

Freiburg im Breisgau

Jahr

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Stefan Kääb	
Mithariahtaratattari	Prof. Dr. Dirk-André Clevert	
Milderichterstatter:	PD Dr. Franz von Ziegler	
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann	
Tag der mündlichen Prüfung:	05.05.2022	

Die vorliegende Arbeit wurde von 2018 bis 2021 an der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität durchgeführt.

(Direktor: Herr Prof. Dr. med. Steffen Massberg)

Die Arbeit betreute Herr Prof. Dr. med. Stefan Kääb.

Danksagung

Für Zoë, Rocky, Lisanne, meine Eltern und Irene.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Stefan Kääb für die Möglichkeit zur Erstellung dieser Arbeit, die ständige Unterstützung, zahlreiche konstruktive Gespräche und wegweisende Ratschläge. Weiterhin danke ich für die sehr gute Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik I und damit verbundener weiterer Forschungsprojekte.

Inhaltsverzeichnis

Danks	agung	.5
Zusam	werzeichnis	.0
Abstra	ict (English)	.8
Abbild	ungsverzeichnis	.9
Tabelle	enverzeichnis	10
ADKUIZ	Einleitung	11 12
	Üherhliek der kondielen Anstaidese	40
1.1	Diagnostik der kardialen Amyloidose	12
1.2	Klinische Manifestationen und Krankheitsverläufe	15
1.2.2	Laborchemische Parameter.	16
1.2.3	EKG-Veränderungen	17
1.2.4	Echokardiographische Veränderungen	19
1.2.5	Nuklearmedizinische Diagnostik	22 25
1.2.7	Diagnostischer Algorithmus	28
1.3	Behandlung der kardialen Amyloidose	30
1.0	Theranie der Herzinsuffizienz	30
1.3.2	Antiarrhythmische Therapie	31
1.3.3	AL Amyloidose	31
1.3.4	ATTR Amyloidose	31
1.3.5	AA Amyloidose	32
2.	Ziel der Dissertation	33
3.	Material und Methoden	34
3.1	Patientenkollektiv	34
3.2	Datenerfassung	37
3.2.1	Demographische Daten	37
3.2.2	Klinische und laborchemische Parameter	37
3.2.3	Fehlende Daten	39
33	Statistische Auswertung	40
0.0		
4.	Ergebnisse	41
4.1	Deskriptive Analyse	41
4.1.1	Demographische Daten	41
4.1.2	Klinische und laborchemische Parameter	41 42
4.1.3	Magnetresonanztomographische und echokardiographische Parameter	+3 45
4.1.5	Spezifische kardiale Therapien	47
4.2	Überlebensanalyse	48
4.2.1	Effekt des Subtyps auf das Überleben	48
4.2.2	Effekt der initialen NYHA-Klassifikation auf das Überleben	49
4.2.3	Effekt des initialen AL Revised Mayo Scores auf das Überleben	50
5.	Diskussion	53
Literat	urverzeichnis	58
Affida	/it	56
Publik	ationsliste	rt.
Appen	dix	67

Zusammenfassung

Einleitung: Systemische Amyloidosen sind seltene Erkrankungen und mit einer schlechten Prognose assoziiert. Die Prognose der Patienten ist primär vom zugrundeliegenden Subtyp und der kardialen Beteiligung abhängig. Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die kardiale Beteiligung mittels echokardiographischer und magnetresonanztomographischer Parameter sowie das Überleben einer Patientenkohorte des LMU Klinikums mit Leichtkettenamyloidose (AL), Transthyretin-Amyloidose vom Wildtyp (wtATTR) und Serum Amyloid A-Amyloidose (AA) zu analysieren und in Bezug zur aktuellen Studienlage zu setzen.

Material und Methoden: Insgesamt wurden 56 Patienten mit Erstdiagnose einer kardialen Amyloidose im Zeitraum von Januar 2000 bis Januar 2020 retrospektiv analysiert (AL: n=35; wtATTR: n=16; AA: n=5; n=51 histologisch gesichert; n=5 Einschluss mittels knochenszintigraphischer Ergebnisse (wtATTR)). Die Datenerhebung erfolgte anhand der vorliegenden Arztberichte und mittels Telefongespräche. Als Endpunkt wurde der Tod jeglicher Ursache definiert. Die Überlebensanalyse wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven und univariater Cox-Regressionsanalysen durchgeführt.

Ergebnisse: Der wtATTR-Subtyp schien im Vergleich zum AL-Subtyp mit einer ausgeprägteren myokardialen Beteiligung in Bezug auf echokardiographische (IVSd 21,0 [wtATTR] vs. 15,5[AL]; p=0,048 | LV Massenindex 211,0 g/m² [wtATTR] vs. 141,5 g/m² [AL] p=0,04) und magnetresonanztomographische Parameter (transmurales LGE 73,3% [wtATTR] vs. 25,0% [AL]; p=0,001 | RV LGE 73,3% [wtATTR] vs. 39,3% [AL] p=0,027) assoziiert zu sein. Patienten mit einem AL-Subtyp präsentierten sich hingegen zum Diagnosezeitpunkt mit stärker ausgeprägten Herzinsuffiziensymptomen (NYHA III/IV 71,0% [AL] vs. 31,3% [wtATTR] p=0,01) und signifikant erhöhten Troponin T Werten (0,14 ng/ml [AL] vs. 0,04 ng/ml [wtATTR] p=0,01). In der Überlebensanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Subtypen. Eine bereits initial fortgeschrittene Herzinsuffizienzsymptomatik (NYHA III/IV vs. NYHA I/II) war mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert (HR = 7,4; 95 % KI [1,7-32,8]; p=0,008, 3J-ÜL-R 56% vs. 93%, Medianes ÜL 4.0 Jahre vs. Medianes ÜL nicht erreicht da >50% der Patienten lebend). AL Patienten mit einem initialen Revised Mayo Score IV zeigten ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten mit einem initialen Score von I-III (HR = 4,9; 95 % KI [1,2-21,0]; p=0,03, 3J-ÜL-R 39% vs. 83%, Medianes Überleben 1,45 Jahre vs. Medianes Überleben nicht erreicht, da >50% der Patienten noch lebend).

Konklusion: Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen das Verständnis, dass insbesondere die kardiale AL-, und wtATTR-Amyloidose als zwei unterschiedliche kardiale Erkrankungen anzusehen sind. Der wtATTR-Subtyp war im Vergleich zum AL-Subtyp mit einer ausgeprägteren myokardialen Beteiligung in Bezug auf IVSd und LV-Massenindex und höherem Anteil an transmuralem LGE und rechtsventrikulärem LGE assoziiert. AL-Patienten hatten hingegen bereits zum Diagnosezeitpunkt schwerwiegendere Herzinsuffizienzsymptome als wtATTR-Patienten und deutlich höhere Troponin T Werte. Dies kann möglicherweise auf eine direkte kardiotoxische Komponente der freien amyloidogenen Leichtketten zurückgeführt werden. In der Überlebensanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Subtypen, was vermutlich auf die geringe Stichprobenzahl zurückzuführen ist. Ein initial bereits fortgeschrittenes NYHA-Stadium (III/IV) war mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Ebenso war ein fortgeschrittener Revised Mayo Score (IV) zum Diagnosezeitpunkt mit einem signifikant schlechteren Überleben vergesellschaftet.

Abstract (English)

Introduction: Systemic Amyloidosis is a rare but severe heterogenous disease associated with poor prognosis. Prognosis depends primarily on amyloid subtype and cardiac involvement. The aim of this thesis was to analyze the cardiac involvement based on echocardiographic and cardiac MRI (CMR) parameters as well as the survival of patients with AL, wtATTR and AA amyloidosis who were referred to the LMU Klinikum.

Material and Methods: 56 patients with systemic amyloidosis (AL: n=35; wtATTR: n=16; AA: n=5; n=51 biopsy proven; n=5 bone scintigraphy proven (wtATTR)) diagnosed at LMU Klinikum between January 2000 and January 2020 were included in the retrospective analysis. Data were primarily collected from electronic health records and survival status was also obtained from phone calls. The endpoint was defined as death from any cause. Kaplan Meier curves and univariate cox regression analysis were used to compare survival between amyloid subtypes, different NYHA classes and Revised Mayo Score.

Results: wtATTR subtype was associated with more severe cardiac involvement in terms of echocardiographic (IVSd 21,0 [wtATTR] vs. 15,5 [AL]; p=0,048 | LV Mass Index 211,0 g/m² [wtATTR] vs. 141,5 g/m² [AL] p=0,04) and CMR parameters (transmural LGE 73,3% [wtATTR] vs. 25,0% [AL]; p=0,001 | RV LGE 73,3% [wtATTR] vs. 39,3% [AL] p=0,027). In contrast, AL patients suffered from advanced symptoms of heart failure (NYHA III/IV 71,0% [AL] vs. 31,3% [wtATTR] p=0,01) and showed significantly higher troponin t values (0,14 ng/ml [AL] vs. 0,04 ng/ml [wtATTR] p=0,01). No difference in survival was found between amyloid subtypes. Patients presenting with advanced symptoms of heart failure (NYHA III/IV) had a significantly worse survival compared to patients with moderate symptoms (HR = 7,4; 95% CI [1,7-32,8]; p=0,008, 3-Y-Survival-Rate 56% vs. 93%, Median OS 4,0 Years vs. Median OS not reached due to > 50% patients still alive). Stage IV AL Revised Mayo Score was associated with a significantly higher mortality compared to an initial stage I-III (HR = 4,9; 95% CI [1,2-21,0]; p=0,03, 3-Y-Survival-Rate 39% vs. 83%, Median OS 1,45 Years vs. Median OS not reached due to > 50% patients still alive).

Conclusion: This thesis supports the understanding that amyloid cardiomyopathies resulting from AL and ATTRwt should be considered as different cardiac diseases with different disease courses. wtATTR subtype seemed to be associated with more severe cardiac involvement with both higher IVSd and LV mass index and higher proportion of transmural and RV LGE. AL patients however showed more severe signs of heart failure at diagnosis and higher troponin t values possibly reflecting a direct cardiotoxic effect of free amyloidogenic light chains. Survival analysis yielded no significant results between subtypes, possibly due to a small patient population. Patients with advanced signs of heart failure at diagnosis had a significantly worse survival. Furthermore, Stage IV AL Revised Mayo score was associated with significantly higher mortality rates.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei hereditärer ATTR-Amyloidose	14
Abbildung 2	QRS-Niedervoltage und Pseudoinfarktmuster	18
Abbildung 3	Typisches Bild der kardialen Amyloidose (TTE 4-Kammerblick)	19
Abbildung 4	Relative Apical Sparing Phänomen – Strain Bildgebung (TTE)	20
Abbildung 5	Typisches Bild der kardialen Amyloidose (CMR)	22
Abbildung 6	Subendokardial betontes LGE	23
Abbildung 7	Transmurales LGE	24
Abbildung 8	DPD-Szintigraphie: Perugini-Score 2	26
Abbildung 9	DPD-Szintigraphie: Perugini-Score 3	26
Abbildung 10	DPD-Szintigraphie: Perugini-Score 0	27
Abbildung 11	Diagnostischer Algorithmus	28
Abbildung 12	Identifizierung des Patientenkollektivs	35
Abbildung 13	Boxplot: Baseline Troponin T-Werte	42
Abbildung 14	Häufigkeit von Vorhofflimmern und QRS-Niedervoltage	44
Abbildung 15	Boxplot: IVSd (MRT)	46
Abbildung 16	Boxplot: LV Massenindex (TTE)	46
Abbildung 17	Häufigkeit Transmurales LGE und RV LGE	47
Abbildung 18	Kaplan Meier Kurven – Überleben nach Subtypen	48
Abbildung 19	Cox-Regression - Effekt der NYHA-Klassifikation auf das Überleben	49
Abbildung 20	Cox-Regression – Effekt des Revised Mayo Scores auf das Überleben	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Formen der ATTR-Amyloidose	13
Tabelle 2	Anamnestische und klinische Hauptbefunde	15
Tabelle 3	Mayo Clinic Revised Mayo Score	16
Tabelle 4	ATTR-Staging nach Gillmore et al.	17
Tabelle 5	ATTR-Staging nach Grogan et al.	17
Tabelle 6	Perugini Score	25
Tabelle 7	Biopsien	36
Tabelle 8	Grunderkrankungen	36
Tabelle 9	Variablen der Devereux-Formel	39
Tabelle 10	Fehlende Daten	39
Tabelle 11	Demographische Daten	41
Tabelle 12	Renale Parameter	41
Tabelle 13	Klinische und laborchemische kardiale Parameter	42
Tabelle 14	Risikostratifizierung	43
Tabelle 15	EKG-Veränderungen	43
Tabelle 16	Echokardiographische und magnetresonanztomographische Parameter	45
Tabelle 17	Klappenvitien	47
Tabelle 18	Spezifische Kardiale Therapien	47
Tabelle 19	Erreichte Endpunkte nach Subtyp	48
Tabelle 20	Baselinevergleich Revised Mayo Score	51

Abkürzungsverzeichnis

99mTc-DPD	99mDiphosphono-1,2-propandicarbonsäure
99mTc-HMDP	99mTc-Hydroxymethylen-Diphosphonat
99mTc-PYP	^{99m} Tc-Pyrophosphat
AA	Amyloid-A-Amyloidose
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AL	Leichtketten-Amyloidose
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
ATTR	Transthyretin-Amyloidose
BMI	Body Mass Index
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
dFLC	Differenz freier Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum
ECV	Extrazelluläres Volumen
EKG	Elektrokardiographie
EMB	Endomyokardiale Biopsie
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
hATTR	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HR	Hazard Ratio
HTx	Herztransplantation
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IVSd	Interventrikuläre septale Dicke
KIS	Krankenhausinformationssystem
KM	Kardiomyopathie
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVAD	Linksventrikuläres Assist Device
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
MCF	Myokardiale Kontraktionsfraktion
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
mRNA	Messenger RNA
NYHA	New York Heart Association
PNP	Polyneuropathie
PWd	Hinterwanddicke
RV	Rechtsventrikulär-/es
siRNA	Small interfering RNA
STC-1	Stanniocalcin-1
SV	Schlagvolumen
TAVI	Transfemoraler Aortenklappenersatz
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TTR	Transthyretin
wtATTR	Transtyhretin-Amyloidose vom Wildtyp

1. Einleitung

1.1 Überblick der kardialen Amyloidose

Systemische Amyloidosen sind seltene, heterogene Erkrankungen und meist mit einer schlechten Prognose assoziiert (1). Die Prognose der Patienten ist hauptsächlich von zwei Faktoren abhängig: dem zugrundeliegenden Subtyp und dem Ausmaß der kardialen Beteiligung (2). Eine frühe Diagnosestellung und exakte Bestimmung des Amyloid-Subtyps sind entscheidend für das optimale Management der Patienten (3).

Ursächlich sind strukturell veränderte Proteine, sogenannte Amyloidfibrillen, die sich in unlöslichem Zustand im Extrazellularraum ablagern. Infolgedessen kommt es zu einer progredienten Zerstörung der physiologischen Gewebestruktur und schließlich zur Organdysfunktion (4). Aufgrund des systemischen Charakters der Erkrankung sind mehrere Organsysteme betroffen. Die Klassifizierung richtet sich nach dem zugrundeliegenden Protein. Über 25 Vorläuferproteine wurden bislang als amyloidogen identifiziert (3). Die Leichtkettenamyloidose (AL-Amyloidose), die Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose) sowie die Amyloid-A-Amyloidose (AA-Amyloidose) stellen in den Industrienationen die klinisch wichtigsten Amyloidose-Subtypen dar (3). Im Folgenden sollen diese Subtypen näher beleuchtet werden.

Mit einer Inzidenz von ca. acht Fällen pro eine Million Einwohner pro Jahr gilt die AL-Amyloidose als häufigster Subtyp in Europa und Nordamerika (5,6). Frauen und Männer sind im gleichen Verhältnis betroffen und Patienten sind bei Diagnosestellung im Regelfall über 50 Jahre alt, obwohl auch deutlich frühere Manifestationen beschrieben sind (7). Die AL-Amyloidose ist eine hämatologische Erkrankung, die eine enge Assoziation zum multiplen Myelom aufweist, grundsätzlich aber auf Basis aller Plasmazelldyskrasien entstehen kann (8). Aufgrund der Proliferation abnormaler klonaler Plasmazellen kommt es zu einer Überproduktion freier Leichtketten. Die Amyloidfibrillen stammen von diesen monoklonalen Lambda- oder Kappa-Leichtketten ab (3). Aufgrund des systemischen Charakters der Erkrankung kann fast jedes Organsystem betroffen sein. Die beiden häufigsten betroffenen Organe sind das Herz und die Nieren (6). Zur Häufigkeit der kardialen Beteiligung finden sich in der aktuellen Literatur unterschiedliche Angaben. Während manche Studien eine Häufigkeit von 50 bis 70 % angeben (9), sehen andere Autoren wie Selvanayagam et al. eine Beteiligung in bis zu 90 % der Fälle (7). Eine renale Beteiligung zeigt sich in bis zu 75% der Fälle (10). Hepatische Infiltrationen werden in bis zu ein Drittel der Fälle, Beteiligungen des peripheren Nervensystems in etwa ein Viertel der Fälle beobachtet (11,12).

Die ATTR-Amyloidose wird in zwei Subformen unterteilt. Mithilfe genetischer Diagnostik lässt sich eine hereditäre Form (hATTR) von einer nicht-hereditären, der sogenannten Wildtyp-Variante, (wtATTR) unterscheiden (8). Während sich der wtATTR-Subtyp vor allem als Kardiomyopathie (wtATTR-KM) manifestiert, sind für die hATTR-Amyloidose je nach zugrundeliegender Mutation primäre Manifestationen als Polyneuropathie (hATTR-PNP), Kardiomyopathie (hATTR-KM) oder auch als Mischtyp möglich (Tabelle 1) (13). Das Transthyretin ist ein in Tetramerform vorliegendes Transportprotein für Thyroxin und Retinol und wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert (14). Unter Dissoziation des Tetramers in Monomere kann es bei erneuter Aggregation dieser zu einer Fehlfaltung und Bildung von Amyloidfibrillen kommen. (15).

ATTR-Amyloidose	Vererbung	Leitsymptom	Manifestationsalter
hereditäre ATTR-PNP hereditärer ATTR-Mischtyp	autosomal-dominant autosomal-dominant	PNP PNP + KM	3060. Lebensjahr 3060. Lebensjahr
hereditäre ATTR-KM	autosomal-dominant	KM	5060. Lebensjahr
Wildtyp-ATTR-KM	nicht vererblich	KM	> 65. Lebensjahr

Tabelle 1 Form	en der ATT	R-Amyloidose
----------------	------------	--------------

Quelle: In Anlehnung an Ruberg et al. (16).

