

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie der  
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Charakterisierung des neurologischen Phänotyps der  
Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose

The Neurological Characterization of the Wildtype-Transthyretin-  
Amyloidosis

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elise Scherret

aus

Berlin

Datum der Promotion: 30.11.2023

## **Vorwort**

**Teilergebnisse der Dissertation wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:**

Kleefeld F, Scherret E, Knebel F, Messroghli D, Heidecker B, Wetz C, Schatka I, Barzen G, Tschöpe C, Amthauer H, Hahn K. Same same, but different? The neurological presentation of Wildtype transthyretin amyloidosis (ATTRwt), Amyloid. 2022:1-10.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Vorwort</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1 Pathophysiologie</b> .....	<b>11</b>
<b>1.2 Klinik der ATTRwt im Vergleich zur ATTRv</b> .....	<b>12</b>
<b>1.3 Diagnostik der ATTRwt</b> .....	<b>13</b>
<b>1.4 Therapie der ATTRwt und ATTRv</b> .....	<b>15</b>
<b>1.5 Ziele der Studie</b> .....	<b>17</b>
<b>2. Methoden</b> .....	<b>18</b>
<b>2.2 Anamnesebefunde und Laborbefunde</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3 Ethikvotum</b> .....	<b>18</b>
<b>2.4 Durchführung der Studie</b> .....	<b>19</b>
<b>2.5 Anamnesegespräch</b> .....	<b>20</b>
<b>2.6 Neurologische Untersuchung</b> .....	<b>20</b>
<b>2.7 Fragebögen</b> .....	<b>22</b>
<b>2.7.1 COMPASS-31</b> .....	<b>22</b>
<b>2.7.2 Norfolk Health-related quality of life (Norfolk QOL-DN)</b> .....	<b>23</b>
<b>2.8 Elektrophysiologie</b> .....	<b>23</b>
<b>2.9 Laborparameter</b> .....	<b>24</b>
<b>2.10 Kardiologische Untersuchung</b> .....	<b>25</b>
<b>2.11 Myokardbiopsie</b> .....	<b>25</b>
<b>2.12 DPD-Szintigraphie</b> .....	<b>25</b>
<b>2.13 Kipptischversuch</b> .....	<b>27</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1 Einschlusskohorte</b> .....	<b>29</b>
<b>3.2 Ergebnisse der neurologischen Untersuchung</b> .....	<b>30</b>
<b>3.3 Autonome Beteiligung</b> .....	<b>31</b>
<b>3.4 Elektrophysiologische Untersuchung</b> .....	<b>32</b>
<b>3.5 Laborbefunde</b> .....	<b>34</b>

<b>3.6</b>	<b><i>Kardiologische und szintigraphische Untersuchungsergebnisse.....</i></b>	<b>35</b>
<b>4.</b>	<b><i>Diskussion.....</i></b>	<b>38</b>
<b>5.</b>	<b><i>Literaturverzeichnis .....</i></b>	<b>48</b>
	<b><i>Eidesstattliche Versicherung .....</i></b>	<b>58</b>
	<b><i>Anteilerklärung an erfolgten Publikationen .....</i></b>	<b>59</b>
	<b><i>Curriculum Vitae.....</i></b>	<b>60</b>
	<b><i>Publikationsliste und Konferenzbeiträge .....</i></b>	<b>63</b>
	<b><i>Danksagung .....</i></b>	<b>64</b>
	<b><i>Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin .....</i></b>	<b>65</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 – Adaptierter Diagnosealgorithmus nach Gillmore et al. (1) – Seite 27

Abbildung 2 – [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DPD Szintigraphie – Seite 38

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 – Demografische Merkmale und klinische Parameter der Studienteilnehmer\*innen – Seite 30

