

Eine oft übersehene Krankheit älterer Männer: kardiale Amyloidose

*Prof. Dr. med. Udo Sechtem, Chefarzt der Abteilung für Kardiologie,
Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart*

Das ist keine so seltene Geschichte: Ralph L., 74 Jahre alt, bemerkt bereits bei leichten Steigungen, dass es nicht mehr so flott wie gewohnt geht. Auch beim Fahrradfahren bleibt er jetzt hinter seinen Freunden zurück. Er muss mehr „schnaufen“, wie man im Schwabenland sagt. Ralph L. hat auch ein paar Risikofaktoren für die Entwicklung einer Gefäßerkrankung, nämlich einen zu hohen Blutdruck (der allerdings gut behandelt ist) und einen Diabetes, der schon seit 16 Jahren besteht. Auch der Diabetes ist gut eingestellt.

Als er seinem Hausarzt über die Luftnot berichtet, denkt dieser zunächst daran, dass etwas mit den Herzkranzgefäßen nicht stimmen könne. Daraufhin wird im nahe gelegenen Krankenhaus eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, die keine Verengung der Herzkranzgefäße, aber leichte Unregelmäßigkeiten (Plaquerbildung) zeigt. Auch der Druck in der linken Herzkammer ist geringfügig erhöht. Dies wird als Zeichen einer leichten Füllungsbehinderung der linken Herzkammer interpretiert. Die Auswurfleistung (Ejektionsfraktion) ist mit 70% völlig normal. Wegen der Luftnot wird mit einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung der Druck in der Lungenschlagader gemessen, der unauffällig ist. Auch die Echokardiographie zeigt keine wesentlichen Veränderungen. Lediglich ein etwas verdickter Herzmuskel und eine geringe Undichtigkeit der Mitralklappe fallen auf. Letztlich bleibt nach den Untersuchungen unklar, warum die Luftnot besteht. Im Krankenhaus vermutet man eine Erkrankung der kleinsten Herzkranzarterien als Folge des Diabetes und verordnet das Medikament Ranolazin und einen Cholesterinsenker (Statin). Leider bessert sich das Befinden von Ralph L. daraufhin nicht.

Nun will der Hausarzt auch eine Lungenerkrankung ausschließen. Die Lungenfunktionsprüfung ergibt normale Werte, sodass keine bedeutsame Lungenerkrankung vorliegt.

Bei der Untersuchung im Krankenhaus sind zwei Laborwerte ins Auge gefallen: der Herzschwächetest NT-proBNP ist gering erhöht und auch Troponin (Zeichen eines Herzmuskeluntergangs) ist etwas zu hoch. Da der Hausarzt trotz der unauffälligen Untersuchungen im Krankenhaus davon ausgeht, dass mit dem Herzen von Ralph L. nicht alles in Ordnung sein kann, organisiert er eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens. Die Durchblutungsmessung zeigt keine Minderdurchblutung der kleinen Herzkranzgefäße. Die Pumpfunktion ist gut, aber die linke Herzkammer in der Nähe der Mitralklappe erscheint verdickt (Abb. 1a, S. 36). Nachdem dem Patienten Technetium gespritzt wurde, reichert sich dieses Kontrastmittel an der Seitenwand sowie rechts und links an der Scheidewand (Septum) sehr ausgeprägt an (Abb. 1b, S. 36). Ein solches Muster findet sich bei der Amyloidose des Herzens, der kardialen Amyloidose. Die Knochenszintigraphie mit einem radioaktiv angereicherten Medikament zeigt dann, dass eine kardiale Amyloidose vom Typ ATTR vorliegt.

Was ist eine kardiale Amyloidose?