Der Destabilisierung der Tetramere mit anschließender Akkumulation amyloidogener TTR-Monomere liegen entweder Genmutationen oder aktuell noch nicht vollständig verstandene Altersprozesse zugrunde (14). Folglich erkranken überwiegend ältere Patienten am ATTR-Wildtyp. Die wtATTR-Amyloidose betrifft mit einem Verhältnis von ca. 20:1 fast ausschließlich männliche Patienten (8). Sie weisen in nahezu allen Fällen eine kardiale Beteiligung auf (17,18). Das mittlere Erkrankungsalter der wtATTR-KM wird mit 74 Jahren angegeben (19). Die genaue Prävalenz ist unbekannt (13). Aktuelle Daten legen nahe, dass die wtATTR-KM eine deutlich unterdiagnostizierte Erkrankung ist (2,7). Es besteht eine Diskrepanz zwischen berichteter Krankenhausinzidenz und Ergebnissen publizierter Autopsiestudien. In einer Autopsiestudie der Universität von Helsinki wurde über einen Nachweis von wtATTR-Ablagerungen bei 25% der Patienten über 85 Jahre berichtet (20). Mit zunehmender Verwendung der Knochenszintigraphie als verlässliches diagnostisches Verfahren konnte in einer prospektiven Studie mit 120 Patienten gezeigt werden, dass 13% der über 60-jährigen Patienten, die aufgrund einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) in stationärer Behandlung waren, als Grunderkrankung an einer wtATTR-KM litten (19).

Zusätzlich scheint eine Assoziation zur Aortenklappenstenose zu bestehen. Retrospektive Daten zeigen eine Prävalenz für wtATTR-KM von bis zu 12% in Patienten, die sich aufgrund einer Aortenklappenstenose einem chirurgischen Aortenklappenersatz unterzogen (21). Diese Daten konnten in einer aktuellen prospektiven Studie von Nitsche et al. bestätigt werden, in der bei 48 (11,8%) der insgesamt 407 Patienten, die sich zum transfemoralen Aortenklappenersatz (TAVI) vorstellten, eine zusätzlich bestehende wtATTR-KM festgestellt wurde (22). Der pathophysiologische Mechanismus ist bislang nicht komplett verstanden. Möglicherweise begünstigt die stenosebedingte hohe Nachlast des linken Ventrikels die myokardiale Amyloidablagerung (23). Zusätzlich fanden sich ATTR-Ablagerungen auch an den Aortenklappensegeln, die somit möglicherweise ein Fortschreiten der Aortenklappenstenose begünstigen (24).

Bei der hATTR-Amyloidose erfolgt der Nachweis einer Mutation im TTR-Gen. Die hATTR-Amyloidose wird autosomal-dominant vererbt (13). Die klinische Symptomatik ist maßgeblich von der zugrundeliegenden Mutation abhängig. Über 120 Punktmutationen wurden bislang identifiziert (25). Die klinisch bedeutsamsten Mutationen sind Val30Met, Thr60Ala und Val122lle (13,25). Patienten mit Val30Met-Mutation, welche in bestimmten Gegenden Portugals und Schwedens endemisch ist, weisen hauptsächlich Symptome der peripheren Neuropathie und autonomen Dysfunktion auf, sofern es sich um die Early-Onset-Variante handelt. Im Rahmen der Late-Onset-Variante von Val30Met kommt es zu einem Mischtyp mit sowohl neurologischen als auch kardialen Manifestationen. Im Gegensatz dazu zeigen Patienten mit Thr60Ala-Mutation, der in Großbritannien häufigsten zugrundeliegenden Mutation der hATTR-Amyloidose, vorwiegend Zeichen der Herzinsuffizienz (13).

Val122Ile ist die häufigste Mutation in den Vereinigten Staaten und beschränkt sich fast ausschließlich auf Patienten afroamerikanischen Ursprungs und findet sich insgesamt bei ca. 3,5% aller Afroamerikaner (26). Die klinische Manifestation ist vergleichbar mit wtATTR-Patienten und äußert sich in einer restriktiven Late-Onset Kardiomyopathie mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren (26). Abbildung 1 zeigt einen exemplarischen Überblick der Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei hATTR-Amyloidose (13,26,27).

Abbildung 1 Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei hereditärer ATTR-Amyloidose



Die AA-Amyloidose entwickelt sich auf dem Boden chronischer Entzündungen bzw. Infektionen und wird deshalb auch als reaktive Amyloidose bezeichnet. Die Amyloidablagerungen leiten sich von Serum-Amyloid-A, einem Akute-Phase-Protein, ab (8). Zugrundeliegende entzündliche Erkrankungen sind u.a. rheumatische Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Chronische Infektionen wie Tuberkulose sind insbesondere in ärmeren Ländern eine häufige Ursache. Zusätzlich besteht Assoziation familiären Mittelmeerfieber (FMF), einer hereditären eine zum Autoimmunerkrankung, an welcher hauptsächlich Patienten mit mediterraner Herkunft erkranken (3,8). Die Nieren sind das häufigste und am schwersten betroffene Organsystem und Patienten entwickeln häufig ein nephrotisches Syndrom und Nierenversagen (3).

Zwar unterliegen alle Amyloidose-Subtypen letztlich den selben grundlegenden pathophysiologischen Prozessen, nämlich der Fehlfaltung und Ablagerung strukturell veränderter Proteine, dennoch weisen die Amyloid-Subtypen deutliche Unterschiede hinsichtlich der Schwere der kardialen Beteiligung und der Prognose auf (3,8). Während eine myokardiale Beteiligung häufig bei wtATTR- und AL-Patienten auftritt, ist diese bei AA-Patienten vergleichsweise seltener und milder ausgeprägt (3,28).

Die kardiale Amyloidose beeinflusst drei bedeutende physiologische Prozesse des Herzens: die Kontraktilität, das Erregungsleitungssystem und den koronaren Blutfluss (8,29). Die kardiale Amyloidose manifestiert sich primär als restriktive Kardiomyopathie. Als Folge der Amyloidablagerung kommt es zu einer Abnahme der Compliance des Myokards (30). Dadurch wird die ventrikuläre Füllung zunehmend beeinträchtigt, was zu einem Rückstau in die Vorhöfe führt, welches wiederum zu einer Dilatation dieser führt (31). Während Patienten typischerweise eine ausgeprägte diastolische Dysfunktion zeigen, bleibt die systolische linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) in vielen Fällen weitestgehend erhalten (8). Patienten präsentieren sich mit den klassischen Herzinsuffizienzsymptomen wie Dyspnoe und Beinödemen (8). Die Beteiligung der verschiedenen Strukturen des Reizweiterleitungssystems führt häufig zu höhergradigen Blockierungen des AV-Knotens und ventrikulären Arrhythmien mit Erregungsleitungsstörungen, die zu Schwindel und Synkopen und ferner zum plötzlichen Herztod führen können (30,32). Aufgrund atrialer Amyloidablagerungen entwickeln Patienten häufig Vorhofflimmern mit erhöhtem Risiko intraatrialer Thrombenbildung (33,34). Insgesamt scheint die kardiale Amyloidose jedoch auch bei Vorliegen eines Sinusrhythmus mit einer erhöhten Prävalenz intrakardialer Thromben assoziiert zu sein (33). In seltenen Fällen lässt sich eine myokardiale Ischämie auf intramurale Amyloidablagerungen in kleinen Koronargefäßen zurückführen und sollte deshalb bei Amyloidosepatienten mit Angina pectoris bedacht werden (29).

1.2 Diagnostik der kardialen Amyloidose

1.2.1 Klinische Manifestationen und Krankheitsverläufe

Die Diagnosestellung der Amyloidose ist aufgrund der verschiedenen Subtypen und des systemischen Charakters und hierunter heterogener Symptomatik erschwert. Anamnestische und klinische Hauptbefunde sind in Tabelle 2 dargestellt.

Untersuchung	Befunde		
Anamnese	Chronische Müdigkeit, Schwächegefühl, Nykturie, Schwindel, Episoden der Hypotension, Synkopale Ereignisse, Polyneu- ropathie, beidseitiges Karpaltunnelsyndrom, Gelenksschmer- zen, Gastrointestinale Beschwerden		
Klinische Präsentation Körperliche Untersuchung	Herzinsuffizienzzeichen (Dyspnoe Pleuraergüsse, Periphere Ödeme, Aszites), Hepatomegalie, Haut-/Weichteilläsionen (Periorbitale Purpura ("Waschbärenaugen"), Makroglossie)		

Tabelle 2 Anamnestische und klinische Hauptbefunde

Quelle: In Anlehnung an Dörler et al. (8)

Patienten mit kardialer Amyloidose stellen sich meist mit typischen Herzinsuffizienzsymptomen wie Belastungsdyspnoe, Pleuraergüssen und peripheren Ödemen vor (35). Synkopale Ereignisse als Ausdruck von Herzrhythmusstörungen oder einer autonomen Dysfunktion sind ebenfalls häufig (35,36). Weitere Zeichen der autonomen Dysfunktion sind Sturzneigung und Episoden mit symptomatischer Hypotonie (35). Insbesondere das gleichzeitige Vorliegen einer Hypotonie und erhöhter linksventrikulärer Wanddicken sollte als klinisches Warnzeichen einer kardialen Amyloidose gewertet werden (8).

Auch extrakardiale Symptome sind häufig. Insbesondere unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit, Gewichtsverlust und Muskelschwäche sind bei allen Amyloidose-Subtypen dokumentiert (8). Extrakardiale Manifestationen äußern sich bei der AL-Amyloidose häufig als Proteinurie oder Nierenfunktionsverschlechterung (37). Die Makroglossie mit Zahnabdrücken an den lateralen Zungenabschnitten ist eine seltene, jedoch fast pathognomonische Manifestation der AL-Amyloidose. Auch beidseitige atraumatische periorbitale Purpura, sogenannte "Waschbärenaugen", sind seltene, jedoch typische extrakardiale Zeichen der AL-Amyloidose (8). Im Falle einer Beteiligung des Nervensystems zeigen AL-Patienten oft periphere Neuropathien mit Taubheitsgefühlen und Parästhesien. Auch beidseitige Karpaltunnelsyndrome kommen bei etwa ein Viertel der AL-Patienten vor und manifestieren sich oft Jahre bevor die AL-Diagnose gesichert wird (38).

Bei der wtATTR-Amyloidose stellt das häufig beidseitig auftretende Karpaltunnelsyndrom, welches bei bis zu 70% der Patienten zu beobachten ist, die häufigste extrakardiale Manifestation dar (35). Dieses kann ähnlich wie bei der AL-Amyloidose einer kardialen Manifestation um Jahre vorausgehen (35). Zusätzlich werden ein gehäuftes Auftreten von Spinalkanalstenosen und

spontanen Rupturen der Bizepssehne bei wtATTR-Patienten beobachtet (36). Die klinischen Manifestationen bei hATTR-Patienten sind primär von der jeweiligen Mutation abhängig. Die neurologischen Manifestationen bei hATTR-Amyloidose sind im Vergleich zur wtATTR-Amyloidose ausgeprägter und Patienten leiden typischerweise an einer axonalen sensomotorischen Polyneuropathie (38). Auch Karpaltunnelsyndrome und weitere Zeichen der autonomen Dysfunktion sind häufig bei hATTR-Patienten (38).

Da die Nieren das am häufigsten betroffene Organsystem bei AA-Amyloidose darstellen, manifestiert sich dieser Subtyp in der Regel typischerweise durch eine Niereninsuffizienz begleitet von einer ausgeprägten Proteinurie (10).

Jedem Amyloidose-Subtyp liegt ein unterschiedlicher Krankheitsverlauf zugrunde. Sowohl bei der AL- als auch bei der wtATTR-Amyloidose ist die kardiale Beteiligung die führende Todesursache (10,32). Die AL-Amyloidose zeigt meist eine rapide Verschlechterung nach initialer Präsentation, so dass bei Verdacht auf Vorliegen einer Leichtkettenamyloidose eine zügige interdisziplinäre Abklärung erfolgen muss (39). Die ATTR-Amyloidose gilt im Vergleich zur AL-Amyloidose als langsamer fortschreitende Erkrankung, bei der sich schwerere Symptome häufig erst Jahre nach der initialen Krankheitsmanifestation entwickeln. Laut einer Studie des Nationalen Amyloidosezentrums des Vereinigten Königreiches waren bis zur Diagnosestellung einer im Durchschnitt 17 Patientenvorstellungen inklusive drei stationären wtATTR-KM Krankenhausaufenthalten notwendig. Im Mittel lag der Zeitraum zwischen der Erstvorstellung mit kardialen Symptomen und der Diagnosestellung einer wtATTR-KM bei 3,3 Jahren (40). Obwohl sowohl die AL- als auch die ATTR-Amyloidose häufig zu einer Herzbeteiligung führen, ist die AL-Amyloidose mit einer deutlich schlechteren Prognose vergesellschaftet (14,41). Bei der hATTR-Amyloidose sind der Krankheitsverlauf und die Prognose von der zugrundeliegenden Mutation abhängig und entsprechend heterogen (14). Bezüglich der Prognose bei AA-Amyloidose existieren u.a. aufgrund der verschiedenen zugrundeliegenden Erkrankungen und zunehmend besserer Therapiemöglichkeiten keine belastbaren Daten (10).

1.2.2 Laborchemische Parameter

Laborchemische Parameter dienen zur Abschätzung verschiedener Organbeteiligungen. Als spezifische kardiale Biomarker stehen das Troponin T und das NT-proBNP zur Verfügung. Troponin T und NT-proBNP sind wesentlicher Bestandteil der jeweiligen Stagingsysteme für die AL- und ATTR-Amyloidose zur Risikostratifizierung.

AL-Patienten werden entsprechend des Revised Mayo Scores der Mayo Clinic klassifiziert (Tabelle 3) (42). Für ATTR-Patienten existieren zwei Stagingsysteme nach Gillmore et al. (wtATTR und hATTR) und Grogan et al. (wtATTR) (Tabelle 4 und Tabelle 5) (43,44). Für AA-Patienten existiert aufgrund der selteneren Herzbeteiligung kein vergleichbares Staging-System.

Grenzwerte / Stadien	I	II	Ш	IV
NT-proBNP≥1800 pg/ml Troponin T≥0,025 ng/ml	Kein Grenzwert	1 Grenzwert	2 Grenzwerte	3 Grenzwerte
dFLC≥18 mg/dl	überschritten	überschritten	überschritten	überschritten

Tabelle 3 Mayo Clinic Revised Mayo Score

Der Parameter dFLC bezieht sich auf die Differenz zwischen freien Kappa- und Lambdaleichtketten im Serum.

Tabelle 4	ATTR-Staging nach Gillmore et al.	
-----------	-----------------------------------	--

Grenzwerte / Stadien	I	II	Ш
NT-proBNP≥3000 pg/ml	Kein	1	2
	Grenzwert über-	Grenzwert über-	Grenzwerte
GFR≤45 ml/min	schritten	schritten	überschritten

Tabelle 5 ATTR-Staging nach Grogan et al.

Grenzwerte / Stadien	I	II	Ш
NT-proBNP≥3000 pg/ml	Kein	1	2
	Grenzwert über-	Grenzwert über-	Grenzwerte
Troponin T≥0,05 ng/ml	schritten	schritten	überschritten

Eine Erhöhung der Transaminasen, gamma-GT und Bilirubin kann Hinweise auf eine hepatische Beteiligung der Amyloidose oder eine Rechtsherzinsuffizienz geben (45,46). Aufgrund der häufigen renalen Beteiligung sollten regelmäßige Kontrollen der renalen Funktionsparameter erfolgen. Die Quantifizierung der Proteinurie mittels 24-Stunden-Sammelurin ist insbesondere zur Diagnostik einer renalen Beteiligung bei AL- und AA-Patienten wichtig. Die Bestimmung des Serum-Amyloid-A ist bei der AA-Amyloidose als Follow-Up-Parameter geeignet, da dieser die Krankheitsaktivität widerspiegelt (47). Für die spezifische Labordiagnostik der AL-Amyloidose siehe Kapitel 1.2.7 Diagnostischer Algorithmus.

1.2.3 EKG-Veränderungen

EKG-Veränderungen zeigen sich bei nahezu allen Patienten mit kardialer Amyloidose (48,49). Am häufigsten lassen sich unspezifische EKG-Veränderungen wie Vorhofflimmern oder AV-Blockierungen nachweisen. Höhergradige AV-Blockierungen sind häufig und machen eine Schrittmacherimplantation notwendig (49).

Als typische Veränderung gilt die QRS-Niedervoltage (Abbildung 2), welche jedoch in frühen Stadien meist nicht nachweisbar ist (10). Diese ist definiert durch QRS-Komplexe <0,5 mV in den Extremitätenableitungen und <1mV in den Brustwandableitungen und kann den Verdacht einer kardialen Amyloidose erhärten. Trotz Vorliegen einer ausgeprägten ventrikulären Wandverdickung durch Amyloidablagerungen zeigt sich bei etwa der Hälfte der AL- und bei etwa einem Drittel der ATTR-Patienten dieses Phänomen (10). Als ursächlich gelten eine Akkumulation nichtleitender Amyloidfibrillen und das Vorliegen eines myokardialen Ödems (35). Als weitere Auffälligkeit gilt das sogenannte Pseudoinfarktmuster (Abbildung 2) mit pathologischen Q-Zacken und R-Verlust ohne Nachweis eines stattgehabten Myokardinfarkts in der Vorgeschichte. Erregungs- und Weiterleitungsstörungen sind ebenfalls häufig bei der kardialen Amyloidose. AL-Patienten mit kardialer Beteiligung haben zudem ein hohes Risiko für intraventrikuläre Blockbildungen (35). Obwohl ventrikuläre Arrhythmien keine Seltenheit sind, besteht derzeit kein Konsens hinsichtlich der Implantation eines ICD-Aggregats (vgl. Kapitel

1.3.2) (50,51). Zwar erreicht das EKG nicht die Sensitivitäten und Spezifitäten moderner Bildgebung, dennoch spielt das EKG als Basisdiagnostik eine wichtige Rolle und kann den Verdacht auf eine kardiale Amyloidose erhärten (35).