Tabelle 2 – Neurologische Parameter – Seite 33-34

Tabelle 3 – Laborparameter – Seite 35

Tabelle 4 – Kardiologische Untersuchung – Seite 37

## Abkürzungsverzeichnis

AS	Aortic stenosis
ATTR	Transthyretin amyloidosis
ATTRv	Variant transthyretin amyloidosis/hereditary transthyretin amyloidosis
ATTRwt	Wildtype transthyretin amyloidosis
COMPASS-31-Score	Composite Autonomic Symptom Score
CTS	Carpal tunnel syndrome
DPD	( <sup>99m</sup> Tc)Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid
FAP	Familial amyloid polyneuropathy
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HUTT	Head-up tilt table test
mBMI	Modifizierter Body Mass Index
MGUS	Monoclonal gammopathy of unknown significance
NCS	Nerve conduction studies
NIS	Neuropathy Impairment Score
NT-proBNP	N-terminal natriuretic peptide
PNP	Polyneuropathy
PND	Polyneuropathy disability score
SCS	Spinal canal stenosis
SSEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
TTR	Transthyretin
VHF	Vorhofflimmern

## Abstract

There are different types of transthyretin amyloidosis (ATTR). Hereditary transthyretin amyloidosis or also referred as variant transthyretin amyloidosis (ATTRv) caused by genetic mutations in the transthyretin (TTR) gene and wildtype transthyretin amyloidosis (ATTRwt) which affects mostly elderly men. Depending on the underlying mutation, ATTRv is associated with pronounced neurological involvement like severe polyneuropathy (PNP). Other associated neurologic characteristics, which can be found in both subtypes, are spinal canal stenosis (SCS) and carpal tunnel syndrome (CTS). Unlike ATTRv, the neurological characteristics of ATTRwt have not yet been fully defined. We prospectively studied 50 patients (46 men, mean age of 80.6 years) with ATTRwt over a period of 11 months to answer these questions. The workup included neurological examinations, cardiological assessments, laboratory tests, electrophysiological testing and the DPD-scintigraphy. A subgroup (n=8) was tested for orthostatic intolerance (OI). Seventy-four percent (n=37) of the patients suffered from a peripheral, symmetric and length-dependent, sensory PNP with a mean of 8.4 points (SD  $\pm$  10.1) in the Neuropathy Impairment Score (NIS). NIS ranged from zero to 50 points, indicating a mild to moderate neuropathy impairment without severe walking disability. 90% were classified as FAP stage 1 in the FAP scoring system and 92% of patients were rated as stage 1 in the PND classification. More than half of the patients presented with a history for CTS. This was found predominantly as a bilateral manifestation in 66% (n=21) of the patients and to a small extent of 34% (n=11) as an unilateral manifestation. CTS preceded the diagnosis cardiac ATTRwt about 11 years. The echocardiography identified a heart failure with preserved ejection fraction (HfpEF) in 48% (n=22) of the patients. The median COMPASS-31 total score was 18.4 points (IQR 32.4 points) also with mild scoring in the part of orthostatic intolerance (OI). However, the Tilt-table test could not reproduce an OI in a subpopulation of 8 patients. Taken together we showed that distal-symmetric, mostly sensory PNP without relevant mobility impairment is a characteristic attribute of ATTRwt. Furthermore, CTS and SCS are also typical neurological complications, which manifest 10-12 years before cardiomyopathy. Autonomic nervous system involvement did not appear to be typical in our study. In summary, ATTRwt should be considered as a differential diagnosis of sensory PNP and additional SCS in advanced aged men.