Bei der Amyloidose handelt es sich um eine örtlich begrenzte oder den ganzen Körper betreffende Ablagerung von Eiweißen, die eine instabile Struktur haben. Aufgrund dieser instabilen Struktur falten sich diese Eiweiße falsch, verklumpen und formen sogenannte Amyloidfasern. Diese können sich in den Organen ablagern. Obwohl von mehr als 30 Körperere-



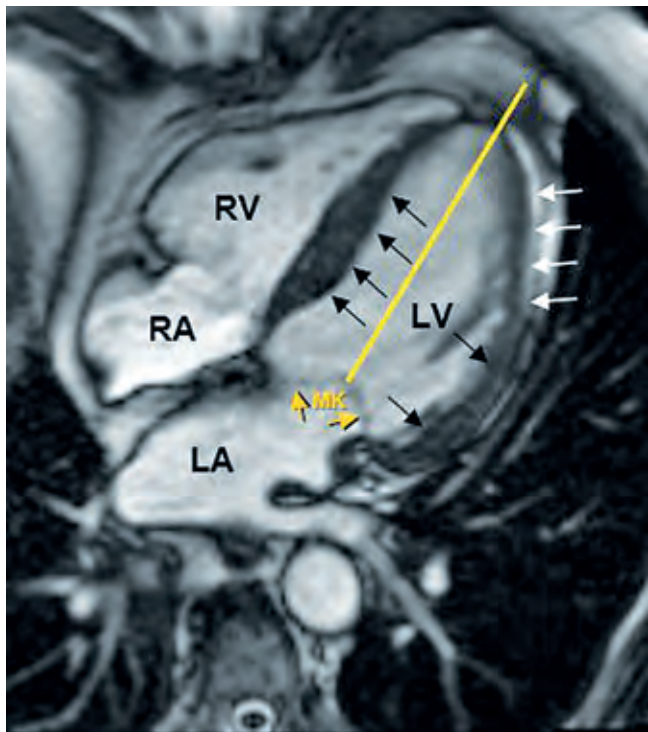


Abb. 1a: MRT-Bild des Herzens, das die rechte Herzkammer (RV), die linke Herzkammer (LV), den rechten Vorhof (RA) und den linken Vorhof (LA) zeigt. Das Herz ist im entspannten Zustand, in der Diastole. Die schwarzen Pfeile zeigen auf verdickte Teile des Herzmuskels der linken Kammer, die weißen Pfeile auf normal dicke Anteile. Gelbe Pfeile zeigen die Mitralklappe (MK).



Abb. 1b: Kontrastmittelverstärktes MRT-Bild des Herzens. Die schwarzen Pfeile zeigen auf eine starke Kontrastmittelaufnahme in der Grenzschicht zwischen Muskel und Blut in der Herzkammer. Die Kontrastmittelaufnahme ist besonders da ausgeprägt, wo der Herzmuskel verdickt ist. Die Herzmuskelverdickung ist nicht gleichmäßig, sondern befindet sich besonders nahe der Mitralklappe.

weißen bekannt ist, dass sie Amyloidfasern formen können, scheinen nur fünf häufiger das Herz zu befallen und damit eine kardiale Amyloidose zu verursachen. Es handelt sich um zwei Immunglobuline: Leichtketten-Immunglobuline führen zur primären Amyloidose oder AL-Amyloidose. Schwerketten-Immunglobuline führen zu ATTR (Amyloid-Transthyretin, wobei Transthyretin ein Transporteiweiß ist). Die überwiegende Mehrheit von Patienten mit kardialer Amyloidose hat entweder die AL- oder die ATTR-Form.

■ Die kardiale AL-Amyloidose ist selten. Man schätzt, dass sie bei 8–12 von 1 Million, also bei 0,001% der Einwohner, vorhanden ist. In den USA sind etwa 3 000 Personen von dieser Erkrankung betroffen. Etwa 10–15% davon treten im Zusammenhang mit einer bösartigen Erkrankung des Knochenmarks auf (einem multiplen Myelom), bei dem bestimmte Immunglobuline im Überschuss produziert werden.