Männlicher Patient, 67 Jahre alt, kardiale AL-Amyloidose – Erfüllung der Niedervoltage Kriterien in den Extremitäten und Brustwandableitungen sowie des Pseudoinfarktkriteriums (V2 und V3) bei gleichzeitiger Hypertrophie in der transthorakalen Echokardiographie und kardialer MRT (siehe Abbildung 3 und Abbildung 6). Quelle: LMU Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik I

1.2.4 Echokardiographische Veränderungen

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) nimmt eine wichtige Rolle in der Diagnostik der kardialen Amyloidose ein. In den meisten Fällen wird der erste Verdacht auf Vorliegen einer kardialen Amyloidose mittels Echokardiographie gestellt (49). Dieser ergibt sich bei Vorliegen auffällig verdickter linksventrikulärer Wände, erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion und fehlender arterieller Hypertension in der Vorgeschichte (8,35). Die erhöhten Wanddicken im Rahmen der kardialen Amyloidose sind auf die extrazelluläre Ablagerung der Amyloidfibrillen zurückzuführen und erfüllen somit nicht die Kriterien einer echten Hypertrophie, da keine Vergrößerung der Kardiomyozyten vorliegt (10). Folglich sollte das Erkrankungsbild einer linksventrikulären Hypertrophie von einer sogenannten Amyloid-typischen Pseudohypertrophie differenziert werden. (35). Die häufigsten morphologischen echokardiographischen Veränderungen der kardialen Amyloidose sind eine biatriale Vergrößerung, Pseudohypertrophie sowohl des linken als auch rechten Ventrikels, diffus verdickte AV-Klappen, verdickte interatriale Septen sowie eine relativ normal große linksventrikuläre Herzhöhle (8). Kleinere Perikardergüsse lassen sich häufig nachweisen, sind in den meisten Fällen aber ohne hämodynamische Relevanz (10). In einigen Fällen gelingt der Nachweis einer relativ typischen septal betonten fleckförmig erhöhten myokardialen Echogenität, das sogenannte Granular Sparkling, welches auf die interstitiellen Amyloidablagerungen zurückgeführt wird (35).



Abbildung 3	Typisches Bild der kardialen Ar	nvloidose	(TTF 4-Kammerblick)
Appliquity 3	Typisches bliu der Kardialen Ar	Iyiuuuse	

Typisches TTE-Bild einer kardialen Amyloidose im 4-Kammerblick mit deutlicher Pseudohypertrophie (IVSd = 29mm) und ausgeprägter biatrialer Dilatation und Granular Sparkling. Quelle: Medizinische Klinik und Poliklinik I (Kardiologie), LMU Klinikum, München.

Abbildung 3 zeigt das typische echokardiographische Erscheinungsbild der kardialen Amyloidose im 4-Kammerblick mit biatrialer Dilatation, Pseudohypertrophie und Granular Sparkling. Als

weiterer Hauptbefund gilt der Nachweis einer diastolischen Dysfunktion (8). Dabei zeigt sich häufig das typische restriktive Muster mittels Doppler-Mitraleinflussoder der Gewebedopplermessung (8). Patienten weisen insbesondere in früheren Stadien der Erkrankung eine normale bis erhaltene systolische LV-EF auf. Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung kommt es jedoch auch zu einer Verringerung der LV-EF (8). Insgesamt dient die LV-EF bei der kardialen Amyloidose nur eingeschränkt zur Erfassung der realen hämodynamischen Situation, da die meisten Patienten trotz normaler LV-EF bereits eine deutliche Beeinträchtigung der systolischen Pumpfunktion aufweisen (52,53). Eine Einschränkung der longitudinalen Verkürzung, welche bei der Amyloidose zu beobachten ist, wird durch die LV-EF als Parameter der relativen Volumenänderung des Ventrikels, nicht ausreichend abgebildet (35,54). Zur genaueren Erfassung der linksventrikulären Pumpfunktion sollte deshalb immer eine Strain-Analyse durchgeführt oder die myokardiale Kontraktionsfraktion (MCF) als Funktionsparameter herangezogen werden (35,52,53). Die MCF ist definiert als Schlagvolumen geteilt durch das myokardiale Volumen und als Messwert für die kardiale Effizienz zu verstehen, da es den kardialen Output im Verhältnis zur Herzgröße darstellt (52). Tendler et al. und Rubin et al. konnten zeigen, dass die MCF der LV-EF als Prädiktor der Gesamtmortalität sowohl bei AL- als auch ATTR-Patienten überlegen war (52,53). Die Erfassung des globalen Strains mittels Speckle-Tracking-Echokardiographie zeigt typischerweise eine deutliche Funktionseinschränkung in den basalen und mittleren Segmenten mit relativer Aussparung des Apex, auch als Relative Apical Sparing bezeichnet. Dieses gilt als charakteristischer Befund der kardialen Amyloidose und wird auch als "Cherry-on-Top-Phänomen" im Bulls-Eye-Plot beschrieben (Abbildung 4) (55). Der zugrundeliegende Pathomechanismus für dieses Phänomen ist nicht abschließend geklärt. Als mögliche Ursache werden geringere Amyloidablagerungen in den apikalen Segmenten im Vergleich zu den basalen Segmenten diskutiert (49).



Abbildung 4 Relative Apical Sparing Phänomen – Strain Bildgebung (TTE)

Nachweis des "Relative Apical Sparing"- bzw. "Cherry-on-Top"-Phänomens in der TTE-Strainbildgebung. Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von OA Dr. Jerome Adda (Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Département de Cardiologie et Maladies Vasculaires, Montpellier, Frankreich).

Vor allem bei älteren Patienten mit Verdacht auf wtATTR-Amyloidose sollten weitere kardiale Pathologien abgeklärt werden, da bei dieser Patientengruppe eine Häufung von Aortenklappenstenosen, insbesondere vom paradoxen Low-Flow-Low-Gradient-Typ, beobachtet wird (22,23).

1.2.5 Magnetresonanztomographische Veränderungen

Der kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) kommt aufgrund der hohen Auflösung und guten Reproduzierbarkeit eine Schlüsselrolle in der Evaluation von Patienten mit Verdacht auf oder bereits gesicherter Amyloidose zu. Zusätzlich ist eine Abgrenzung von anderen Kardiomyopathien möglich (56).

Mittels CMR ist eine exakte Beurteilung morphologischer und funktioneller kardialer Parameter möglich. Darüber hinaus lassen sich Aussagen zur kardialen Gewebezusammensetzung treffen. Zum einen lässt sich im Rahmen der Late Gadolinium Enhancement (LGE) Bildgebung die kardiale Infiltration abschätzen, zum anderen können Veränderungen des myokardialen Extrazellularvolumens (ECV) auf Basis der Mappingverfahren detektiert werden (56).

In der Cine-Bildgebung lassen sich die für die Amyloidose typischen morphologischen und funktionellen Veränderungen nachweisen, die bereits unter 1.2.4 für die Echokardiographie beschrieben wurden (Abbildung 5). Die Strainanalyse zeigt analog zur Echokardiographie häufig ein relatives Apical Sparing (49).





Repräsentatives 4-Kammerblick Cine-Sequenz-Bild mit typischem Bild einer kardialen Amyloidose mit deutlicher Pseudohypertrophie. Quelle: Klinik und Poliklinik für Radiologie, LMU Klinikum, München.

Durch die Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel lassen sich die intrinsischen Magneteigenschaften der unterschiedlichen Gewebe verstärken (57). Gadoliniumchelate sind extrazelluläre Kontrastmittel, die die Membran intakter Kardiomyozyten nicht passieren können (57). Normales Myokard zeichnet sich durch dicht nebeneinanderliegende Kardiomyozyten aus,

sodass das intrazelluläre Volumen den Großteil des Gesamtmyokardvolumens ausmacht (58). Amyloidablagerungen hingegen führen zu einer Vergrößerung des ECV und konsekutiv zu erhöhten Gadoliniumkonzentrationen, was als Hyperenhancement sichtbar wird (59).

LGE-Veränderungen bei Amyloidose lassen sich grundsätzlich in drei Muster unterteilen, welche mit dem Grad der Amyloidinfiltration korrelieren (60,61): kein LGE-Nachweis, subendokardiales LGE (Abbildung 6) und transmurales LGE (Abbildung 7). Das LGE folgt dabei nicht den typischen vaskulären Territorien, wie es im Rahmen von Myokardinfarkten zu beobachten ist (10). Die Amyloidkardiomyopathie zeigt zu Beginn der Erkrankung meist ein subendokardiales Enhancement und ist häufig bereits vor Entwicklung einer ausgeprägten Wandverdickung nachweisbar (56). Mit zunehmender Schwere der Erkrankung lässt sich vermehrt ein transmurales Enhancement nachweisen (62). Es konnte gezeigt werden, dass ein transmurales oder globales LGE mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (60).

Interessanterweise scheint das transmurale Muster häufiger mit der ATTR-Amyloidose vergesellschaftet zu sein (63). Für die LGE-Diagnostik wird eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 92% für die kardiale Amyloidose angegeben (64).

Abbildung 6 Subendokardial betontes LGE



Repräsentatives Short-Axis LGE Bild mit pathologischem diffusem/fleckförmigem septal und basal betontem sub- und midmyokardialem Late Gadolinium Enhancement (Grüne Pfeile). Quelle: Klinik und Poliklinik für Radiologie, LMU Klinikum, München.

Ein weiteres Phänomen ist der Nachweis eines dunklen Blutpools. Dieser Effekt wird auf eine schnelle Auswaschung des Kontrastmittels aus dem Blutpool in das Interstitium, welches im Rahmen der Amyloidose vergrößert ist, zurückgeführt (49).

Jedoch hat die LGE-Technik auch Limitationen. Insbesondere Patienten mit AL-Amyloidose haben aufgrund der renalen Beteiligung häufig eine ausgeprägte Nierenfunktionseinschränkung und sind einer Kontrastmittelgabe nicht immer zugänglich (10). Darüber hinaus ist die LGE- Technik eine Vergleichsmethode, bei der ein sogenanntes "Myokardnulling" zur Referenzierung normalen Myokards durchgeführt werden muss (65). Das bedeutet, dass mittels adäquater Auswahl der Inversionszeit die Signalintensität des normalen Myokards im Grunde vollständig unterdrückt wird (19, 24).

Abbildung 7 Transmurales LGE



Repräsentatives LGE-Bild mit transmuralem LGE, deutlicher Pseudohypertrophie und atrialer Vergrößerung Mit freundlicher Genehmigung von OA Dr. Jerome Adda (Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Département de Cardiologie et Maladies Vasculaires, Montpellier, Frankreich).

Eine ausführliche Beschreibung der Technik findet sich unter anderem bei Mahrholdt et al. (65). Hinsichtlich des Myokardnullings ergeben sich bei der kardialen Amyloidose Schwierigkeiten, da die diffuse Infiltration des Amyloids die Auswahl eines Bereichs normalen Myokards zur Referenzierung erschwert (49).

Das T1-Mapping ist ein Verfahren zur Quantifizierung der kardialen Amyloidinfiltration und basiert im Vergleich zur LGE-Bildgebung auf Absolutwerten (66). Das native T1-Mapping erfolgt ohne Kontrastmittelgabe und misst das intrinsische Signal des Myokards. Kombiniert man das native T1-Mapping mit Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe, lässt sich das T1-Mapping für die Berechnung des ECV verwenden (56). Sowohl die native T1 als auch das ECV sind bei der ATTRund AL-Kardiomyopathie erhöht (49,61). Das intrinsische T2-Signal des Myokards lässt sich zur Detektion eines myokardialen Ödems verwenden und kann sowohl bei AL- als auch bei der ATTR-KM erhöht sein. Obwohl Unterschiede hinsichtlich nativer T1 und T2 und des ECV zwischen den AL und ATTR-Formen bestehen, ist eine Unterscheidung der Subtypen anhand der aktuellen CMR-Techniken nicht möglich (19, 24).

1.2.6 Nuklearmedizinische Diagnostik

In letzter Zeit konnte die Skelettszintigraphie zunehmend an diagnostischer Bedeutung gewinnen, da durch an Bisphosphonate gebundenes radioaktiv markiertes Technetium der Nachweis von abgelagertem Transthyretin im Herzen gelingt und so unter bestimmten Voraussetzungen eine Abgrenzung zur AL-Amyloidose möglich ist (67). Zur Verfügung stehen verschiedene Tracer wie ^{99m}Tc-Pyrophosphat (^{99m}Tc-PYP), ^{99m}Tc-Hydroxymethylen-Diphosphonat (^{99m}Tc-HMDP) und ^{99m}Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure (^{99m}Tc-DPD), die eine vergleichbare diagnostische Wertigkeit aufweisen (49). Die Auswertung erfolgt semiquantitativ mittels visueller Analyse anhand von Spätaufnahmen, indem ein Vergleich zwischen myokardialer Anreicherung und Aufnahme des radioaktiven Tracers der Knochen bzw. Rippen hergestellt wird (68). Die Bewertung der myokardialen Traceraufnahme erfolgt anhand des Perugini-Scores (Tabelle 6) (67,69).

	g
Perugini Score	Befund
0	Keine kardiale Anreicherung, normale Knochenanreicherung
1	Leichte kardiale Anreicherung (< Knochenanreicherung)
2	Moderate kardiale Anreicherung (≥ Knochenanreicherung)
3	Starke kardiale Anreicherung, wenig oder fehlende Knochenanreicherung

Tabelle 6Perugini Score

Der zugrundeliegende Mechanismus ist nicht vollständig verstanden. Einzelne Autoren vermuten, dass Mikrokalzifizierungen im Myokard, welche häufig bei der ATTR- und seltener bei der AL-Kardiomyopathie vorkommen, für die Anreicherung verantwortlich sein könnten (70,71). Im Rahmen einer Validierungsstudie von Gillmore et al. zeigte die alleinige ^{99m}Tc-DPD-Szintigraphie bei Nachweis eines Perugini-Scores von 2 bis 3 eine Sensitivität von 99% für die Diagnosestellung der ATTR-Kardiomyopathie. Die Spezifität lag bei 86%, da eine myokardiale Anreicherung entsprechend eines Perugini Scores von 1 oder 2 auch bei Patienten mit AL-Amyloidose möglich ist (72). Für Patienten mit Perugini-Score 2 bis 3 mit fehlendem Nachweis monoklonaler Proteine stieg die Spezifität auf 100% (67). Abbildungen 8 und 9 zeigen Patienten mit einem Anreicherungsmuster entsprechend Perugini-Score 2 und 3. Abbildung 10 zeigt eine entsprechende Untersuchung ohne Hinweis auf eine myokardiale Mehranreicherung (Perugini-Score 0).

Diese Ergebnisse haben zu einem Wandel in der Diagnosestellung der kardialen Amyloidose geführt, so dass heutzutage in vielen Fällen von einer endomyokardialen Biopsieentnahme abgesehen werden kann (67). Die Diagnose der kardialen ATTR-Amyloidose gilt bei folgender Konstellation als gesichert: amyloidosetypische echokardiographische oder magnetresonanztomographische Befunde in Kombination mit einer myokardialen Anreicherung entsprechend Perugini 2 oder 3 in der Knochenszintigraphie und fehlenden monoklonalen Proteinen in der Serum- und Urindiagnostik (67). Eine histologische Sicherung sollte weiterhin bei Patienten ohne Vorliegen dieser Konstellation erfolgen (67).



Abbildung 8 DPD-Szintigraphie: Perugini-Score 2

Planare Ganzkörperszintigraphie mittels ^{99m}Tc-DPD 3 Stunden nach Injektion (RVL = Rechts Ventral Links, LDR = Links Dorsal Rechts), rechts mit intensiverer Aussteuerung zur Kontrasterhöhung mit Nachweis einer deutlichen myokardialen Anreicherung, die größer als die Anreicherung der Rippen ist, eine Knochenanreicherung jedoch noch deutlich nachweisbar ist (Perugini-Score 2).Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von OA PD Dr. Andrei Todica, Universitätsklinik für Nuklearmedizin, LMU Klinikum, München.





Planare Ganzkörperszintigraphie mittels ^{99m}Tc-DPD 3 Stunden nach Injektion (RVL = Rechts Ventral Links, LDR = Links Dorsal Rechts), rechts mit intensiverer Aussteuerung zur Kontrasterhöhung mit Nachweis einer starken myokardialen Anreicherung bei gleichzeitig deutlich verringertem Knochensignal (Perugini-Score 3). Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von OA PD Dr. Andrei Todica, Universitätsklinik für Nuklearmedizin, LMU Klinikum, München.



Abbildung 10 DPD-Szintigraphie: Perugini-Score 0

Planare Ganzkörperszintigraphie mittels ^{99m}Tc-DPD 3 Stunden nach Injektion (RVL = Rechts Ventral Links, LDR = Links Dorsal Rechts), rechts mit intensiverer Aussteuerung zur Kontrasterhöhung ohne Nachweis einer myokardialen Anreicherung (Perugini Score 0). Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von OA PD Dr. Andrei Todica, Universitätsklinik für Nuklearmedizin, LMU Klinikum, München.

1.2.7 Diagnostischer Algorithmus

In Anlehnung an Gillmore et al. ist unten skizzierter diagnostischer Algorithmus zur Diagnosestellung bei klinischem bzw. echokardiographischem Verdacht auf eine kardiale Amyloidose möglich (Abbildung 11) (67). Das primäre Ziel dieses Algorithmus besteht in der frühzeitigen Detektion der kardialen Amyloidose, des zugrundeliegenden Amyloid-Subtyps und der Erfassung des Erkrankungsausmaßes, um eine zügige Therapie einleiten zu können (67,73). Bis vor wenigen Jahren war eine Diagnosesicherung ausschließlich mittels histologischen Nachweises von Amyloid und immunhistochemischer Typisierung möglich. Gillmore et al. zeigten jedoch in ihrer Studie aus 2016, dass in vielen Fällen eine nichtinvasive Diagnosestellung der kardialen ATTR-Amyloidose mittels Skelettszintigraphie möglich ist (67). Als Voraussetzung gilt der Ausschluss monoklonaler Proteine mittels negativer Immunfixation aus Serum und 24-Stunden-Sammelurin und der Nachweis normwertiger freier Leichtketten im Serum, da insbesondere bei älteren Patienten eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz in bis zu 20% vorkommen kann (67).





Quelle: In Anlehnung an Gillmore et al. (67).

Der histologische Nachweis des Amyloids erfolgt durch Kongorotfärbung. Das Amyloid zeigt im Elektronenmikroskop unter polarisiertem Licht eine charakteristische apfelgrüne Doppelbrechung (3). Anschließend muss eine Bestimmung des zugrundeliegenden Subtyps mittels immunhistochemischer Färbungen erfolgen (3).

Unabhängig davon, ob die Diagnosestellung der ATTR-Amyloidose mittels Knochenszintigraphie oder histologischem Nachweis erfolgt, müssen alle Patienten zur Unterscheidung zwischen wtATTR- und hATTR-Amyloidose einer genetischen Untersuchung unterzogen werden (67). Bei Bestätigung einer hATTR-Amyloidose sollte anschließend auch der Genstatus verwandter Familienmitglieder überprüft werden, selbst wenn bislang kein Verdacht auf eine klinische Manifestation vorliegt (36).