## Zusammenfassung

Die Transthyretin-Amyloidose (ATTR) ist eine heterogene und auf fibrillären Amyloidablagerungen basierende Erkrankung. Auf Grundlage des Vorliegens genetischer Mutationen im Transthyretin (TTR)-Gen werden zwei Formen unterschieden. Zum einen die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) mit Mutationen im TTR-Gen, zum anderen die Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose (ATTRwt). Während für die ATTRv bekannt ist, dass sie mit einer schweren neuropathischen Beteiligung einhergehen kann, ist es umso überraschender, dass über die neurologische Manifestation der ATTRwt bisher nur wenig bekannt ist. Lange galt die ATTRwt als kardiologische Erkrankung, welche vorwiegend älterer Männer (25% der >80-85-Jährigen (2)) betrifft (3). Die exakte Prävalenz ist bisher nicht bekannt (2, 4). Im Rahmen der neurologischen Beteiligung ist bisher überwiegend das Karpaltunnelsyndrom (carpal tunnel syndrome, CTS) (5) beschrieben worden. Die Symptompräsentation ist oft unspezifisch, wodurch die Diagnostik und ein früher Therapiebeginn erschwert werden. Ziel unserer Studie ist daher die neurologische Charakterisierung der ATTRwt. In dieser Studie wurden, zwischen September 2019 und November 2020, 50 ATTRwt-Patient\*innen eingeschlossen. Unsere Kohorte setzte sich aus 92% (n=46) Männern und 8% (n=4) Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 80.6 Jahren (SD±5.0), zusammen. Alle zeigten echokardiographische Zeichen einer Kardiomyopathie. In der klinisch-neurologischen Diagnostik wiesen 74% (n=37) eine periphere, längenabhängige, symmetrische und vorwiegend sensible Polyneuropathie (PNP) auf. Die Ergebnisse des Neuropathy Impairment Scores (NIS) lagen in unserer Studie zwischen 0 bis 50 Punkten. Der Durchschnittswert des NIS betrug 8.4 Punkte (SD±10.1), als Ausdruck einer mehrheitlich milden Beeinträchtigung. In der FAP (Familial Amyloidotic Polyneuropathy)-Klassifikation fand sich bei 90% ein FAP-Stadium I und ebenfalls bei 92% ein PND-Stadium I, welches einer geringen Gehbeeinträchtigung entspricht. 70% (n=35) zeigten ein uni- oder bilaterales CTS. Eine Spinalkanalstenose (spinal canal stenosis, SCS) lag bei 11% (n=5) vor. Der Median des COMPASS-31 lag bei 18.4 Punkten (IQR 32.4 Punkte) mit etwas erhöhten Werten in der Unterkategorie der autonomen Beteiligung. Der Kipptischversuch (n=8) konnte das Vorliegen einer Orthostatischen Intoleranz (OI) jedoch nicht bestätigen. Unsere Studie konnte zeigen, dass neben dem CTS und der SCS auch die distal-symmetrische, vorwiegend sensible, längenabhängige PNP eine typische neurologische Komplikation der ATTRwt ist, welches den Systemcharakter der ATTRwt weiter erhärtet. Im Vergleich



zur ATTRv scheint die Ausprägung der ATTRwt-PNP jedoch milder und ohne relevante Beeinträchtigung Motorik zu verlaufen. Zusammenfassend handelt es sich bei der ATTRwt um eine häufig erst spät diagnostizierte Erkrankung, welche eine wichtige Differentialdiagnose der sensorischen PNP, besonders bei Männern höheren Alters, darstellt.

## 1. Einleitung

Die Transthyretin Amyloidose (ATTR-Amyloidose) ist eine schnell voranschreitende Erkrankung, welche auf extrazellulären Ablagerungen unlöslicher Amyloidfibrillen beruht. Die Prävalenz der ATTRv und der ATTRwt ist weitestgehend unbekannt, mit Ausnahme von Gebieten in den die ATTRv endemisch auftritt. Die globale Prävalenz beider Erkrankungen (ATTRv, ATTRwt) liegt etwa bei 50000 (6). Es ist jedoch anzunehmen, dass die Prävalenz noch deutlich darüber liegt (2, 7) und es entweder aufgrund der unspezifischen Symptompräsentationen häufig erst spät zur Diagnosestellung kommt oder da die Symptome als Ausdruck anderer Erkrankungen verkannt werden (8, 9). Exakte Daten zur globalen Prävalenz der ATTRwt sind aktuell nicht verfügbar. Die ATTRv gilt als die häufigste Form der hereditären Amyloidosen, zudem sind Betroffene zum Zeitpunkt der Diagnosestellung regelhaft wesentlich jünger als bei der ATTRwt (2, 10). Grundsätzlich ist die Verbreitung jedoch abhängig vom zugrundeliegenden Genotyp. Beispielsweise ist die häufigste Mutation in den USA die p.Val122Ile Mutation, welche sich in 3,4% der Afroamerikaner findet, dicht gefolgt von der p.Thr60Ala-Mutation (Appalachian-type mutation) bei irischstämmigen Personen (2, 11). Endemisch ist die ATTRv-Amyloidose in absteigender Häufigkeit in Portugal, Schweden und Japan (Kumamoto, Nagano) (12-15). In diesen Ländern ist der dominierende Genotyp die p.Val50Met-Mutation, welche auch weltweit gesehen mit ca. 48% (16) die häufigste Mutation darstellt (17). Die ATTRv in nicht als endemisch geltenden Regionen weisen grundsätzlich eine große genetische Varianz auf, was sich folglich in einer weit diverseren Symptompräsentation zeigt (18).