■ Die Häufigkeit der kardialen ATTR-Amyloidose dürfte deutlich höher liegen als die der AL-Form. Schätzungsweise sind mehr als 1% der Männer im Alter von über 80 Jahren betroffen. Moderne bildgebende Verfahren haben gezeigt, dass diese Erkrankung öfter vorkommt als bisher vermutet. Sie tritt vor allem auf bei Patienten mit diastolischer Herzschwäche (einer Herzschwäche, bei der die Pumpfunktion erhalten ist), bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose (Aortenklappenverengung) oder bei Patienten mit Vorhofflimmern. Feingewebliche Untersuchungen bei Verstorbenen zeigen, dass bei 25% der Patienten über 80 Jahren Ablagerungen dieses Transporteiweißes (Amyloid-Transthyretin) im Herzmuskel zu finden sind. Erste nuklearmedizinische Daten bei der großen Gruppe von Patienten, die mit einer diastolischen Herzschwäche ins Krankenhaus kommen, ergeben, dass bei 13% eine kardiale ATTR-Amyloidose aufgetreten ist.

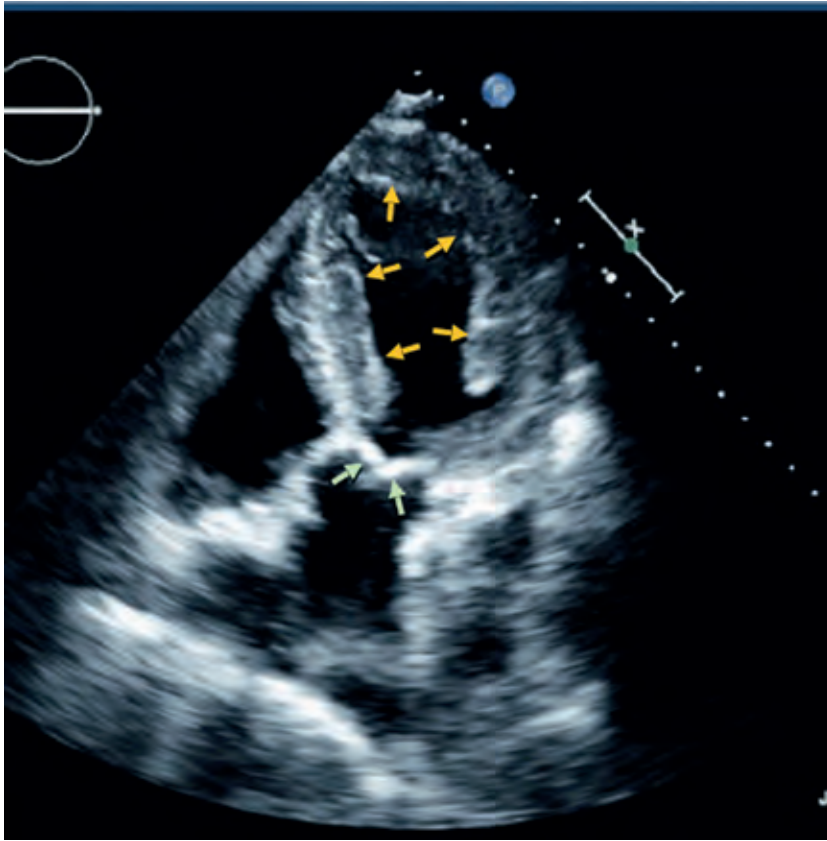


Abb. 2: Zweidimensionale Echokardiographie in der Diastole (wenn die Herzkammer entspannt ist). Bei einem 85-jährigen Patienten mit kardialer ATTR-Amyloidose. Die gelben Pfeile zeigen auf den rundum verdickten Muskel der linken Herzkammer. Die Aortenklappe (hellgrüne Pfeile) ist verdickt, öffnet aber in der Systole (Kammeranspannung) gut. Die Dopplermessungen zeigen eine Füllungsbehinderung der linken Herzkammer als Hinweis auf eine bedeutsame Funktionsstörung.