1.3 Behandlung der kardialen Amyloidose

Die Behandlung der kardialen Amyloidose erfordert einen multifaktoriellen und interdisziplinären Ansatz. Einerseits muss dieser die Behandlung der Herzinsuffizienz, das Management der Herzrhythmusstörungen und die Evaluation einer möglichen Herztransplantation (HTx) beinhalten (8). Andererseits müssen subtypenspezifische Therapien berücksichtigt werden. Aufgrund der Komplexität der unterschiedlichen Ansätze werden diese im Rahmen dieser Dissertation nur synoptisch dargestellt.

1.3.1 Therapie der Herzinsuffizienz

Eine Großzahl der Patienten mit kardialer Amyloidose erfüllt die Definition einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF), welche durch Symptome der Herzinsuffizienz bei gleichzeitig vorliegender diastolischer Dysfunktion und einer Ejektionsfraktion ≥ 50% gekennzeichnet ist (74, 75).Während die Gabe klassischer medikamentöser Herzinsuffizientherapien wie ACE-Hemmer, Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten und Betablocker bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) einen klaren Überlebensvorteil zeigte, war dies bei HFpEF-Patienten nicht der Fall (74,76,77). Lediglich die Gabe von Aldosteronantagonisten zeigte in einer post-Hoc-Analyse der TOPCAT-Studie auch für HFpEF-Patienten eine Reduktion der Herzinsuffizienz-bedingten Rehospitalisation (78). Im Rahmen einer post-hoc-Analyse der PARAGON-HF-Studie ergaben sich zudem Hinweise auf einen Vorteil hinsichtlich des primären Endpunkts aus Herzinsuffizienz-bedingter Rehospitalisation und kardiovaskulärem Tod bei mit Sacubitril/Valsartan (Entresto®) behandelten HFpEF-Patienten (79).

Unter anderem deshalb sollten die klassischen Empfehlungen der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie bei Amyloidosepatienten größtenteils mit Vorsicht eingesetzt werden und das Vorliegen einer HFpEF bei Amyloidosepatienten bei der Festlegung der Therapie bedacht werden (8,74).

Die Gabe von Beta-Blockern und ACE-Inhibitoren wird von Patienten mit kardialer Amyloidose häufig schlecht toleriert und kann bereits in niedriger Dosierung zu schwerer Hypotonie führen (80). Gleiches gilt für die Behandlung mit Kalziumkanalblockern, die vermutlich aufgrund einer Interaktion mit abgelagerten Amyloidfibrillen eine schwere Hypotonie und Synkopen verursachen können (81). In einer retrospektiven Kohortenstudie mit hATTR-Patienten war die Behandlung mit ACE-Hemmern und Beta-Blockern im Vergleich zu Patienten ohne Gabe dieser Medikamente mit einer schlechteren Prognose assoziiert (80). Für Digoxin wird eine erhöhte Toxizität mit vermehrten proarrhythmogenen Effekten und plötzlichem Tod beschrieben (82). Der Grundbaustein der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie bei kardialer Amyloidose besteht somit in der vorsichtigen Gabe von Schleifendiuretika (10).

Die Herztransplantation (HTx) als therapeutische Option der Herzinsuffizienz ist beschränkt auf jüngere Patienten, bei denen eine extrakardiale Beteiligung der Amyloidose ausgeschlossen wurde (8,83). Aufgrund des Rezidivrisikos nach HTx besteht die Notwendigkeit einer gründlichen Untersuchung des Patienten (84). Bei ATTR-Patienten erfolgt aufgrund des vorwiegend hepatischen Ursprungs der fehlgefalteten TTR-Proteine in sehr seltenen Fällen eine kombinierte Leber- und Herztransplantation (85).

1.3.2 Antiarrhythmische Therapie

Atriale Arrhythmien sind häufig bei Patienten mit kardialer Amyloidose (86,87). Die Rhythmustherapie mittels elektrischer Kardioversion zeigte in einer kleinen Studie vergleichbare Erfolgsraten wie bei Patienten ohne kardiale Amyloidose, scheint jedoch mit höheren Raten behandlungsassoziierter Nebenwirkungen wie ventrikulären Arrhythmien und schweren Bradyarrhythmien assoziiert zu sein (88). Aufgrund des vermehrten Auftretens intrakardialer Thromben bei Amyloidosepatienten trotz Antikoagulation sollte auch bei antikoagulierten Amyloidosepatienten eine transösophageale Echokardiographie zum Thrombenausschluss vor Durchführung der Kardioversion erfolgen (34). Eine antikoagulatorische Therapie wird bei allen Patienten mit kardialer Amyloidose und Vorhofflimmern unabhängig des vorliegenden CHADS-VASC-Scores empfohlen (89). Ablationsbehandlungen schienen in einer kleineren Studie sicher zu sein und Patienten zeigten eine Rezidivfreiheit von ca. 77% nach einem Jahr und 60% nach 3 Jahren (90).

Die Indikationsstellung zur Device-Therapie gestaltet sich bei Patienten schwierig, da bislang keine größeren Studien vorliegen (10). Bei Amyloidosepatienten mit schweren Bradyarrhythmien oder Synkopen orientiert sich die Indikationsstellung zur Schrittmacherimplantation jedoch aktuell an den üblichen Leitlinien (89). Der Nutzen implantierbarer kardialer Defibrillatoren (ICD) ist bei Amyloidosepatienten nicht abschließend geklärt, da die elektromechanische Entkopplung als häufige Todesursache dieser Patienten gilt und Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen sind (50,51,91,92). Die aktuellen europäischen Guidelines empfehlen, eine ICD-Implantation bei Patienten mit kardialer AL- oder hATTR-Amyloidose und ventrikulären Arrhythmien mit hämodynamischer Instabilität zu erwägen, sofern eine Lebenserwartung von über einem Jahr anzunehmen ist (93). Bezüglich der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) fehlen ausreichende amyloidosespezifische Studiendaten, so dass in der Literatur auch auf die aktuellen Leitlinien der CRT-Therapie verwiesen wird (10).

1.3.3 AL Amyloidose

Das onkologische Management ist die Grundsäule in der Behandlung der AL-Patienten und orientiert sich weitgehend an den Therapieschemata des multiplen Myeloms. Das onkologische Management besteht aus Chemotherapie und immunmodulatorischen Therapien (1).

Die Wahl der Therapie ist unter anderem abhängig vom Alter, ECOG Performance-Status und Ausmaß der Organbeteiligung. Je nach Konstellation eignen sich Patienten für eine Hochdosis-Melphalan-Gabe mit folgender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) (94). Dahingegen erfolgt die Therapie in fortgeschrittenen Stadien in den meisten Fällen mittels Bortezomibbasierter Schemata wie das CyBorD-Schema (Velcade® (=Bortezomib), Cyclophosphamid und Dexamethason) (11).

1.3.4 ATTR Amyloidose

In den letzten Jahren wurden mehrere spezifische medikamentöse Therapien für ATTR-Patienten entwickelt. Die spezifischen ATTR-Therapien lassen sich in zwei Gruppen unterteilen: Transthyretin-Tetrameter-Stabilisatoren und Transthyretin-Syntheseinhibitoren (10). Der bekannteste Transtyhretin-Stabilisator ist Tafamidis, der selektiv mit hoher Affinität an Transthyretin bindet und die Dissoziation der TTR-Tetramere in TTR-Monomere verlangsamt und dadurch eine weitere Aggregation der Amyloidfibrillen reduziert (95). Im Rahmen der ATTR-ACT-Studie aus 2018 konnte eine Reduktion der Gesamtmortalität und der kardiovaskulär bedingten Rehospitalisierungen von wtATTR- und hATTR-Patienten durch die Verabreichung von Tafamidis

erreicht werden (95). Im Februar 2020 erfolgte die entsprechende Zulassung von Tafamidis zur Behandlung der ATTR-KM durch die europäische Arzneimittelagentur (96). Weitere Transthyretin-Stabilisatoren werden aktuell im Rahmen klinischer Studien getestet. Insbesondere die Substanz AG10, ein Small-Molecule, welches mit höherer Affinität an Transthyretin bindet als Tafamidis, erscheint vielversprechend (94).

Als relevante Transthyretin-Inhibitoren sind Patisiran und Inotersen zu nennen. Patisiran basiert auf dem Konzept der RNA-Interferenz, einem natürlichen Prozess zur Regulierung der Genexpression (97). Es kommt zu einer posttranskriptionalen Hemmung der Genexpression und folglich zu einer weitgehenden Unterbindung der Proteinsynthese. Als sogenannte siRNA (small interfering RNA) führt Patisiran zu einem Abbau der mRNA des TTR-Gens und verhindert dadurch die Synthese sowohl des hereditären als auch des Wildtyp-Transthyretins (97).

Inotersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, welches die Synthese des hereditären und des Wildtyp-Transthyretins in der Leber verringert, indem es die Transthyretin-prä-MRNA durch eine RNAse abbaut (98). Beide Medikamente sind zum Abgabezeitpunkt dieser Arbeit lediglich zur Behandlung der ATTR-Polyneuropathie zugelassen, da der Fokus in den jeweiligen Studien nicht auf der kardialen Beteiligung lag (98,99). Patisiran führte jedoch bei einer Subpopulation mit kardialer Beteiligung zu einer signifikanten Reduktion der NT-proBNP-Werte und der linksventrikulären Wanddicke (99). Beide Therapeutika werden derzeit im Rahmen von Folgestudien bei Patienten mit kardialer wtATTR- und hATTR-Amyloidose evaluiert (100,101).

1.3.5 AA Amyloidose

Für die AA-Amyloidose existieren aufgrund der verschiedensten zugrundeliegenden Erkrankungen keine allgemeinen Therapieempfehlungen.

Das Therapieziel der AA Amyloidose liegt in der Behandlung der jeweiligen Grunderkrankung, sodass beispielsweise Immunsuppressiva bei Autoimmunerkrankungen wie der Colitis ulcerosa oder antiinfektive Therapien bei infektiösen Ursachen der AA-Amyloidose Anwendung finden (10). Beim familiären Mittelmeerfieber gilt die Gabe von Colchicin als Standardtherapie, um die Wahrscheinlichkeit einer sich daraus entwickelnden AA-Amyloidose zu verringern (8).

2. Ziel der Dissertation

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die kardiale Beteiligung mittels echokardiographischer und magnetresonanztomographischer Parameter sowie das Überleben einer Patientenkohorte mit systemischer Amyloidose (AL, wtATTR, AA) des LMU Klinikums zu analysieren und mit der aktuellen Studienlage zu vergleichen.

Im Rahmen der Überlebensanalyse wurde der Effekt des zugrundeliegenden Subtyps und die initiale klinische Präsentation auf Basis der NYHA-Klassifikation auf das Überleben untersucht. Zusätzlich wurde der Effekt des Revised Mayo Scores der AL-Patienten auf das Überleben analysiert.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten im Zeitraum vom 01.01.2001 bis 31.01.2020 56 Patienten des LMU-Klinikums mit systemischer Amyloidose identifiziert und in die retrospektive Analyse eingeschlossen werden (Abbildung 12). Die Erhebung und Analyse der Patientendaten wurde durch die Ethikkommission des LMU Klinikums am 01.12.2020 genehmigt (Projekt-Nr. 20-0832, Datum der Einreichung 30.09.2020, siehe Appendix).

Die Diagnose "Amyloidose" wurde folgendermaßen definiert:

- 1. Histologischer Nachweis von Amyloid durch Kongorotfärbung und anschließender Bestimmung des zugrundeliegenden Subtyps mittels immunhistochemischer Färbungen.
- Nachweis einer typischen myokardialen Anreicherung in der Knochenszintigraphie (Perugini-Score 2-3) und fehlenden monoklonalen Proteinen in der Serum- und Urindiagnostik zur Diagnosestellung einer kardialen ATTR-Amyloidose (vgl. Kapitel 1.2.6 und 1.2.7).

Das Vorliegen einer kardialen Beteiligung richtete sich nach dem Konsensus-Statement von Gertz et al. (102) und Gillmore et al. (67) und lag demnach in folgenden Fällen vor:

- Histologischer Nachweis von Amyloid in der endomyokardialen Biopsie oder Nachweis einer typischen myokardialen Anreicherung in der Knochenszintigraphie (Perugini-Score 2-3) und fehlenden monoklonalen Proteinen in der Serum- und Urindiagnostik zur Diagnosestellung einer kardialen ATTR-Amyloidose.
- Histologischer Nachweis von Amyloid in einer nicht-kardialen Biopsie und gleichzeitig vorliegenden echokardiographischen und/oder magnetresonanztomographischen Hinweisen auf Amyloidose (Septum-/Hinterwandicke > 12mm bei fehlender anderer Ursache einer entsprechenden Hypertrophie).

Die Identifizierung der Patienten erfolgte unter Verwendung einer Volltextrecherchefunktion des klinikinternen Softwaresystems der Klinik und Poliklinik für Radiologie (Syngo Imaging, Siemens). Durchsucht wurden Patienten vom 01.01.2000 bis 31.01.2020, welche ein MRT des Herzens mit den Fragestellungen "Amyloidose" oder "Speichererkrankung" erhalten hatten. Dabei wurde folgender Abfragecode verwendet:

"ProcedureReqProcText: "MRT des Herzens" AND (RequestReason:"Amyloidose" OR RequestReason:"Speichererkrankung")".

Mittels dieses Abfragecodes konnten 377 Patienten identifiziert werden. Diese wurden anschließend retrospektiv anhand der elektronischen Patientenakten des klinikinternen Krankenhausinformationssystems (KIS) (LAMP/KAS) auf Vorliegen einer Amyloidose unter Verwendung der oben aufgeführten Definitionen überprüft. Bei 85 (22,5 %) der Patienten ergaben sich Hinweise auf eine kardiale Amyloidose im Kardio-MRT. Von diesen konnten 36 Patienten aufgrund fehlender weiterführender diagnostischer Informationen im Patientenarchiv, bspw. fehlende Biopsienachweise, nicht eingeschlossen werden ("Lost to Follow-Up"). Bei 292 (77,5%) Patienten zeigte sich kein magnetresonanztomographischer Hinweis auf eine kardiale Amyloidose. Bei fünf dieser 292 Patienten stellte sich nach Überprüfung der elektronischen

Patientenakten heraus, dass diese jedoch eine mittels extrakardialer Biopsie gesicherte Amyloidose hatten. Diese Patienten wurden als Patienten mit nicht-kardialer Amyloidose in die Datenbank aufgenommen. Zusätzlich erfolgte der retrospektive Einschluss von zwei Patienten außerhalb des MRT-Abfragecodes. Diese beiden Patienten befanden sich aufgrund ihrer kardialen Amyloidose in Behandlung an der Medizinischen Klinik und Poliklinik I.





* Amyloidnachweis mittels Biopsie (endomyokardial oder extrakardial) oder nuklearmedizinischer Verfahren (Knochenszintigraphie und laborchemischem Ausschluss myelomtypischer Befunde, siehe oben unter 3.1). ** 2 zusätzliche Patienten wurden an der Medizinischen Klinik und Poliklinik I behandelt und wurden retrospektiv eingeschlossen.

Tabelle 7 zeigt eine Aufschlüsselung der verschiedenen Biopsien nach Organsystemen. Insgesamt erfolgte bei 92,9% der Patienten die Diagnosestellung "Amyloidose" über einen histologischen Nachweis und anschließender immunhistochemischer Subtypisierung. Für 4 (7,1%) Patienten war keine Biopsie verfügbar. Bei diesen Patienten handelte es sich um ATTR-Patienten, bei denen die Diagnosestellung mittels ^{99m}Tc-PYP-Knochenszintigraphie und laborchemischem Ausschluss einer Paraproteinämie entsprechend des diagnostischen Algorithmus von Gillmore et al. erfolgte (Perugini-Score 3 (n=3), Perugini-Score 2 (n=1) (67).

Tabelle 7 Biopsier	1
--------------------	---

Biopsien	n %	
Biopsie verfügbar	52 (92,9)	
Endomyokardiale Biopsie	21 (40,4)	
Niere	9 (17,3)	
Gastrointestinal-/Urogenitatrakt	8 (15,4)	
Knochenmark	7 (13,5)	
Leber	2 (3,8)	
Nervus suralis	2 (3,8)	
Periumbilikale Fettaspiration	1 (1,9)	
Lymphknotenbiopsie	1 (1,9)	
Lungenbiopsie	1 (1,9)	
Keine Biopsie verfügbar	4 (7,1)	

Bei keinem der ATTR-Patienten konnte im Rahmen der genetischen Untersuchung eine hereditäre Form nachgewiesen werden, so dass alle ATTR-Patienten als Wildtyp-Variante klassifiziert wurden.

Die zugrundeliegenden Erkrankungen für jeden Subtyp sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8	Grunderkrankungen		
	AL (n=35)	ATTR (n=16)	AA (n=5)
Multi (n= (n= Morbu: (n	iples Myelom =18, 51,4%) MGUS =14, 40,0%) s Waldenström n=3, 8,6%)	Nicht-hereditäre Form (wtATTR) (n=16, 100%)	Familiäres Mittelmeerfieber (n=3, 60,0%) Rheumatische Erkrankung (n=2, 40,0%)

3.2 Datenerfassung

Der Diagnosezeitpunkt wurde definiert als das Datum der Biopsieentnahme. Im Falle der mittels Knochenszintigraphie diagnostizierten wtATTR-Patienten entsprach der Diagnosezeitpunkt dem Datum der Knochenszintigraphie. Für alle Patienten konnten laborchemische, elektrokardiographische und bildgebende Parameter im Zeitraum vom Diagnosedatum bis innerhalb eines Monats nach Erstdiagnosestellung ermittelt werden. Diese wurden als Baselineparameter definiert.