Die klinische Präsentation der ATTRv-Amyloidose wurde in vielen vorherigen Studien bereits weitestgehend charakterisiert. Abhängig vom vorliegenden Genotyp kann sich die ATTRv-Amyloidose mit überwiegend neurologischem, kardiologischem oder einem phänotypischen Mischbild präsentieren. Bis September 2020 sind für die ATTRv 133 zugrundeliegende Mutationen im TTR-Gen beschrieben (19). Hingegen sind für die ATTRwt-Amyloidose bisher nur wenige Beschreibungen der neurologischen Präsentation bekannt. Bisher wurde für die ATTRwt-Amyloidose vorwiegend die kardiologische Manifestation in Studien untersucht. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der ATTRwt-Amyloidose liegt bei ca. 75 Jahren (20). Der kardiologische Phänotyp der ATTRwt-Amyloidose ist mit einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) und einer linksventrikulären Myokardhypertrophie assoziiert (21, 22). Für die ATTRv ist

bereits gut untersucht und bekannt, dass sie mit einer schweren, progressiven, überwiegend axonalen peripher-symmetrischen und sensomotorischen Neuropathie (17) einhergeht. Hingegen existieren nur wenige Fallberichte, welche eine neuropathische Beteiligung der ATTRwt-Amyloidose untersucht haben (23).

## 1.1 Pathophysiologie

Der ATTR-Amyloidose liegt eine gain-of-toxic-function Mutation mit Fehlfaltung des Transthyretin (TTR)-Transportproteins zugrunde (24). Normalerweise zirkuliert TTR als stabiles Tetramer im menschlichen Körper, welches als Transportprotein von Thyroxin (T4) und Retinol (Vitamin A) fungiert (25-27). Bei TTR handelt es sich um ein Polypeptid mit homotetramerer Konformation (24, 28). Es ist aus 127 Aminosäuren zusammengesetzt und seine molare Masse beträgt 55 kDa (24, 28, 29). Im menschlichen Körper werden ca. 90% des Transthyretins hepatisch synthetisiert. Lange Zeit galt daher die Lebertransplantation als erste kausale Therapieoption bei Patient\*innen mit ATTR (30), wohingegen heute verschieden Gen-basierte Therapien zur Verfügung stehen (31). Zu einem wesentlich geringeren Anteil (10%) wird TTR außerdem im Plexus choroideus, dem retinalen Pigmentepithel und zu einem geringen Anteil auch im Pankreas (Alpha-Zellen), wobei der exakte prozentuale Anteil im Menschen bisher nicht bekannt ist, produziert (28, 32-36). Verschiedene Faktoren können die thermodynamische Stabilität des nativen Homotetramers beeinflussen und dadurch eine Destabilisierung mit Dissoziation in Oligomere und Monomere begünstigen (25). Bekannte Faktoren, welche eine Dissoziation begünstigen sind bspw. genetische Mutationen wie bei der ATTRv oder ein hohes Lebensalter bei der ATTRwt (37). Die Dissoziation gilt als entscheidender Faktor für die Ablagerung und Aggregation von Amyloidfibrillen (24). Dies scheint auch für Wild-Typ-Transthyretin von besonderer Bedeutung, aufgrund seiner starken Neigung zur Bildung fibrillärer Strukturen, zu sein (38). Diese Fibrillen sind 7-10nm breit, starr, von variabler Länge und weisen eine Beta-Faltblattstruktur auf (28). Typischerweise lassen sich diese Amyloidfibrillen mit Kongorot anfärben und weisen in der Polarisationsmikroskopie eine apfelgrüne Doppelbrechung auf (28). Eine übermäßige Ansammlung von aggregierten Fibrillen führt zu Funktionsstörungen der entsprechenden Organe (25).