Eine schwierige Diagnose

Es dauert oft sehr lange, bis die korrekte Diagnose *kardiale Amyloidose* als Ursache einer Luftnot bei Belastung oder als Ursache von Herzrhythmusstörungen gestellt wird. Hier gilt wie immer: Wenn man nicht an sie denkt, kann man sie nicht diagnostizieren! Wichtigster Befund ist eine Verdickung der linken Herzkammer (*linksventrikuläre Hypertrophie*), für die keine der üblichen Ursachen gefunden wurde (wie z.B. hypertrophe Kardiomyopathie, Bluthochdruck, Verengung der Aortenklappe). Wenn Herzschwäche dazukommt und die linke Herzkammer nicht erweitert ist, sollte man an die kardiale Amyloidose denken. Dies gilt auch, wenn ein älterer Patient mit Verdickung der linken Herzkammer AV-Blockierungen im EKG entwickelt. Typisch für die kardiale Amyloidose ist, dass die Spitze der linken Herzkammer nicht oder deutlich weniger betroffen ist (Abb. 1, S. 36).

Die verschiedenen Formen der kardialen Amyloidose führen zu unterschiedlichen diagnostischen Befunden. Die häufigste Form der kardialen Amyloidose, die ATTR, kann man nicht einfach über einen Bluttest diagnostizieren. Dagegen ist das bei der AL-Form möglich, wenn Leichtketten-Immunglobuline im Serum oder im Urin bestimmt werden. Bei allen Formen der kardialen Amyloidose sind in der Regel NT-proBNP und Troponin erhöht. Um die Erkrankung möglichst früh festzustellen, wird empfohlen, die freien Leichtketten im Serum, NT-proBNP und Troponin zu analysieren, wenn die Luftnot unter Belastung oder eine Wandverdickung der linken Herzkammer nicht durch andere Erkrankungen erklärt werden kann.

Welche Verfahren ermöglichen die Diagnose?

Bei Patienten mit den oben genannten Beschwerden wird generell als Erstes die Echokardiographie zur weiteren Klärung ein-

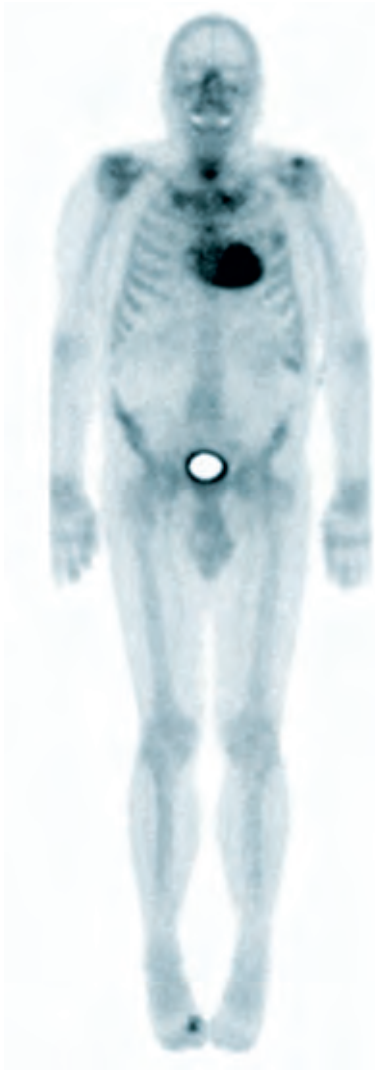


Abb. 3: Knochenszintigraphie mit radioaktivem ^{99m}Tc -Technetium-DPD: Ausgeprägte Anreicherung der Substanz im Herzen, während das Skelett kaum eine Aufnahme der Substanz zeigt. Dieser Befund ist typisch für eine ATTR-Amyloidose (vom Wildtyp). Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Juan Fernández-Sánchez und Prof. Dr. med. Angela Geissler, Abteilung für Radiologie des Robert-Bosch-Krankenhauses, Stuttgart