3.2.1 Demographische Daten

Folgende demographische Daten wurden erhoben:

- Geschlecht der Patienten
- Alter der Patienten
- Erstdiagnosezeitpunkt
- Gewicht und Körpergröße und Berechnung des Body Mass Index (BMI)

3.2.2 Klinische und laborchemische Parameter

Zur Erfassung der Herzinsuffizienzsymptomatik wurde der initiale NYHA-Status der Patienten erfasst. Entsprechende Informationen wurden den dokumentierten Anamnesen und körperlichen Untersuchungsbefunden der jeweiligen Arztbriefe entnommen. Patienten mit AL- und ATTR-Amyloidose wurden zusätzlich anhand ihrer jeweiligen Staging-Systeme retrospektiv klassifiziert (Tabelle 3 und 4), um den Grad der kardialen Beteiligung abzuschätzen. AL-Patienten wurden mittels des Revised Mayo Scores, ATTR-Patienten mittels des Systems nach Gillmore et al. klassifiziert. Zusätzlich wurden Verlaufsdaten zu einer möglichen Herztransplantation (HTx)/LVAD-Implantation, Schrittmacher- oder ICD-Implantation im Beobachtungszeitraum in die Datenbank aufgenommen. Insgesamt wurden folgende klinische und laborchemische Parameter erhoben:

- Systolischer und diastolischer Blutdruck zum Diagnosezeitpunkt, daraus Berechnung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) (103):

MAP=Diastolischer Blutdruck+ $\left(\frac{1}{3}\right)$ *(Systolischer Blutdruck-Diastolischer Blutdruck)

- Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
- Kreatinin im Serum
- Vorliegen einer Proteinurie (>150mg Eiweiß/24h im Harn)
- Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (KHK)
- NYHA-Klassifikation
- Erfolgte HTx / LVAD-Implantation
- Schrittmacher-/ICD-Versorgung
- Periphere Ödeme
- NT-proBNP
- Troponin T
- Freie Leichtketten im Serum (Kappa, Lambda, Kappa/Lambda-Ratio)

Daraus Berechnung der jeweiligen Risikoscores für AL- und ATTR-Patienten

3.2.3 EKG und bildgebende Parameter

Die EKGs zum Diagnosezeitpunkt wurden im Rahmen der Dissertation für jeden Patienten erneut ausgewertet und insbesondere auf Vorliegen charakteristischer EKG-Veränderungen wie QRS-Niedervoltage und Pseudoinfarktmuster überprüft. Das Vorliegen einer QRS-Niedervoltage wurde definiert als eine QRS-Amplitude von <0,5 mV in den Extremitätenableitungen oder <1mV in den präkordialen Ableitungen. Pseudoinfarktmuster wurden als QS-Wellen in mindestens zwei konsekutiven Ableitungen definiert (48). Folgende EKG-Parameter wurden erhoben:

- Vorhofflimmern
- AV-Blockierungen (unterschiedlichen Grades)
- QRS-Niedervoltage
- Pseudoinfarktmuster

Als echokardiographische Parameter erfolgte die Aufnahme morphologischer und funktioneller Parameter wie:

- (Bi-)atriale Dilatation
- Hinterwanddicke (PWd)
- Septumdicke (IVSd)
- Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD)
- Linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion (LV-EF)
- Diastolische Dysfunktion (laterales E/E')
- Rechtsventrikuläre Funktion (TAPSE)
- Nachweis eines Perikardergusses
- Linksventrikuläre Masse (LV-Masse)
- Linksventrikulärer Massenindex (LV-Massenindex)
- Nachweis von Klappenvitien

Kardiale magnetresonanztomographische Parameter beinhalteten:

- (Bi-)atriale Dilatation
- Hinterwanddicke (PWd)
- Septumdicke (IVSd)
- Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD)
- Linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion (LV-EF)
- Schlagvolumen (SV)
- Vorhandensein eines Late Gadolinium Enhancements (LGE)
- Muster des LGE (Subendokardiale Betonung, Transmurales Muster)
- Vorhandensein eines rechtsventrikulären LGE (RV-LGE)
- Linksventrikuläre Masse (LV-Masse)
- Linksventrikulärer Massenindex (LV-Massenindex)
- Myokardiale Kontraktionsfraktion (MCF)

T1-Mapping-Daten lagen nicht vor, da dieses Verfahren bis Mitte 2020 am LMU-Klinikum nicht verfügbar war. Des Weiteren war für die Patienten keine Strainanalyse mittels Speckle-Tracking-Methode im Rahmen der TTE erfolgt. Zur besseren Erfassung des kardialen Outputs bei Amyloidose wurde retrospektiv die MCF anhand magnetresonanztomographischer Parameter erhoben (Formel siehe unten).

Die Berechnung der linksventrikulären Masse wurde entsprechend der Formel von Devereux et al. auf Basis der TTE-Ergebnisse kalkuliert (104) (Tabelle 9):

```
LV Masse = 0.8{1.04[([LVEDD + IVSd +PWd]3 - LVEDD3)]} + 0.6
```

Zur Berechnung des LV-Massen-Index (g/m²) wurde die LV-Masse durch die Körperoberfläche dividiert.

Variablen	Definition
LVEDD	Linksventrikulärer Enddiastolischer Diameter (mm)
IVSd	Interventrikuläre Septumdicke (mm)
PWd	Hinterwanddicke (mm)
1.05	Spezifische Myokarddichte (g/m ³)

Tabelle 9	Variablen der Devereux-Formel
-----------	-------------------------------

Die Berechnung der MCF erfolgte mittels folgender Formel:

MCF= Linksventrikuläres Schlagvolumen Linksventrikuläres myokardiales Volumen *100%

Das linksventrikuläre myokardiale Volumen ist definiert als die linksventrikuläre Masse geteilt durch die mittlere spezifische myokardiale Dichte (1,05 g/m³) (52,53).

3.2.4 Fehlende Daten

Fehlende Variablen sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Variable	Fehlende Daten (n, %)
Demographische/laborchemische Daten	
Troponin T	4 (7,1)
NT-proBNP	3 (5,3)
TAPSE	7 (12,5)
E/E'	5 (8,9)
Vitien	4 (7,1)
Hinterwanddicke (PwD)	7 (12,5)
LVEDD	7 (12,5)
Septumdicke (IVSd) (TTE)	6 (10,7)
LV Masse	9 (16,1)
LV Massenindex	9 (16,1)
LGE-Sequenz	2 (3,6)

Tabelle 10 Fehlende Da

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 24 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) und Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Kontinuierliche Daten wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf das Vorliegen einer Normalverteilung für jede der Gruppen (AL, wtATTR, AA) getestet. Die Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests ergaben, dass keine der Variablen in allen drei Gruppen normalverteilt war, sodass kontinuierliche Variablen mittels nichtparametrischer Testverfahren analysiert wurden. Der Vergleich kontinuierlicher Variablen zwischen drei Gruppen erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test. Für den Fall, dass sich signifikante Unterschiede zwischen den unabhängigen Gruppen zeigten, erfolgte ein Post-Hoc paarweiser Vergleich, um herauszufinden, zwischen welchen Gruppen der Unterschied existierte. Der Vergleich kontinuierlicher Variablen zwischen zwei Gruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Für kontinuierliche Daten wurden die jeweiligen Mediane mit der Spannweite (Minimum - Maximum) angegeben. Kategorische Variablen wurden als Häufigkeiten bzw. Prozentwerte angegeben und mittels des zweiseitigen Fisher-Exact-Tests auf signifikante Unterschiede getestet. Aufgrund des Vergleichs von drei Gruppen erfolgte beim Fisher-Exact-Test eine seguenzielle Testung (AL vs. wtATTR; AL vs. AA; wtATTR vs. AA). Bei Häufigkeitsangaben wurden fehlende Daten (vgl. Kapitel 3.2.4 Fehlende Daten) berücksichtigt. Die Überlebensanalyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Verwendung des Log Rank Tests und mittels univariater Cox-Regressionsanalysen, sofern die Voraussetzung proportionaler Hazards erfüllt wurde. Der Endpunkt wurde als Tod jeglicher Ursache definiert. Als Enddatum für die Überlebensanalyse wurde das Datum der Einreichung des Ethikantrags (30.09.2020) Für 31 Patienten war der Überlebensstatus zum 30.09.2020 im klinikinternen gewählt. Krankenhausinformationssystem nicht dokumentiert. In diesen Fällen wurde der Überlebensstatus mithilfe telefonischer Kontaktaufnahme bei den Patienten, Angehörigen oder Hausärzten erfragt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich somit insgesamt vom 01.01.2000 bis zum 30.09.2020. Insgesamt konnten 5 Patienten nicht in die Überlebensanalyse einbezogen werden, da der Überlebensstatus weder über das krankenhausinterne Informationssystem noch telefonische Nachfrage zu identifizieren war. Für die Time-to-Event-Analyse wurde die Zeit bis zum Ereignis berechnet (Todeszeitpunkt minus Diagnosezeitpunkt) und in Jahren ausgedrückt. Die Zeit bis zum Ereignis wurde auf eine Dezimalstelle gerundet. Ein P-Wert von ≤ 0.05 galt in der vorliegenden Arbeit als statistisch signifikant.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse

4.1.1 Demographische Daten

Insgesamt konnten 56 Patienten mit gesicherter AL-, wtATTR- und AA-Amyloidose in die Analyse eingeschlossen werden. Mit fast zwei Drittel (62,5%) der Patienten stellte die AL-Amyloidose den häufigsten Subtyp dar.

Variablen	AL (n=35)	wtATTR (n=16)	AA (n=5)	P-Wert
Geschlecht n (%), männlich	23 (65,7)	16 (100,0)	2 (40,0)	<0,01*
Alter Median (Range), Jahre	63,1 (36-79)	79,0 (64-89)	49,8 (38-59)	<0,001*
BMI Median (Range), kg/m²	24,6 (19-38)	24,5 (21-33)	21,5 (18-26)	0,16
D Warte Deet Hee Vergleicheu *C	aaablaabti Al AutATTD	$(n=0,01)$ \downarrow	(n < 0.01) A / (n < 0.01)	$\Lambda \Lambda (n=0.2E)$

Tabelle 11 Demogra	aphische Da	aten
--------------------	-------------	------

P-Werte Post-Hoc-Vergleiche: *Geschlecht: AL/wtATTR (p=0,01) | wtATTR/AA (p<0,01) | AL/AA (p=0,35) *Alter: AL/ wtATTR (p<0,001) | wtATTR /AA (p<0,001) | AL/AA (p=0,16)

Signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen ergaben sich hinsichtlich der Geschlechterverteilung und des Alters. wtATTR-Patienten zeichneten sich durch ein höheres Alter aus und waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Vergleich zu AL-Patienten durchschnittlich ca. 15 Jahre und im Vergleich zu AA-Patienten ca. 30 Jahre älter. Alle wtATTR-Patienten waren männlich.

4.1.2 Klinische und laborchemische Parameter

Hinsichtlich der Nierenfunktionsparameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Sowohl der AL- als auch der AA-Subtyp gingen im Vergleich zum wtATTR-Subtyp jedoch signifikant häufiger mit einer Proteinurie einher. Zwei der AL-Patienten hatten zum Diagnosezeitpunkt eine Niereninsuffizienz im Endstadium und waren dialysepflichtig.

Variablen	AL (n=35)	wtATTR (n=16)	AA (n=5)	P-Wert
GFR Median (Range), ml/min	60 (11-116)	64 (38-91)	51 (31-110)	0,39
Kreatinin Median (Range), mg/dl	1,1 (0,7-5,1)	1,3 (0,8-1,8)	1,3 (0,7-2,2)	0,88
Proteinurie n (%)	25 (71,4)	1 (6,3)	4 (80,0)	<0,001*
P-Wert Post-Hoc-Vergleich: *Proteinurie: AL/ wtATTR (p<0,001) wtATTR /AA (p=0,004) AL/AA (p=1,00)				

Tabelle 12 Ren	ale Parameter
----------------	---------------

Bei allen Subtypen zeigte sich eine hohe kardiale Beteiligung, wobei dies unter anderem auf den in Kapitel 3.1. dargestellten Identifizierungsprozess zurückzuführen ist. Bei allen Patienten mit wtATTR-Amyloidose lag eine Herzbeteiligung vor. Zur Erfassung des klinischen Schweregrads der Herzinsuffizienz zum Diagnosezeitpunkt erfolgte die Einteilung gemäß der NYHA-

Klassifikation. AL-Patienten und wtATTR-Patienten wurden zusätzlich entsprechend der jeweiligen Risikoscores klassifiziert (Tabelle 13).

Im Vergleich zu wtATTR-Patienten präsentierte sich ein signifikant höherer Anteil der AL-Patienten in einem fortgeschrittenen NYHA-Stadium III/IV (71% vs. 31%), (p=0,01). Auch periphere Ödeme zeigten sich bei der AL-Amyloidose häufiger als bei wtATTR-Patienten (p=0.02).

Variablen	AL (n=35)	wtATTR (n=16)	AA (n=5)	P-Wert
Kardiale Beteiligung n (%)	31 (88,6)	16 (100,0)	4 (80,0)	0,17
NYHA Klassifikation n (%)				0,02*
I	1 (3,2)	3 (18,8)	0 (0,0)	
II	8 (25,8)	8 (50,0)	2 (50,0)	
III	16 (51,6)	4 (25,0)	1 (25,0)	
IV	6 (19,4)	1 (6,3)	1 (25,0)	
Periphere Ödeme n (%)	26 (83,4)	8 (50,0)	2 (50,0)	0,02*
MAP Median	83	90	87	0,051
(Range), mmHg	(65-102)	(75-119)	(83-98)	
NT-proBNP Median	3498	2565	6283	0,51
(Range), pg/ml	(212-31389)	(270-9169)	(790-19442)	
Troponin T Median	0,14	0,04	0,09	0,03*
(Range), ng/ml	(0,01-0,35)	(0,018-0,11)	(0,05-0,14)	
KHK n (%)	7 (22,6)	12 (75,0)	0 (0,0)	0,001*

Tabelle 13	Klinische und laborchemische kardiale Parameter

Die Daten beziehen sich auf die Patienten mit kardialer Beteiligung. P-Werte Post-Hoc-Vergleiche: *NYHA: AL/wtATTR (p=0,01) | wtATTR/AA (p=0,59) | AL/AA (p=0,58) *Periphere Ödeme: AL/wtATTR (p=0,02) | wtATTR/AA (p=1,00) | AL/AA (p=0,17) *Troponin T: AL/wtATTR (p=0,01) | wtATTR/AA (p=0,36) | AL/AA (p=0,75) *KHK: AL/wtATTR (p=0,001) | wtATTR/AA (p<0,01) | AL/AA (p=0,56)

Abbildung 13 Boxplot: Baseline Troponin T-Werte



Dargestellt sind der Median mit Interquartilsabstand und Range (Minimum - Maximum)

Patienten mit AL-Amyloidose wiesen signifikant höhere Troponin-T Werte auf als ATTR-Patienten (p=0,01) (Abbildung 13). Bezüglich der NT-proBNP-Werte ergab sich kein signifikanter Unterschied. Bei Patienten mit ATTR-Amyloidose war eine koronare Herzerkrankung als Begleiterkrankung signifikant häufiger als bei den anderen Subtypen (p=0,001). Interessanterweise war der AL-Subtyp mit einem niedrigeren mittleren arteriellen Blutdruck assoziiert, ohne dass der Unterschied statistische Signifikanz erreichte (p=0,051). Fast zwei Drittel (63%) der AL-Patienten befand sich zum Diagnosezeitpunkt bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (Revised Mayo Score III/IV).

Stadien	AL Revised Mayo Score n (%)	ATTR Risiko-Klassifikation n (%)
1	4 (13,3)	10 (62,5)
II	7 (23,3)	4 (25,0)
III	11 (36,7)	2 (12,5)
IV	8 (26,7)	nicht zutreffend

Tabelle 14	Risikostratifizierung
------------	-----------------------

Die Daten beziehen sich auf Patienten mit kardialer Beteiligung. Zur Berechnung der Risikoscores vgl. Kapitel 1.2.2. Eine vergleichbare Risikostratifizierung existiert für Patienten mit AA-Amyloidose zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit nicht.

4.1.3 EKG-Veränderungen

Die Auswertung der EKGs zeigte signifikant mehr Fälle von Vorhofflimmern bei ATTR-Patienten als bei AL-Patienten (p=0,008). Auf der anderen Seite war eine QRS-Niedervoltage signifikant häufiger mit der AL-Amyloidose assoziiert (p=0,001) (Abbildung 14).

Variablen	AL (n=31)	wtATTR (n=16)	AA (n=4)	P Wert
Vorhofflimmern n (%)	6 (19,4)	10 (62,5)	1 (25,0)	0,01*
AV-Block n (%)	8 (25,8)	5 (31,3)	1 (25,0)	0,90
AV-Block I° n (%)	6 19,4)	2 (12,5)	1 (25,0)	0,87
AV-Block II°/III° n (%)	2 (6,5)	3 (18,8)	0 (0,0)	0,35
QRS-Niedervoltage n (%)	16 (51,6)	1 (6,3)	1 (25,0)	0,002*
Pseudoinfarktmuster n (%)	15 (48,4)	5 (31,3)	2 (50,0)	0,49

Tabelle 15 EKG-Veränderungen

Die Daten beziehen sich auf die Patienten mit kardialer Beteiligung. P-Werte Post-Hoc-Vergleiche: *Vorhofflimmern: AL/wtATTR (p=0,008) | wtATTR/AA (p=0,29) | AL/AA (p=1,00) *QRS-Niedervoltage: AL/wtATTR (p=0,001) | wtATTR/AA (p=0,37) | AL/AA (p=0,34)



Abbildung 14 Häufigkeit von Vorhofflimmern und QRS-Niedervoltage

4.1.4 Magnetresonanztomographische und echokardiographische **Parameter**

Echokardiographische und magnetresonanztomographische Parameter sind in Tabelle 15 dargestellt.