## 1.2 Klinik der ATTRwt im Vergleich zur ATTRv

Es handelt sich bei der ATTR-Amyloidose um eine Multisystemerkrankung in deren Folge sich fehlgefaltete Amyloidfibrillen, in Form von Aggregaten, in unterschiedlichen Kompartimenten des menschlichen Körpers ablagern (25). Von der ATTRv-Amyloidose überwiegend betroffene Gewebe sind periphere Nerven (ATTRv-assoziierte PNP), das Ligamentum carpi transversum mit daraus resultierendem CTS (39) und das Herz (Kardiomyopathie) (10, 25). Ohne eine adäquate Therapie ist die Erkrankung rasch progredient, mit wesentlichen Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens und einer Minderung der Selbstständigkeit. Neben der schnell voranschreitenden Behinderungszunahme bei der ATTRv durch die schwere sensomotorische und autonome PNP (38), kann die kardiale Manifestation zu Hypotension, Arrhythmien und schließlich zum Herzversagen führen (25). Ab dem Einsetzen neuropathischer Beschwerden liegt das Gesamtüberleben bei höchstens 15 Jahren (40). Bei Patient\*innen mit zusätzlicher kardialer Manifestation liegt dieses sogar lediglich bei etwa 5 Jahren oder weniger (40). Ursächlich für das Versterben der Patient\*innen ist meist die kardiale Manifestation in Form von schwerer Herzinsuffizienz und plötzlichem Herztod, in Kombination mit dem Auftreten von Sekundärinfektionen und Wasting-Syndrom (38, 41). Während für die ATTRv-Amyloidose bekannt ist, dass diese durch die Neuropathie zum völligen Verlust der Gehfähigkeit führen kann und somit eine schwere Behinderung in Patient\*innen darstellen kann, ist über neuropathische Manifestationen bisher erstaunlich wenig bekannt.

Die ATTRwt-Amyloidose ist vor allem als altersabhängige, kardiale Amyloidose beschrieben, welche überwiegend Männer (>90%) (2) betrifft (42). Als frühe kardiale Manifestation der Erkrankung ist die diastolische Herzinsuffizienz (HFpEF) und linksventrikulärer Hypertrophie (5, 21, 22) typisch. Aktuelle Studien konnten zeigen, dass bei nahezu 10% aller Patient\*innen höheren Lebensalters mit bestehender Herzinsuffizienz eine ATTRwt-Amyloidose nachgewiesen werden kann (43). Zudem lassen sich schätzungsweise bei einem Viertel der >80-jährigen ATTRwt-Amyloidablagerungen finden (38). Es können die Ventrikel, Vorhöfe, das kardiale Leitungssystem, die Herzklappen und/oder die Herzkranzgefäße betroffen sein (44). Störungen des Reizleitungssystem können sich als Vorhofflimmern (VHF), AV-Blockierungen oder weitere Herzrhythmusstörungen (HRST) äußern (45). Des Weiteren zeigen Patient\*innen mit ATTRwt im Vergleich zu Patient\*innen mit anderen Amyloidoseformen eine stärkere Hypertrophie der linksventrikulären Wand (46).