gesetzt (Abb. 2, S. 37). Die echokardiographischen Befunde einer kardialen Amyloidose sind für sich genommen unspezifisch. So wird die Erkrankung bei echokardiographischen Untersuchungen oft nicht erkannt. Andere bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens oder die Szintigraphie haben heute für die Diagnose einen entscheidenden Stellenwert. Sie sollten zur Anwendung kommen, wenn echokardio-

graphisch eine ausgeprägte oder zunehmende Wandverdickung der linken Herzkammer aufgefallen ist. Die MRT kann aber auch als letzter Versuch eingesetzt werden, um bei hartnäckigen Beschwerden und unauffälligen Untersuchungsergebnissen eine Diagnose zu stellen, wie das bei Ralph L. der Fall war. Mit der MRT kann eine kardiale Amyloidose von einer blutdruckbedingten oder einer genetisch bedingten Wandverdickung (*hypertrophen Kardiomyopathie*) unterschieden werden.

Die MRT bildet die typischen anatomischen Veränderungen der Erkrankung in ähnlicher Weise wie die Echokardiographie ab. Durch spezielle Kontrastmittel verstärkte Bilder (Gadolinium-MRT), die ein typisches Muster von Kontrastmittelanreicherung zeigen, wurde in den letzten Jahren eine Amyloidose des Herzens häufiger korrekt diagnostiziert (Abb. 1, S. 36). Allerdings lässt sich mit der MRT nicht zuverlässig zwischen einer ATTR- und einer AL-Amyloidose unterscheiden. Diese Unterscheidung wird möglich, wenn Gewebeproben (Biopsien) dem Herzmuskel dort entnommen werden, wo das Kontrastmittel sich angereichert hat.

Ein wesentlicher Durchbruch war die Einführung der Knochenszintigraphie mit ^{99m}Tc -Technetium-Phosphaten. Bei einer kardialen ATTR-Amyloidose werden diese Markierungsstoffe intensiv im Herzmuskel aufgenommen (Abb. 3, S. 38), während dies bei der kardialen AL-Amyloidose nicht oder nur minimal stattfindet. Mit Hilfe der Knochenszintigraphie kann man sehr gut zwischen kardialer ATTR- und AL-Amyloidose unterscheiden. Dieses Verfahren kann heute als diagnostischer Standard angesehen werden.

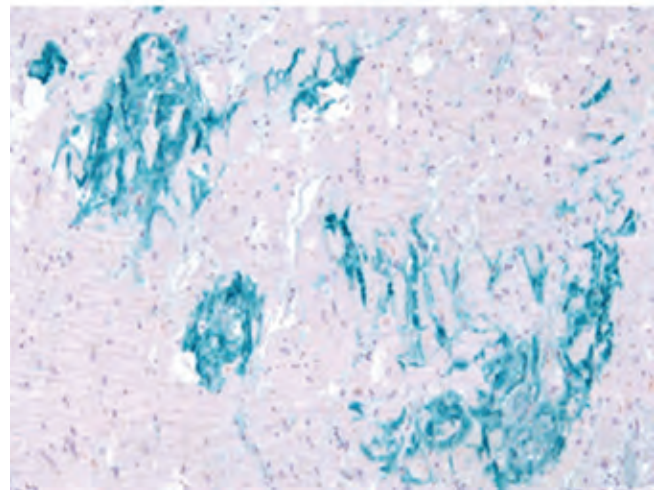
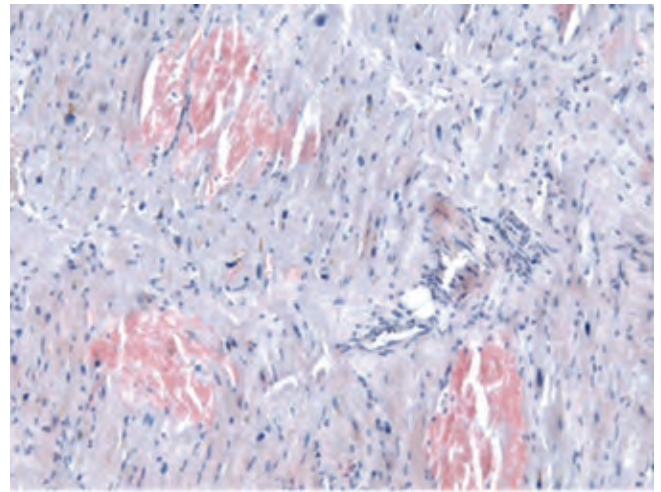
Eine Entnahme von Gewebe ist dank moderner Blutuntersuchungen und moderner Bildgebung nur noch selten notwendig. In Zweifelsfällen lässt sich heute sehr komplikationsarm eine Gewebeprobe aus der linken Herzkammer über die Handgelenkarterie gewinnen. Feingewebliche Untersuchungen zusammen mit Antikörper-Färbungen geben Aufschluss über die Art der abgelagerten Amyloidfasern (Abb. 4, S. 39).