Variablen	AL (n=31)	wtATTR (n=16)	AA (n=4)	P Wert
Echokardiographie				
LV-EF Median (Range), %	55,0 (21-77)	53,0 (31-69)	69,8 (37-74)	0,272
IVSd Median (Range), mm	15,5 (9-27)	21,0 (12-27)	20,0 (19-22)	0,048*
LVEDD Median (Range), mm	46,0 (29-64)	48,0 (32-56)	46,0 (43-59)	0,797
HWDD Median (Range) mm	14,0 (9-26)	15,0 (10-23)	18,0 (16-20)	0,174
Beidseitige Vorhofvergrößerung n (%)	20 (64,5)	15 (93,8)	2 (50,0)	0,027*
LV-Masse, Median (Range), g	285,0 (167-495)	393 (140-845)	421,5 (285-739)	0,064
LV Massenindex, Median (Range), g/m²	141,5 (86-391)	211,0 (71-442)	257,5 (178-386)	0,015*
E/E' Median (Range)	15,6 (11-26)	15,7 (9-25)	n/a	0,670
TAPSE Median (Range), mm	12,0 (10-15)	16,0 (9-26)	n/a	0,320
Perikarderguss n (%)	17 (54,8)	4 (25,0)	3 (75,0)	0,067
Magnetresonanztomographie				
LV-EF Median (Range), %	56,5 (21-79)	50,0 (28-70)	56,5 (33-76)	0,443
MCF Median (Range), %	26,0 (10-70)	29,0 (15-65)	22,0 (14-45)	0,620
IVSd Median (Range), mm	15,0 (11-27)	22,0 (14-27)	17,5 (13-26)	0,034*
LGE n (%)	28 (90,3)	15 (93,8)	2 (50,0)	0,029*
Subendokardiale Betonung n (%)	21 (75,0)	4 (26,7)	2 (100,0)	0,019*
Transmurales Muster n (%)	7 (25,0)	11 (73,3)	0 (0,0)	0,001*

Tabelle 16 Ech	ıokardiographische ا	und magnetresonanz	tomographische Parameter
----------------	----------------------	--------------------	--------------------------

RV LGE n (%) 11 (39,3) 1 (25,0) Die Daten beziehen sich auf die Patienten mit kardialer Beteiligung. Bei Häufigkeitsangaben wurden fehlende Daten (vgl. Kapitel 3.2.4 Fehlende Daten) berücksichtigt. P-Werte Post-Hoc-Vergleiche: *IVSd (Echokardiographie): AL/wtATTR (p=0,02) | wtATTR/AA (p=0,95) | AL/AA (p=0,19); *Beidseitige Vorhofvergrößerung: AL/wtATTR (p=0,04) | wtATTR/AA (p=0,09) | AL/AA (p=0,62); *LV Massenindex: AL/wtATTR (p=0,04) | wtATTR/AA (p=0,26) | AL/AA (p=0,04): *IVSd (MRT): AL/wtATTR (p<0,01) wtATTR/AA (p=0,35) | AL/AA (p=0,50); *Late Gadolinium Enhancement: AL/wtATTR (p=0,54) | wtATTR/AA (p=0,04) | AL/AA (p=0,09); *Subendocardiale Betonung: AL/wtATTR (p=0,01) | wtATTR/AA (p=0,56) | AL/AA (p=0,59); Transmurales Muster: AL/wtATTR (p=<0,01) | wtATTR/AA (p=0,02) | AL/AA (p=0,56); *RV LGE: AL/wtATTR (p=0,03) | wtATTR/AA (p=0,12) | AL/AA (p=1,00)

11 (73,3)

0,027*

Insgesamt zeigte sich bei allen Subtypen eine erhaltene bis normale linksventrikuläre Pumpfunktion. Zur weiteren Beurteilung der Hämodynamik erfolgte die Erfassung der myokardialen Kontraktionsfraktion (MCF). Hier zeigte sich bei allen Subtypen eine deutliche Low-Output-Hämodynamik. Obwohl ATTR-Patienten weniger schwerwiegende Symptome der Herzinsuffizienz in Bezug auf NYHA-Klassifikation und peripherer Ödembildung zeigten als AL Patienten, wiesen ATTR-Patienten eine deutlich höhere Septumdicke auf (Abbildung 15). Konsekutiv war die linksventrikuläre Masse bezogen auf die Körperoberfläche ebenfalls signifikant erhöht (Abbildung 16).

Des Weiteren kam eine biatriale Vergrößerung bei ATTR-Patienten signifikant häufiger vor als bei AL- Patienten. Sowohl Patienten der ATTR- als auch der AL-Kohorte wiesen eine ausgeprägte diastolische Dysfunktion auf. E/E'-Daten für die AA-Kohorte lagen nicht vor.



Dargestellt sind der Median mit Interquartilsabstand und Range (Minimum - Maximum)



Bei wtATTR-Patienten konnte signifikant häufiger ein pathologisches LGE nachgewiesen werden als bei AA-Patienten (p=0,04). Auch in der Verteilung des Late Gadolinium Enhancements ergaben sich Unterschiede. Während wtATTR-Patienten signifikant häufiger ein transmurales Muster aufwiesen, war die AL-Amyloidose häufiger mit einer subendocardialen Beteiligung assoziiert (p<0,001; p=0,01). Ein rechtsventrikuläres LGE zeigte sich signifikant häufiger bei wtATTR- als bei AL-Patienten (p=0,03) (Abbildung 17).





Folgende Tabelle zeigt die Verteilung der im Rahmen der Echokardiographie erhobenen Klappenveränderungen. Bei etwa einem Fünftel der ATTR-Patienten zeigte sich in der Echokardiographie eine höher- bzw. hochgradige Aortenklappenstenose (höhergradig n=2, hochgradig n=1). Ein wtATTR-Patient wurde im Beobachtungszeitraum mittels TAVI behandelt.

Variablen	AL (n=31)	wtATTR (n=16)	AA (n=4)	P Wert
Höher-/Hochgradige AS n (%)	0 (0,0)	3 (18,8)	0	0,076
Höher-/Hochgradige MI n (%)	4 (11,4)	2 (12,5)	0	1.000
Höher-/Hochgradige TI n (%)	5 (14,3)	4 (25,0)	0	0,746

Tabelle 17 Klappenvitien

Die Daten beziehen sich auf die Patienten mit kardialer Beteiligung.

4.1.5 Spezifische kardiale Therapien

Die Notwendigkeit einer Schrittmacher- beziehungsweise ICD-Versorgung war bei ATTR-Patienten häufiger als bei AL Patienten (25,0% vs. 13,7%), ohne dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. Kein Patient wurde einer Herztransplantation oder einer LVAD-Implantation unterzogen.

Tabelle 18	Spezifische Kardiale	e Therapien
------------	----------------------	-------------

Variablen	AL	wtATTR	AA	P
	(n=31)	(n=16)	(n=4)	Wert
Herzschrittmacher/ICD n (%)	4 (12,9)	3 (18,8)	0 (0,0)	0,829
HTx/LVAD n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1.000
Die Deten bestehnen steht suf die Deti-	interaction in the second second second	4 - 11		

Die Daten beziehen sich auf die Patienten mit kardialer Beteiligung.

4.2 Überlebensanalyse

4.2.1 Effekt des Subtyps auf das Überleben

Das Überleben der Patienten der jeweiligen Subtypen wurde verglichen. Der Endpunkt "Tod jeglicher Ursache" wurde subtypübergreifend von insgesamt 17 Patienten (33,3%) (Tabelle 18) erreicht. Kaplan-Meier-Kurven und Überlebensdaten sind in Abbildung 18 dargestellt. Der mediane Follow-Up-Zeitraum belief sich auf 4,3 Jahre (Range 0,1-13,9 Jahre).

Tabelle 19	Frreichte	Endpunkte	nach	Subtyp
		спаранкіе	nach	Subtyp

	AL	wtATTR	AA
	(n=30*)	(n=16)	(n=5)
Tod jeglicher Ursache n (%)	12 (40,0)	2 (12,5)	3 (60,0)
Männliches Geschlecht n (%)	9 (75,0)	2 (100,0)	1 (33,3)

*Der Überlebensstatus konnte für insgesamt 30 von 35 AL-Patienten gesichert werden. Bei 5 AL-Patienten war der Überlebensstatus weder telefonisch noch über das KIS nachvollziehbar.



Abbildung 18 Kaplan Meier Kurven – Überleben nach Subtypen

Alle verstorbenen Patienten hatten eine kardiale Beteiligung. Der Log-Rank-Test ergab keinen Unterschied im Überleben zwischen den drei Subtypen. Eine Cox-Regressionsanalyse wurde aufgrund der fehlenden Voraussetzung des Vorhandenseins proportionaler Hazards (visuell: sich kreuzende Überlebenskurven in der Kaplan-Meier-Analyse) nicht durchgeführt.

4.2.2 Effekt der initialen NYHA-Klassifikation auf das Überleben

Effekt initialen In einer weiteren Analyse wurde der der NYHA-Klassifikation subtypenübergreifend auf das Überleben evaluiert. Abbildung 19 zeigt die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse hinsichtlich des Effektes der initialen NYHA-Klassifikation auf das Überleben dieser Patienten. Patienten, die bereits zum Diagnosezeitpunkt an schwerwiegenden Herzinsuffizienzsymptomen entsprechend NYHA III/IV litten, hatten im Vergleich zu Patienten mit NYHA I/II ein ca. 7-fach erhöhtes Risiko (Hazard Ratio (HR) =7,4) im Beobachtungszeitraum zu versterben (p=0,003).





4.2.3 Effekt des initialen AL Revised Mayo Scores auf das Überleben

Der Revised Mayo Score ist ein Indikator für die Prognose der AL-Patienten. Unsere Kohorte wurde auf Basis der Daten zum Diagnosezeitpunkt retrospektiv entsprechend ihres Revised Mayo Scores eingeteilt. Aufgrund der niedrigen Fallzahl der Kohorte erfolgte ein Vergleich zwischen Patienten mit Revised Mayo Score I-III und einem Score von IV. Abbildung 20 zeigt die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse. Tabelle 19 zeigt eine Gegenüberstellung dieser Gruppen hinsichtlich der Baseline-Parameter.



Abbildung 20 Cox-Regression – Effekt des Revised Mayo Scores auf das Überleben

Ein Score von IV war mit einer signifikant schlechteren Prognose und entsprechend einem fast 5-fach (HR=4,9) erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert als Patienten mit einem niedrigeren Revised Mayo Score (p=0,03).

Variablen	Revised Mayo	Revised Mayo	P-Wert
	Score I-III (n=19)	Score IV (n=8)	
Demographische Parameter			
	10 (62 0)	5 (62 5)	1 000
Altor Median (Dense), John	12 (03,2) 66 6 (40 6 70 4)	5 (02,5) 67 2 (47 4 79 0)	1,000
BMI Median (Range), Janre	25 7 (10 0-32 <i>1</i>)	07,2 (47,4-70,9) 21.2 (18.8-27.0)	0,713
Ponalo Paramotor	23,7 (19,9-32,4)	21,2(10,0-27,0)	0,095
GED Modion (Dongo) ml/min	60 (11 100)	51 (20, 116)	0.405
Kreatinin Median (Range), mg/dl	12(0.751)	1 3 (0 8-2 0)	1,495
Proteinurie n (%)	13 (68 /)	6 (75 9)	0.572
NYHA Klassifikation n (%)	13 (00,4)	0 (70,0)	0,072
	3 (15 8)	0 (0 0)	0,040
	5 (26.3)	1 (12 5)	
	10 (52 6)	3 (37 5)	
IV	1 (5.3)	4 (50 0)	
Periphere Ödeme n (%)	16(84.2)	7 (87 5)	1 000
MAP Median (Range) mmHg	84 2 (71-102)	76.0 (72-93)	0 132
Kardiale Laborparameter	01,2(11102)	10,0 (12 00)	0,102
NT-pro BNP Median (Range) pg/ml	2238 (212-17111)	5990 (2834-31389)	0 014
Troponin T Median (Range), ng/ml	0.14 (0.01-0.30)	0.24 (0.10-0.346)	0.042
Koronare Herzerkrankung n (%)	5 (26.3)	1 (12.5)	0.633
Vitien	• (=•,•)	. (.=,•)	0,000
Höher-/Hochgradige AS n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n/a
Höher-/Hochgradige MI n (%)	1 (5,3)	3 (37,5)	0,077
Höher-/Hochgradige TI n (%)	2 (10,5)	3 (37,5)	0,274
EKG			
Vorhofflimmern n (%)	4 (21,1)	0 (0,0)	0,285
AV-Block n (%)	5 (26,3)	2 (25,0)	0,572
AV-Block I° n (%)	4 (21,1)	2 (25,0)	0,698
AV-Block II°/III° n (%)	1 (5,3)	0 (0,0)	0,667
QRS Niedervoltage n (%)	8 (42,1)	6 (75,0)	0,388
Pseudoinfarktmuster n (%)	7 (36,8)	6 (75,0)	0,211
Echokardiographie			
LV-EF Median (Range), %	60 (35-77)	50 (34-73)	0,045
IVSd Median (Range), mm	13,0 (9-25)	17,0 (15-27)	0,051
LVEDD Median (Range), mm	45 (29-58)	43 (32-64)	0,707
HWDD Median (Range) mm	13,5 (9-22)	14,0 (9-26)	0,680
Vorhofvergrößerung n (%)	10 (52,6)	6 (75,0)	0,405
LV-Masse, Median (Range), g	275 (167-497)	262 (182-920)	0,664
LV Massenindex, Median (Range), g/m ²	138 (86-269)	153 (100-585)	0,515
E/E' Median (Range), %	15,7 (16-18)	14,7 (11-21)	0,289
Perikarderguss n (%)	10 (52,6)	6 (75,0)	0,405
Magnetresonanztomographie			
LV-EF Median (Range), %	61 (25-79)	44 (25-68)	0,030
MCF Median (Range), %	40 (15-70)	18 (7-51)	0,046
IVSd, Median (Range), mm	15,0 (11-27)	19,0 (14-26)	0,190
Late Gadolinium Enhancement n (%)	15 (78,9)	8 (100,0)	0,285
Subendokardiale Betonung n (%)	10 (52,6)	8 (100,0)	0,026
I ransmurales Muster n (%)	5 (26,3)	0 (0,0)	0,280
RV LGE n (%)	7 (36,8)	2 (25,0)	0,676
Spezifische kardiale Therapie			0 5 4 0
Herzschrittmacher/ICD n (%)	1 (5,3)	1 (12,5)	0,513
HTX/LVAD n (%)	U (U,U)	U (U,U)	n/a

Tabelle 20 Baselinevergleich Revised Mayo Score

Da die Berechnung des Scores unter anderem sowohl auf NT-proBNP- als auch Troponin-T-Werten beruht, zeigten sich wie erwartet entsprechende signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Damit einhergehend hatten Patienten mit Revised Mayo Score von IV eine signifikant schwerwiegendere Herzinsuffizienzsymptomatik entsprechend NYHA-Klassifikation (NYHA IV 50% vs. 5%; p=0,045) und eine niedrigere LV-EF (MRT 44% vs. 61%, p=0,03) sowie niedrigere MCF (40% vs. 18% p=0,046). Interessanterweise war eine subendokardiale Betonung des LGE signifikant häufiger bei Patienten mit fortgeschrittenem Revised Mayo Score (p=0,026).

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse einer Kohorte von 56 Patienten mit systemischer Amyloidose am LMU-Klinikum. Dabei ergaben sich wesentliche Unterschiede zwischen den in den Industriestaaten klinisch relevantesten Amyloidose-Subtypen – AL-, wtATTR- und AA-Amyloidose - hinsichtlich klinischer Präsentation, elektrokardiographischer, echokardiographischer und magnetresonanztomographischer Parameter.

Es zeigten sich die zu erwartenden demographischen Unterschiede zwischen AL- und wtATTR-Patienten. wtATTR-Patienten waren bei Diagnosestellung signifikant älter als AL- und AA-Patienten (79,0 Jahre [wtATTR] vs. 63,1 Jahre [AL] und 49,8 Jahre [AA]; p<0,001) und waren signifikant häufiger männlich (p<0,01). Eine Assoziation der wtATTR-Amyloidose mit fast ausschließlich männlichem Geschlecht und höherem Alter wird in mehreren Studien beschrieben (4,105).

Des Weiteren gilt die AL-Amyloidose als der häufigste Amyloidose-Subtyp in Industriestaaten (6). Mit 62,5% aller Patienten stellte die AL-Amyloidose auch bei unserer Kohorte den mit Abstand häufigsten Subtyp dar. Eine häufige renale Beteiligung wird in der Literatur sowohl für Patienten mit AL- als auch mit AA-Amyloidose angegeben (7). In unserer Kohorte waren die Kreatininwerte bei allen Subtypen nur geringfügig erhöht und entsprechend die GFR im Mittel nur diskret vermindert. Nichtsdestotrotz wiesen über 70% der AL- und 80% der AA-Patienten eine Proteinurie auf, was eine hohe renale Beteiligung nahelegt.

88,6% der AL- und 100% der wtATTR-Patienten hatten eine kardiale Beteiligung. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Selvanayagam et al. (7) und Patel et al. (9), die eine kardiale Beteiligung bei AL-Amyloidose von bis zu 90% beschrieben haben und von einer nahezu 100%-igen kardialen Beteiligung bei wtATTR-Amyloidose berichten. Bei 80% der AA-Patienten gelang der Nachweis einer kardialen Beteiligung, so dass unsere Kohorte eine höhere Herzbeteiligung aufwies, als dies in der Literatur bislang beschrieben ist (10). Diese Diskrepanz ist unter anderem auf den Identifizierungsprozess des Patientenkollektivs mittels Kardio-MRT und damit verbundenem Selektionsbias zurückzuführen.

Die Evaluation der kardialen Beteiligung der Patienten erfolgte auf Basis der klinischen Präsentation der Patienten wie NYHA-Stadium bei Erstdiagnose, laborchemischer Parameter und mittels echokardiographischer und magnetresonanztomographischer Parameter. Im Rahmen der Kohortenanalyse ergaben sich hierbei signifikante Unterschiede zwischen den Subtypen. Während sich zum Diagnosezeitpunkt bereits über zwei Drittel der AL-Patienten im NYHA Stadium III oder IV befanden, präsentierte sich die Mehrheit (68,8%) der wtATTR-Patienten zu Beginn mit einer Symptomatik entsprechend NYHA-Stadium I oder II (p=0,01). Damit möglicherweise einhergehend war die AL-Amyloidose signifikant häufiger mit peripheren Ödemen vergesellschaftet (p=0,02). Es zeigten sich im Mittel deutlich erhöhte NT-proBNP-Werte bei allen Amyloidose-Subtypen, ohne dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied ergab. Die deutlich ausgeprägtere Herzinsuffizienzsymptomatik zum Diagnosezeitpunkt bei AL- im Vergleich zu wtATTR-Patienten deckt sich mit der vorhandenen Literatur (106).

Hinsichtlich echokardiographischer und magnetresonanztomographischer Parameter ergaben sich weitere Unterschiede zwischen den Subtypen. Die Pseudohypertrophie war bei wtATTR-Patienten am deutlichsten ausgeprägt und Patienten zeigten entsprechend die höchsten Werte in Bezug auf die IVSd und den LV-Massenindex. Die IVSd war bei wtATTR-Patienten im Mittel 5,5 mm (TTE) breiter als bei AL Patienten (p=0,02). Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangte die Auswertung der kardialen Magnetresonanztomographie mit im Mittel 7 mm höheren IVSd bei

wtATTR- als bei AL-Patienten (p<0,01). Der LV-Massenindex war bei den wtATTR-Patienten um fast 50%, bei AA-Patienten um 82% gegenüber AL-Patienten erhöht (211,0 g/m² [wtATTR] vs. 141,5 g/m² [AL] und 257,5 g/m² [AA]; p=0,04 für beide Gruppenvergleiche). Eine biatriale Vergrößerung zeigte sich bei über 90% der wtATTR-Patienten und war somit deutlich häufiger als bei den anderen Subtypen (64,5% [AL], 50% [AA]; Nachweis eines signifikanten Unterschieds jedoch nur zwischen wtATTR und AL; p=0,04). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der aktuellen Studienlage. Cappelli et al. zeigten beispielsweise in einer Studie mit 145 Patienten, dass der wtATTR-Subtyp mit signifikant erhöhten Werten für sowohl die IVSd als auch den LV-Massenindex einherging (106).