Eine weitere wichtige Komplikation bei ATTRwt-Patient\*innen ist die Aortenstenose (AS) (47). In jüngsten Studien zeigte sich, dass eine schwere AS mit einer Prävalenz von 13-16% in Patient\*innen mit ATTRwt nachgewiesen werden kann und je nach Schweregrad zu einer OI (48) führen kann (47, 49-51). Somit sind sowohl die schwere AS als auch ATTRwt häufige Krankheitsbilder älterer Personen (47, 52, 53). Ebenso kann es zu einer restriktiven Kardiomyopathie mit resultierender kardialer Insuffizienz kommen. Bei einer kardiogenen Beteiligung ist die Schädigung des Herzens auch serologisch nachweisbar (54, 55). Zu weiteren Stellen, an welchen es häufig zu Amyloidablagerungen kommt, gehört der Karpaltunnel mit Ablagerungen im Ligamentum carpi transversum (56). Besonders bei Patient\*innen mit ATTRwt-Amyloidose ist die Prävalenz hoch, zudem zeigt sich eine bi- oder unilaterale Manifestation meist schon einige Zeit vor dem Auftreten kardialer Beschwerden (5). Darüber hinaus treten auch Ablagerungen im Ligamentum flavum der Wirbelsäule auf, die zu einer lumbal-betonten Spinalkanalstenose führen können (5). Ein weiterer klassischer Befund, welcher im Laufe der Erkrankung auftreten kann, ist die atraumatische Bizepssehnenruptur (39).

Die Charakterisierung der neurologischen Manifestation ist im Hinblick auf die frühzeitige Identifizierung der Erkrankung und damit Behandlung der Patient\*innen von großer Bedeutung. Obwohl Fortschritte in Echokardiographie, Magnetresonanztomographie (MRT) und DPD-Szintigraphie die Diagnosestellung der kardialen Amyloidose vereinfacht haben, wird die Diagnose dennoch meist verzögert gestellt. Bei der Charakterisierung der ATTRwt konzentrierten wir uns auf die Herausforderungen, welche die ATTRwt-Amyloidose im Kontext der nicht-kardialen Manifestationen mit sich bringt. Die vorwiegend untersuchte neurologische Manifestation ist bisher mehrheitlich auf das Karpaltunnelsyndrom beschränkt gewesen (20, 57). Sowohl die Prävalenz, Manifestation und Ausprägung einer PNP sind bis heute unzureichend für die ATTRwt-Amyloidose untersucht. Diese Lücke soll nachfolgend dargestellte Studie adressieren.

### **1.3 Diagnostik der ATTRwt**

Zu Beginn der Diagnosesicherung einer ATTRwt steht zunächst der klinische und/oder bildmorphologische Verdacht auf eine kardiale Amyloidose, welcher bildmorphologisch mittels kardialer Magnetresonanztomographie (MRT) oder transthorakaler

Echokardiografie (TTE) gestellt wird. Ein typischer Befund der TTE ist das sogenannte Apical Sparing, welches als typisches echokardiographisches Zeichen (66% Sensitivität und 59% Spezifität) (58) für eine infiltrative kardiale Amyloidose (55, 58, 59) gilt. Zudem wurden zusätzlich nicht-invasive Methoden entwickelt, welche die Diagnostik besonders dann unterstützen, wenn eine histologische Sicherung nicht möglich ist oder man das Risiko für Komplikationen wie bspw. eine Myokardperforation oder Herztamponade (1), bei besonders gefährdeten Patient\*innen, umgehen möchte (9). Die <sup>99m</sup>Tc-DPD-Szintigraphie ermöglicht mittels Traceranreicherung eine indirekte Visualisierung der Amyloidinfiltration. Anhand des Bildes wird eine Stratifizierung mittels Perugini-Score durchgeführt, welche durch Enrica Perugini und Kolleg\*innen entwickelt wurde (60). Diese nicht-invasive Diagnose beruht auf einem positiven Szintigraphiebefund, welcher ab einem Perugini-Grad  $\geq 2$  definiert ist (55). Bei positiver Szintigraphie ist die genetische Testung empfohlen, um ausschließen zu können, dass es sich um eine hereditäre Genese der ATTR handelt. Zeigt sich in der genetischen Testung kein Nachweis einer Mutation, kann die Diagnose der ATTRwt-Amyloidose gestellt werden (1). Weitere Untersuchungen sind der Ausschluss freier Leichtketten im Serum und Urin. Eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der ATTRwt-Amyloidose ist die AL-Amyloidose, welche sich bei bis zu 50-70% der Patient\*innen mit einer kardialen Manifestation zeigt (55, 61). Beachtet werden muss jedoch, dass der Nachweis einer Paraproteinämie nicht beweisend für eine AL-Amyloidose ist. In bis zu 40% der Fälle treten die ATTR-Amyloidose und eine monoklonale Gammopathie koinzidentuell auf (62). Weiterhin sollte frühzeitig eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT, bspw. mit <sup>99m</sup>Tc-Phosphat-Szintigraphie), ab bestehendem Verdacht auf eine ATTR, zur weiteren Abklärung der Herzbeteiligung angeschlossen werden (63). Besonders hierbei ist, dass die kardiale Amyloidose die einzige Form der systemischen Amyloidosen ist, welche nicht-invasiv diagnostiziert werden kann. Die kardiale Amyloidose ist somit auch szintigraphisch mit hoher Sicherheit diagnostizierbar (Sensitivität >99% und Spezifität ca. 87%) (1). Aktuell gilt jedoch, aufgrund der hohen Aussagekraft einer endomyokardialen Biopsie (EBM), dass diese weiterhin als Sicherung der Verdachtsdiagnose einer kardialen Amyloidose empfohlen ist, sofern die biopsische Sicherung für den/die Patienten/-in zumutbar ist (63).