Abb. 4: Typischer histologischer Befund einer kardialen ATTR-Amyloidose. Die Gensequenzierung zeigte, dass es sich um ein Protein vom Wildtyp (wt) handelte.

Oben: Kongorot-Färbung eines Stückchens des Herzmuskelgewebes, das bei der Biopsie gewonnen wurde. Die Amyloid-Anteile färben sich rot. Auffällig ist, dass das Amyloid nicht gleichmäßig, sondern nur an bestimmten Stellen auftritt. Der Grund dafür ist unbekannt.

Unten: Immunhistochemische Untersuchung. Der Antikörper gegen ATTR färbt das Amyloid blaugrün, was das Vorliegen einer kardialen ATTR-Amyloidose beweist.

Beide Bilder zeigen eine 100-fache Vergrößerung. Die Abbildung verdanke ich Prof. Dr. Karin Klingel, Leiterin der Kardiopathologie, Institut für Pathologie und Neuropathologie, Universitätsklinikum Tübingen.



Welche Therapiemöglichkeiten gibt es?

Lange Zeit galt die kardiale Amyloidose als nicht therapierbar. Dies hat sich vor allem für die kardiale AL-Amyloidose inzwischen geändert. Ziel der Therapie ist es, die Vorläufer-Eiweiße, aus denen die Amyloidfasern geformt werden, zu reduzieren. Bei der kardialen AL-Amyloidose gelingt dies durch moderne Chemotherapien. Entscheidend für den Therapieerfolg ist die Behandlung durch ein Team, das aus Blutkrebspezialisten und Kardiologen besteht.

Therapien zur Verbesserung des Verlaufs bei der häufigsten Form der kardialen Amyloidose, der ATTR-Amyloidose, werden in wissenschaftlichen Studien erprobt. Die meisten Erfahrungen gibt es für eine Therapie mit den Medikamenten Diflunisal und Tafamidis, die in der EU sowie in Japan zugelassen sind. Sie

wirken beide Protein stabilisierend. Entscheidend ist eine frühe Diagnose, da jede Therapie bei fortgeschrittener Krankheit nicht mehr so wirksam ist.

Trinken Sie grünen Tee!

Den Verlauf der Erkrankung von Ralph L. kann man natürlich nicht genau vorhersagen. Die Prognose ist relativ gut, da keine schwere Herzschwäche besteht und die Werte von Troponin und NT-proBNP nicht stark erhöht sind. Die Behandlung besteht aus leicht entwässernden Mitteln, verbunden mit der regelmäßigen Einnahme von einem halben bis einem Liter grünem Tee pro Tag. Arbeiten der Universität Heidelberg haben gezeigt, dass dieses einfache Mittel das Fortschreiten der Amyloidose verzögert. Für die Zukunft ist zu hoffen, dass die intensive Forschungstätigkeit bald weitere Therapiemöglichkeiten eröffnet.