Der Nachweis einer diastolischen Dysfunktion und nur geringfügig reduzierter LV-EF-Werte im Sinne einer HFpEF wird in einer Vielzahl an Publikationen als typisches Bild der kardialen Amyloidose beschrieben (107). Die Ergebnisse dieser Dissertation unterstützen diesen charakteristischen Befund. Sowohl wtATTR- als auch AL-Patienten wiesen eine ausgeprägte diastolische Dysfunktion auf (E/E' = 15,7 [wtATTR] vs. E/E' = 15,6 [AL]; p=0,67; Ergebnisse für E/E' lagen bei AA-Patienten nicht vor). Die LV-EF war im Mittel bei allen Subtypen dieser Kohorte nur geringfügig vermindert.

Insgesamt gilt die LV-EF zur Einschätzung der realen hämodynamischen Situation bei Amyloidosepatienten jedoch als relativ unzuverlässig, da eine sogenannte Low-Output-Situation trotz normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion vorliegen kann (52). Zur besseren Einschätzung der realen hämodynamischen Situation der Amyloidosepatienten sollten deshalb neben der LV-EF weitere Funktionsparameter wie die Strainbildgebung oder die MCF, die den kardialen Output im Verhältnis zur Herzgröße darstellt, erhoben werden. Tendler et al. und Rubin et al. konnten zeigen, dass Amyloidosepatienten mit erhaltener LV-EF bereits deutlich reduzierte MCF-Werte aufwiesen und die MCF der LV-EF als Prädiktor der Gesamtmortalität sowohl bei AL- als auch ATTR-Patienten überlegen war (52,53).

Im Mittel zeigte sich in unserer Kohorte bei allen Amyloidose-Subtypen eine deutlich verringerte MCF, so dass unsere Ergebnisse einerseits den eingeschränkten Nutzen der LV-EF als verlässliche Messgröße der kardialen Funktion bei Amyloidosepatienten unterstreichen und andererseits die Notwendigkeit hervorheben, Amyloidosepatienten im Rahmen der TTE und Kardio-MRT mittels weiterführender Funktionsparameter zu evaluieren.

Einer der Vorteile der Kardio-MRT besteht in der guantitativen Erfassung der kardialen Amyloidinfiltration mittels LGE-Bildgebung. Eine Korrelation zwischen transmuralem LGE und einem höheren Grad der Amyloidinfiltration wurde beschrieben (62). Zusätzlich scheint ein transmurales Muster häufiger bei wtATTR-Patienten vorzukommen (62). Dungu et al. beschreiben beispielsweise in ihrer Studie eine deutlichere Ausprägung des LGE bei wtATTR-Patienten im Vergleich zu AL-Patienten. Dabei gelang der Nachweis eines transmuralen LGE bei 90% der wtATTR- und bei 37% der AL-Patienten. Zusätzlich zeigten alle wtATTR-Patienten ein rechtsventrikuläres LGE, während dies lediglich bei 72% der AL-Patienten nachweisbar war (63). Die Auswertung unserer Kardio-MRT-Untersuchungen unterstützt diese Daten. In unserer Kohorte war der wtATTR-Subtyp im Vergleich zu den anderen Subtypen signifikant häufiger mit einem transmuralen Muster assoziiert (73,3% [wtATTR] vs. 25,0% [AL] vs. 0,0% [AA]; p=0,001). Darüber hinaus zeigte sich signifikant häufiger eine rechtsventrikuläre Beteiligung des LGE im Vergleich zu den AL-Patienten (73,3% [wtATTR] vs. 39,3% [AL] vs. 25,0% [AA]; Nachweis eines signifikanten Unterschieds zwischen wtATTR und AL; p=0,03). Zusammenfassend lässt sich echokardiographischen und feststellen, dass die magnetresonanztomographischen Auswertungen dieser Arbeit mit der aktuellen Studienlage vergleichbar sind und in Bezug auf IVSd, LV-Massenindex sowie der LGE-Bildgebung eine höhere myokardiale Beteiligung bei wtATTR-Patienten im Vergleich zu AL-Patienten nahelegen.

EKG-Veränderungen wie QRS-Niedervoltage LV-Typische in Kombination mit Pseudohypertrophie und Pseudoinfarkt-Muster sollte den Verdacht einer infiltrativen Kardiomyopathie erhärten (8). Vorhofflimmern war in der charakterisierten Kohorte signifikant häufiger mit dem wtATTR-Subtyp assoziiert (62,5% [wtATTR] vs. 19,4% [AL] vs. 25,0% [AA]; p=0,008 (wtATTR vs. AL)). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Patel et al., die ein gehäuftes Auftreten von Vorhofflimmern bei wtATTR im Vergleich zu anderen Subtypen beschreiben (9). In einer aktuellen Studie von González-López et al. wird eine Häufigkeit von Vorhofflimmern bei wtATTR-Patienten von bis zu 67% beschrieben (108). Als mögliche Ursache wird eine ausgeprägtere atriale Beteiligung sowie das höhere Patientenalter bei wtATTR-Amyloidose diskutiert (9). Auf der anderen Seite war das Auftreten einer QRS-Niedervoltage signifikant häufiger bei der AL-Amyloidose (6,3% [wtATTR] vs. 51,6% [AL] vs. 25,0% [AA]; Nachweis eines signifikanten Unterschieds zwischen wtATTR und AL; p=0,001). Die häufigere Assoziation der QRS-Niedervoltage mit dem AL-Subtyp ist bereits beschrieben worden (4). Pseudoinfarktmuster waren häufiger bei AL- (48,4%) und AA-Amyloidose (50,0%) als bei wtATTR-Patienten (31,3%), ohne dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied ergab. In der Literatur wird eine Häufigkeit von Pseudoinfarktmustern bei kardialer Amyloidose von bis zu 50% beschrieben und ist somit mit unseren Daten weitestgehend vergleichbar (109).

Die AL-Amyloidose gilt als der Subtyp mit der schlechtesten Prognose (4, 42). Das mediane Überleben von AL-Patienten mit manifester Herzinsuffizienzsymptomatik wird ohne Behandlung mit sechs Monaten angegeben, während wtATTR-Patienten ohne Behandlung ein medianes Überleben von etwa drei bis fünf Jahren aufweisen (14,41). In einer Studie von Belinda et al., in der das Überleben von AL- mit wtATTR-Patienten mit entsprechender Therapie verglichen wurde, wird eine mediane Überlebenszeit von 11 und 75 Monaten für den jeweiligen Subtyp beschrieben (105). Bezüglich der Prognose bei AA-Amyloidose existieren nur wenige Studien. Über ein medianes Überleben mit und ohne kardiale Beteiligung von jeweils 2 und 6 Jahren wird berichtet (110,111). Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen nicht mit diesen Daten überein. Im Rahmen der Überlebensanalyse konnte kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den einzelnen Subtypen nachgewiesen werden. Die geringe Stichprobengröße insbesondere der wtATTR- und AA-Kohorte sind eine wahrscheinliche Erklärung für diese diskordanten Ergebnisse.

Dennoch unterstützen unsere Ergebnisse ein bekanntes subtypenspezifisches Phänomen, welches u.a. von Rapezzi et al. schon beschrieben wurde. Diese berichten in ihrer Studie, dass wtATTR-Patienten einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber AL-Patienten hatten, obwohl die echokardiographischen Ergebnisse eine andere Schlussfolgerung nahegelegt hätten (4). wtATTR-Patienten zeigten in unserer Überlebensanalyse zwar keinen Überlebensvorteil, hatten aber auch kein schlechteres Überleben als AL-Patienten. Auch unsere wtATTR-Kohorte war mit einem signifikant höheren Alter bei Erstdiagnose und höherer myokardialer Beteiligung in Bezug auf höhere IVSd, höherer linksventrikulärem Massenindex und ausgeprägterem LGE-Befund assoziiert, so dass man auch hier analog zu Rapezzi et al. ein schlechteres Überleben der wtATTR- gegenüber AL-Patienten hätte erwarten können.

Es gibt zwei Theorien, die diese Diskrepanz zwischen echokardiographischem und magnetresonanztomographischem Grad der Amyloiddeposition und der Prognose bei AL- bzw. wtATTR-Patienten zu erklären versuchen. Einerseits wird diskutiert, dass der Prozess der Amyloidablagerung bei wtATTR deutlich langsamer fortschreitet als bei AL-Patienten und somit Zeit für kompensatorische Mechanismen lassen könnte (105). Andererseits hat sich das Verständnis der AL-Kardiomyopathie als Erkrankung mit lediglich passiver Amyloidinfiltration

geändert. Es wird angenommen, dass freie Leichtketten eine direkte kardiotoxische Wirkung aufweisen, die für die schnell voranschreitende kardiale Verschlechterung dieser Patienten verantwortlich ist (112). Neben der Rolle als wichtiger Parameter in der Infarktdiagnostik wird das Troponin T zusätzlich auch zur Einschätzung der Kardiotoxizität in der Kardioonkologie verwendet (113). Eine Erhöhung der Troponin T Werte lässt sich zwar häufig sowohl bei wtATTR-als auch AL-Patienten nachweisen, die Werte sind jedoch bei AL-Patienten im Vergleich regelmäßig deutlich erhöht (106). Damit übereinstimmend zeigten AL-Patienten in unserer Analyse zum Diagnosezeitpunkt um ca. 3,5-fach höhere Troponin T Werte als wtATTR-Patienten (p=0,01). Diese Troponinerhöhung bei AL-Patienten ist bislang nicht ausreichend verstanden, ist jedoch möglicherweise Ausdruck der oben beschriebenen direkten Kardiotoxizität freier Leichtketten.

Dubrey et al. berichten über eine Korrelation zwischen der Mortalität bei AL-Amyloidose und dem Ausmaß der zirkulierenden Leichtketten (114). Zusätzlich konnte eine Verbesserung der kardialen Funktion und Überleben durch Reduktion der zirkulierenden Leichtketten erzielt werden, obwohl keine Veränderung der kardialen Amyloidablagerungen beobachtet wurde (115,116). Liao et al. untersuchten den Einfluss von freien Leichtketten auf die kardiale Funktion in einem isolierten Mausherzmodell: unter Infusion von amyloidogenen Leichtketten, die zuvor aus AL-Patienten extrahiert worden waren, kam es zu einem Rückgang der ventrikulären Relaxationskapazität in zuvor gesunden Mausherzen. Die Autoren schlussfolgern, dass freie Leichtketten bei AL-Amyloidose zu einer direkten, raschen Verschlechterung der kardialen Funktion führen, unabhängig von der vorliegenden Ablagerung der Amyloidfibrillen (117). Dieses Ergebnis wird von Guan et al. unterstützt, die kürzlich Stanniocalcin-1 (STC-1), ein Glykoprotein, welches mit oxidativem Stress und Zelltod assoziiert ist, als ein Schlüsselmolekül für die Kardiotoxizität der amyloidogenen Leichtketten identifiziert haben (118). STC-1 zeigte eine Überexpression in endomyokardialen Biopsaten von an AL-Amyloidose erkrankten Mäusen (118).

Somit erscheinen bei der AL-Amyloidose zwei Mechanismen – die Ablagerung der Amyloidfibrillen und die direkte Toxizität der Leichtketten – für den schnell voranschreitenden Krankheitsprogress der AL-Patienten verantwortlich zu sein und stellen möglicherweise eine Erklärung für die auch in dieser Arbeit beobachtete Diskrepanz zwischen schlechterer klinischer Präsentation zum Diagnosezeitpunkt und vergleichsweise milderen bildgebenden Befunden der AL-Patienten dar.

Eine kardiale Beteiligung bei Amyloidose gilt als Marker für eine schlechte Prognose (2,9). AL-Patienten wurden entsprechend des Revised Mayo Scores, ein von Kumar et al. entwickeltes Staging-System, klassifiziert. Diese berichten in ihrer Originalpublikation von einem medianen Überleben von 94,1, 40,3, 14,0 und 5,8 Monaten für die jeweiligen Stadien I bis IV (42). Aufgrund der Fallzahl erfolgte ein Vergleich zwischen Patienten im Stadium IV gegenüber Patienten im Stadium I-III. Unsere Ergebnisse lassen sich deshalb nur eingeschränkt mit den Überlebensdaten der Originalpublikation vergleichen. Die univariate Cox-Regressionsanalyse zeigte ein signifikant schlechteres Überleben der Patienten im Stadium IV (p=0,02, HR=4,9, 1-Jahres-Überlebensrate 56% (Stadium IV) vs. 92% (Stadium I-III). Das mediane Überleben für das Stadium IV betrug 1,5 Jahre und lag somit deutlich über den in der Originalarbeit angegeben 5,8 Monaten. Als wahrscheinlichste Ursache für diesen Unterschied ist die geringe Stichprobengröße anzusehen. Nichtsdestotrotz zeigen auch unsere Ergebnisse, dass eine initiale kardiale Risikoeinschätzung der AL-Patienten anhand des Revised Mayo Scores als sinnvoll zu erachten ist.

Im Rahmen einer weiteren univariaten Cox-Regressionsanalyse wurde der Effekt des initialen NYHA-Stadiums auf das Überleben untersucht. Patienten mit einem fortgeschrittenen NYHA-

Stadium (III/IV) wurden mit Patienten mit niedrigem bis moderatem NYHA-Stadium (I/II) verglichen. Patienten mit einem initialen NYHA-Stadium III/IV hatten im Vergleich zu Patienten mit NYHA-Stadium I/II ein 7,4-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (p=0,008). Diese Ergebnisse sind im Einklang mit der aktuellen Studienlage. Tahir et al. konnten in ihrer multivariaten Analyse zeigen, dass das Vorliegen eines fortgeschrittenen NYHA-Stadiums von III/IV signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war (119).

Auf Limitationen dieser Arbeit wurde in den entsprechenden Abschnitten der Diskussion bereits eingegangen. In diesem Abschnitt sollen diese Einschränkungen nochmals zusammengefasst werden. Ein häufiger Nachteil retrospektiver Analysen liegt in der Generierung fehlender Daten und damit einhergehend mit einer Verringerung der statistischen Power. Eine weitere Einschränkung dieser Arbeit besteht in der Erfassung der meisten Patientendaten ausschließlich zum Zeitpunkt der Diagnose, so dass eine umfassende Aussage über den jeweiligen Verlauf nur eingeschränkt möglich war. Darüber hinaus ist aufgrund der geringen Größe der Studienpopulation von einer herabgesetzten statistischen Aussagekraft auszugehen, sodass eine Generalisierung der Ergebnisse nur bedingt möglich ist. Eine weitere Einschränkung der Arbeit liegt in der Definition des Endpunktes "Tod jeglicher Ursache", da es nicht möglich war die wahre Todesursache zu eruieren, so dass die Mortalität in dieser Kohorte nicht allein auf die kardiale Amyloidose als Ursache zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen das Verständnis, dass insbesondere die durch AL-, und wtATTR-Amyloidose hervorgerufene Kardiomyopathie als zwei unterschiedliche kardiale Erkrankungen mit entsprechenden unterschiedlichen Krankheitsverläufen anzusehen sind. Die Ergebnisse der Auswertung der demographischen Daten, des EKGs und der bildgebenden Verfahren sind insgesamt in Einklang mit der aktuellen Studienlage. Der wtATTR-Subtyp schien im Vergleich zum AL-Subtyp mit einer deutlich ausgeprägteren myokardialen Beteiligung in Bezug auf echokardiographische Parameter wie IVSd und LV-Massenindex und höherem Anteil an transmuralem LGE und rechtsventrikulärer LGE assoziiert zu sein. Hingegen zeigten Patienten mit AL-Amyloidose bereits zum Diagnosezeitpunkt schwerwiegendere Herzinsuffizienzsymptome als wtATTR-Patienten. Die im Vergleich zu wtATTR-Patienten signifikante Erhöhung der Troponin T Werte spiegelt möglicherweise die kardiotoxische Komponente der freien amyloidogenen Leichtketten wider, die als mögliche Ursache der in der Literatur beschriebenen schlechteren Prognose der AL-Amyloidose diskutiert wird. Die Überlebensanalyse signifikanten dieser Kohorte zeigte keine subtypenspezifischen Unterschiede.

Wie bereits erwähnt, ist die wahrscheinliche Ursache dieses fehlenden Unterschieds auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen. Des Weiteren konnte aufgezeigt werden, dass ein zum Diagnosezeitpunkt fortgeschrittenes NYHA-Stadium III/IV mit einem signifikant höheren Mortalitätsrisiko einherging. Zudem zeigten auch AL-Patienten unserer Kohorte mit einem fortgeschrittenen Revised Mayo Score von IV ein signifikant schlechteres Überleben als eine Gruppe aus AL-Patienten mit einem Revised Mayo Score von I-III. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer frühen Einschätzung aller AL-Patienten mittels kardialer Laborparameter.

Literaturverzeichnis

- 1. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. J Am Coll Cardiol. 2016 Sep 20;68(12):1323–41.
- 2. Banypersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: a review. J Am Heart Assoc. 2012 Apr;1(2):e000364.
- 3. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The Systemic Amyloidoses. N Engl J Med. 1997 Sep 25;337(13):898–909.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. Circulation. 2009 Sep 29;120(13):1203–12.
- Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood. 1992;79(7):1817–22.
- 6. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Simon DJ, et al. Systemic amyloidosis in England : an epidemiological study. 2014;(July):525–32.
- 7. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, Myerson SG, Neubauer S. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2007 Nov 27;50(22):2101–10.
- 8. Dörler J, Pölzl G. Cardiac amyloidosis. Memo Mag Eur Med Oncol. 2012;5(1):4–10.
- 9. Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis: where are we today? J Intern Med. 2015 Aug;278(2):126–44.
- Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc. 2021 Jan 18;
- 11. Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. Acta Haematol. 2019;141(2):93–106.
- 12. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. Al amyloidosis. Orphanet J Rare Dis. 2012 Aug 21;7:54.
- 13. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 11;73(22):2872–91.
- 14. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Circulation. 2012 Sep 4;126(10):1286–300.
- Hammarström P, Jiang X, Hurshman AR, Powers ET, Kelly JW. Sequence-dependent denaturation energetics: A major determinant in amyloid disease diversity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Dec 10;99 Suppl 4(Suppl 4):16427–32.
- Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). Am Heart J. 2012 Aug;164(2):222-228.e1.
- Cornwell GG 3rd, Murdoch WL, Kyle RA, Westermark P, Pitkanen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. Am J Med. 1983 Oct;75(4):618–23.
- 18. Pitkänen P, Westermark P, Cornwell GG. Senile systemic amyloidosis. Am J Pathol. 1984 Dec;117(3):391–9.
- 19. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2015 Oct 7;36(38):2585–94.

- Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola I-L, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. Ann Med. 2008;40(3):232– 9.
- Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, et al. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. Circ Cardiovasc Imaging. 2016 Aug;9(8).
- Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, et al. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2021 Jan 19;77(2):128–39.
- 23. Scully PR, Patel KP, Treibel TA, Thornton GD, Hughes RK, Chadalavada S, et al. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. Eur Heart J. 2020 Aug 1;41(29):2759–67.
- 24. Audet A, Côté N, Couture C, Bossé Y, Després J-P, Pibarot P, et al. Amyloid substance within stenotic aortic valves promotes mineralization. Histopathology. 2012 Oct;61(4):610–9.
- 25. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Sep;86(9):1036–43.
- Buxbaum JN, Ruberg FL. Transthyretin V122I (pV142I)* cardiac amyloidosis: an agedependent autosomal dominant cardiomyopathy too common to be overlooked as a cause of significant heart disease in elderly African Americans. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. 2017 Jul;19(7):733–42.
- 27. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretinrelated hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis. 2013 Feb 20;8:31.
- 28. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. J Intern Med. 2021;289(3):268–92.
- 29. Dorbala S, Vangala D, Bruyere JJ, Quarta C, Kruger J, Padera R, et al. Coronary microvascular dysfunction is related to abnormalities in myocardial structure and function in cardiac amyloidosis. JACC Heart Fail. 2014 Aug;2(4):358–67.
- Hassan W, Al-Sergani H, Mourad W, Tabbaa R. Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. Tex Heart Inst J. 2005;32(2):178– 84.
- 31. Frumkin D, Hahn K, Kleefeld F, Nogai K, Wetz C, Messroghli D, et al. Kardiale Amyloidose. Kardiologe. 2020 Apr 1;14(2):137–54.
- Escher F, Senoner M, Doerler J, Zaruba MM, Messner M, Mussner-Seeber C, et al. When and how do patients with cardiac amyloidosis die? Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc. 2020 Jan;109(1):78–88.
- Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. Circulation. 2007 Nov 20;116(21):2420–6.
- Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, Mirelis JG, Baksi AJ, Moon JC, et al. High Prevalence of Intracardiac Thrombi in Cardiac Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2019 Apr 9;73(13):1733–4.
- 35. Vergaro G, Aimo A, Barison A, Genovesi D, Buda G, Passino C, et al. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. Eur J Prev Cardiol. 2020 Nov;27(17):1806–15.

- 36. Papathanasiou M, Carpinteiro A, Rischpler C, Hagenacker T, Rassaf T, Luedike P. Diagnosing cardiac amyloidosis in every-day practice: A practical guide for the cardiologist. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020 Jun;28:100519.
- 37. Gupta N, Kaur H, Wajid S. Renal amyloidosis: an update on diagnosis and pathogenesis. Protoplasma. 2020 Sep;257(5):1259–76.
- Kaku M, Berk JL. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. Semin Neurol. 2019 Oct;39(5):578–88.
- 39. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol. 2018 Sep;93(9):1169–80.
- Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2019 Jul 2;140(1):16–26.
- 41. Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis: the heart of the problem. Haematologica. 2013 Oct;98(10):1492–5.
- 42. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2012 Mar 20;30(9):989–95.
- Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J. 2018 Aug 7;39(30):2799–806.
- 44. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. J Am Coll Cardiol. 2016 Sep 6;68(10):1014–20.
- 45. Alvarez AM, Mukherjee D. Liver abnormalities in cardiac diseases and heart failure. Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc. 2011 Sep;20(3):135–42.
- 46. Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. Am J Gastroenterol. 2008 Mar;103(3):776–87.
- Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. Lancet Lond Engl. 2001 Jul 7;358(9275):24–9.
- Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. Am J Cardiol. 2005 Feb 15;95(4):535–7.
- 49. Martinez-Naharro A, Baksi AJ, Hawkins PN, Fontana M. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. Nat Rev Cardiol. 2020 Feb 10;
- 50. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, Schonland SO, Goldschmidt H, Sack F-U, et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. Heart Rhythm. 2008 Feb;5(2):235–40.
- 51. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M, Brady PA. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. J Cardiovasc Electrophysiol. 2013 Jul;24(7):793–8.
- 52. Tendler A, Helmke S, Teruya S, Alvarez J, Maurer MS. The myocardial contraction fraction is superior to ejection fraction in predicting survival in patients with AL cardiac amyloidosis. Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis. 2015 Mar;22(1):61–6.
- 53. Rubin J, Steidley DE, Carlsson M, Ong M-L, Maurer MS. Myocardial Contraction Fraction by M-Mode Echocardiography Is Superior to Ejection Fraction in Predicting Mortality in Transthyretin Amyloidosis. J Card Fail. 2018 Aug;24(8):504–11.

- 54. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 18(12):1440–63.
- 55. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. Heart Br Card Soc. 2012 Oct;98(19):1442–8.
- 56. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. JACC Cardiovasc Imaging. 2020 Jun;13(6):1368–83.
- Koenig SH, Spiller M, Brown RD 3rd, Wolf GL. Relaxation of water protons in the intra- and extracellular regions of blood containing Gd(DTPA). Magn Reson Med. 1986 Oct;3(5):791– 5.
- 58. Kim RJ, Judd RM, Chen EL, Fieno DS, Parrish TB, Lima JA. Relationship of elevated 23Na magnetic resonance image intensity to infarct size after acute reperfused myocardial infarction. Circulation. 1999 Jul 13;100(2):185–92.
- 59. Rehwald WG, Fieno DS, Chen E-L, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. Circulation. 2002 Jan 15;105(2):224–9.
- Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banypersad SM, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2015 Oct 20;132(16):1570–9.
- Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2017 Jul 25;70(4):466–77.
- 62. Fontana M, Chung R, Hawkins PN, Moon JC. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. Heart Fail Rev. 2015 Mar;20(2):133–44.
- Dungu JN, Valencia O, Pinney JH, Gibbs SDJ, Rowczenio D, Gilbertson JA, et al. CMRbased differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2014 Feb;7(2):133–42.
- 64. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2016 Jun 7;16:129.
- 65. Mahrholdt H, Sechtem U. Gewebedifferenzierung mittels Kontrast-MRT ("late enhancement"). Kardiologe. 2008 Jun 1;2(3):215–26.
- Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, Boldrini M, Rezk T, Quarta C, et al. Native T1 and Extracellular Volume in Transthyretin Amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2019 May;12(5):810–9.
- 67. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016 Jun 14;133(24):2404–12.
- 68. Bokhari S, Shahzad R, Castano A, Maurer MS. Nuclear imaging modalities for cardiac amyloidosis. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2014 Feb;21(1):175–84.
- Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. J Am Coll Cardiol. 2005 Sep 20;46(6):1076–84.

- Pilebro B, Suhr OB, Näslund U, Westermark P, Lindqvist P, Sundström T. (99m)Tc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis. Ups J Med Sci. 2016;121(1):17–24.
- 71. Stats MA, Stone JR. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol. 2016 Oct;25(5):413–7.
- 72. Falk RH, Lee VW, Rubinow A, Hood WBJ, Cohen AS. Sensitivity of technetium-99mpyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. Am J Cardiol. 1983 Mar 1;51(5):826–30.
- 73. Ihne S, Morbach C, Obici L, Palladini G, Stork S. Amyloidosis in Heart Failure. Curr Heart Fail Rep. 2019 Dec;16(6):285–303.
- 74. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 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. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
- 75. Mesquita ET, Jorge AJL, Souza CVJ, Andrade TR de. Cardiac Amyloidosis and its New Clinical Phenotype: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Arq Bras Cardiol. 2017 Jul;109(1):71–80.
- 76. Iwano H, Little WC. Heart failure: what does ejection fraction have to do with it? J Cardiol. 2013 Jul;62(1):1–3.
- 77. Schwartzenberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. J Am Coll Cardiol. 2012 Jan 31;59(5):442–51.
- Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. Circulation. 2015 Jan 6;131(1):34–42.
- 79. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Düngen H-D, Lam CSP, Lefkowitz MP, et al. Sacubitrilvalsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2021 Aug 15;
- Aus dem Siepen F, Hein S, Bauer R, Katus HA, Kristen AV. Standard heart failure medication in cardiac transthyretin amyloidosis: useful or harmful? Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis. 2017 Mar;24(sup1):132–3.
- Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. Cleve Clin J Med. 2017 Dec;84(12 Suppl 3):12–26.
- Castaño A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. Heart Fail Rev. 2015 Mar;20(2):163–78.
- 83. Estep JD, Bhimaraj A, Cordero-Reyes AM, Bruckner B, Loebe M, Torre-Amione G. Heart transplantation and end-stage cardiac amyloidosis: a review and approach to evaluation and management. Methodist DeBakey Cardiovasc J. 2012 Sep;8(3):8–16.
- 84. Sousa M, Monohan G, Rajagopalan N, Grigorian A, Guglin M. Heart transplantation in cardiac amyloidosis. Heart Fail Rev. 2017 May;22(3):317–27.
- Arpesella G, Chiappini B, Marinelli G, Mikus PM, Dozza F, Pierangeli A, et al. Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 May;125(5):1165–6.

- Longhi S, Quarta CC, Milandri A, Lorenzini M, Gagliardi C, Manuzzi L, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis. 2015;22(3):147–55.
- 87. Barbhaiya CR, Kumar S, Baldinger SH, Michaud GF, Stevenson WG, Falk R, et al. Electrophysiologic assessment of conduction abnormalities and atrial arrhythmias associated with amyloid cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2016 Feb;13(2):383–90.
- El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, et al. Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults With Cardiac Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2019 Feb 12;73(5):589–97.
- 89. Macedo AVS, Schwartzmann PV, de Gusmão BM, Melo MDT de, Coelho-Filho OR. Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis. Curr Treat Options Oncol. 2020 Apr 23;21(5):36.
- Tan NY, Mohsin Y, Hodge DO, Lacy MQ, Packer DL, Dispenzieri A, et al. Catheter Ablation for Atrial Arrhythmias in Patients With Cardiac Amyloidosis. J Cardiovasc Electrophysiol. 2016 Oct;27(10):1167–73.
- 91. Patel KS, Hawkins PN, Whelan CJ, Gillmore JD. Life-saving implantable cardioverter defibrillator therapy in cardiac AL amyloidosis. BMJ Case Rep. 2014 Dec 22;2014.
- 92. Varr BC, Zarafshar S, Coakley T, Liedtke M, Lafayette RA, Arai S, et al. Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis. Heart Rhythm. 2014 Jan;11(1):158–62.
- 93. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015 Nov 1;36(41):2793–867.
- 94. Schönland SO, Dreger P, de Witte T, Hegenbart U. Current status of hematopoietic cell transplantation in the treatment of systemic amyloid light-chain amyloidosis. Bone Marrow Transplant. 2012 Jul;47(7):895–905.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018 Sep 13;379(11):1007–16.
- 96. European Commission Approves VYNDAQEL®, the First Treatment in the EU for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM) | Pfizer [Internet]. [cited 2021 Mar 21]. Available from: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-releasedetail/european_commission_approves_vyndaqel_the_first_treatment_in_the_eu_for_transt hyretin_amyloid_cardiomyopathy_attr_cm
- 97. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):819–29.
- Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):22–31.
- Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):11–21.

- APOLLO-B: A Study to Evaluate Patisiran in Participants With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis With Cardiomyopathy) - Full Text View -ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Mar 21]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03997383
- 101. 24 Month Open Label Study of the Tolerability and Efficacy of Inotersen in TTR Amyloid Cardiomyopathy Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Mar 21]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03702829
- 102. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. Am J Hematol. 2005 Aug;79(4):319–28.
- 103. DeMers D, Wachs D. Physiology, Mean Arterial Pressure. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- 104. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol. 1986;57(6):450–8.
- 105. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. Arch Intern Med. 2005 Jun 27;165(12):1425–9.
- 106. Cappelli F, Baldasseroni S, Bergesio F, Perlini S, Salinaro F, Padeletti L, et al. Echocardiographic and biohumoral characteristics in patients with AL and TTR amyloidosis at diagnosis. Clin Cardiol. 2015 Feb;38(2):69–75.
- 107. McCarthy RE 3rd, Kasper EK. A review of the amyloidoses that infiltrate the heart. Clin Cardiol. 1998 Aug;21(8):547–52.
- 108. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, de Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. Eur Heart J. 2017 Jun 21;38(24):1895–904.
- 109. Hongo M, Yamamoto H, Kohda T, Takeda M, Kinoshita O, Uchikawa S, et al. Comparison of electrocardiographic findings in patients with AL (primary) amyloidosis and in familial amyloid polyneuropathy and anginal pain and their relation to histopathologic findings. Am J Cardiol. 2000 Apr 1;85(7):849–53.
- Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med. 2007 Jun 7;356(23):2361–71.
- 111. Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M, Palladini G, Santostefano M, Brugnano R, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2008 Mar;23(3):941–51.
- 112. Imperlini E, Gnecchi M, Rognoni P, Sabidò E, Ciuffreda MC, Palladini G, et al. Proteotoxicity in cardiac amyloidosis: amyloidogenic light chains affect the levels of intracellular proteins in human heart cells. Sci Rep. 2017 Nov 15;7(1):15661.
- 113. Kitayama H, Kondo T, Sugiyama J, Kurimoto K, Nishino Y, Kawada M, et al. Highsensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. Breast Cancer Tokyo Jpn. 2017 Nov;24(6):774–82.
- Dubrey SW, Cha K, Skinner M, LaValley M, Falk RH. Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. Heart Br Card Soc. 1997 Jul;78(1):74–82.

- 115. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, Perlini S, Perfetti V, Bosoni T, et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. Blood. 2006 May 15;107(10):3854–8.
- 116. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2012 Dec 20;30(36):4541–9.
- 117. Liao R, Jain M, Teller P, Connors LH, Ngoy S, Skinner M, et al. Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts. Circulation. 2001 Oct 2;104(14):1594–7.
- Guan J, Mishra S, Shi J, Plovie E, Qiu Y, Cao X, et al. Stanniocalcin1 is a key mediator of amyloidogenic light chain induced cardiotoxicity. Basic Res Cardiol. 2013 Sep;108(5):378– 378.
- 119. Tahir UA, Doros G, Kim JS, Connors LH, Seldin DC, Sam F. Predictors of Mortality in Light Chain Cardiac Amyloidosis with Heart Failure. Sci Rep. 2019 Jun 12;9(1):8552.

Affidavit



Escher, Felix Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Evaluation kardialer Amyloidose-Subtypen mittels echokardiographischer und magnetresonanztomographischer Parameter

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 30.05.2022 Ort, Datum Felix Escher Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Appendix



Marchioninistraße 15 81377 München ETHIKKOMMISSION BEI DER LMU MÜNCHEN



Vorsitzender: Prof. Dr. W. Eisenmenger Telefon+49 (0)89 440055191 Telefax+49 (0)89 440055192 Ethikkommission@ med.uni-muenchen.de www.ethikkommission.med.uni -muenchen.de

Anschrift: Pettenkoferstr. 8a D-80336 München

Ansprechpartner: Oskars Mikazans, M.A

Telefon: 089-4400 57604 E-Mail: oskars.mikazans@ med.uni-muenchen.de

01.12.2020 Vb/om

Projekt Nr: 20-0832 (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Ethikkommission ·Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Klinikum Großhadern München Dr. med. univ., B.Sc. Felix Escher

Beratung nach Fakultätsrecht

Studientitel:	Prospektive Register zu Patienten mit systemischer Amyloidose sowie retrospektive Auswertung der Patienten mit systemischer Amyloidose mit und ohne kardiale Beteiligung
Antragsteller:	Dr. med. univ., B.Sc. Felix Escher, Klinikum Großhadern München, Marchioninistraße 15, 81377 München,
Untersucher:	Prof. Dr. Stefan Kääb, Klinikum der LMU München, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Klinikum Großhadern, 81377 München Dr. med. Adrian Curta, Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Radiologie, Marchioninistr. 15, 80336 München

Sehr geehrter Her Dr. Escher,

besten Dank für Ihre Schreiben vom 26.11.2020 und 30.11.2020 mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen.

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

Allgemeine Hinweise:

• Änderungen im Verlauf der Studie sind der EK zur erneuten Prüfung vorzulegen.

Mitglieder der Kommission: Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. R. M. Huber (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. C. Wendtner (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. R. H. Angstwurm, Dr. G. Atzeni, Prof. Dr. S. Böck, J. Eckert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. S. Endres, Prof. Dr. R. Fischer, Prof. Dr. R. Gärtner, Prof. Dr. O. Genzel- Boroviczény, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. N. Harbeck, Dr. B. Henrikus, Prof. Dr. C. Leumann, Prof. Dr. R. Hohlfeld, Prof. Dr. A. Holstege, Prof. Dr. V. Klauss, Dr. F. Kohlmayer, Dr. K. Kühlmeyer, Prof. J. Lindner, Prof. Dr. S. Lorenzl, Prof. Dr. U. Mansmann, Prof. Dr. G. Marckmann, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. H. Mudra, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. J. Peters, Prof. Dr. R. Pfeifer, Dr. R. Ratzel, Prof. Dr. H. Schardey, Prof. Dr. M. Schmauss, Prof. Dr. U. Schroth, Prof. Dr. O. Steinlein, PD Dr. G. Stüben, Dr. B. Vogl, Prof. Dr. H. Waldner, PD Dr. U. Wandl, Prof. Dr. M. Wörnle, Dr. A. Yassouridis, Dr. C. Zach

20-0832 2 V	SEITE 2 VON 2

- Schwerwiegende unerwartete studienabhängige Ereignisse sind der EK mitzuteilen (trifft nur für interventionelle Projekte zu).
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis vorzulegen.
- Die ärztliche und juristische Verantwortung bei der Durchführung der Studie verbleibt uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern. Bitte berücksichtigen Sie, dass diese Bewertung die ggf. erforderliche Konsultation des behördlichen Datenschutzbeauftragten nach Art. 30 DSGVO nicht ersetzt.
- Die Ethikkommission erklärt, dass an der Bewertung des vorliegenden Antrags niemand beteiligt war, der gemäß Bayerischem Verwaltungsverfahrensgesetz (BayVwVfG) Art. 20 als befangen anzusehen ist.

Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. Eisenmenger Vorsitzender der Ethikkommission