## 1.4 Therapie der ATTRwt und ATTRv

Bis vor einigen Jahren gab es, neben symptomatischen Therapieansätzen, lediglich die seit 1990 durchgeführte Lebertransplantation (13). Da die Leber Hauptsyntheseort des TTR ist wurde, durch die Transplantation einer Spenderleber, die Bildung inhibiert.

Ebenso gelangt nach der Transplantation auch kein TTR mehr ins Blut und kann dort zirkulieren, sodass es nicht zu neuen Akkumulationen und folglich Ablagerungen mehr kommen kann (64). Dies führt ebenso zu einer Verhinderung des Fortschreitens bereits bestehender kardiologischer oder neurologischer Manifestationen, welche prognosebestimmend sind. In Studien konnte jedoch nicht konsistent gezeigt werden, dass die Lebertransplantation das Überleben von Patient\*innen mit ATTRv verbessert (65, 66). Inzwischen wurden Lebertransplantationen zunehmend durch sicherere und erfolgreichere Ansätze aus dem therapeutischen Kontext verdrängt.

Aufgrund des zunehmenden Verständnisses über Manifestationen und Pathophysiologie der ATTR, konnten in den letzten Jahren wirkungsvolle medikamentöse Therapien entwickelt werden. Die entwickelten Medikamente zielen auf verschiedene Schritte in der Pathogenese der kardialen Amyloidose ab. Grundsätzlich werden dabei drei Hauptangriffspunkte unterschieden. Dazu gehören sowohl die TTR-Synthese als auch die Dissoziation der TTR-Tetramere in instabile Monomere. Ein dritter Angriffspunkt ist die Degradation bereits bestehende Amyloidfibrillen über monoklonale Antikörper (2). Das Funktionsprinzip der Degradation ist, dass hierbei zirkulierende Makrophagen dazu aktiviert werden sollen Amyloidfibrillen abzubauen und somit zu beseitigen. Diese Wirkstoffe konnten jedoch bisher nicht den erwünschten Effekt in Studien erzielen, sodass diese aktuell noch nicht zugelassen sind (2).

Die Progression der Neuropathie kann, wie sich in der Apollo-Studie (Patisiran) zeigte, nahezu gestoppt werden. Es ist davon auszugehen, dass der Krankheitsverlauf durch möglichst frühzeitige Therapie positiv beeinflusst wird. Seit 2011 der Tetramer-Stabilisator Tafamidis (Vyndaqel®) zur medikamentösen Therapie der TTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie zugelassen (ATTRwt, ATTRv) (41). Seit 2018 stehen zudem zwei weitere Medikamente für die Therapie der ATTRv zur Verfügung. Diese sind TTR-mRNA-interferierende (RNAi)Therapeutika (Patisiran (Onpattro®), Inotersen (Tegsedi®)) (40, 67). Grundsätzlich wirken die eingesetzten Medikamente an zwei Stellen der Entstehung von unlöslichen Amyloidfibrillen, welche sich im Verlauf der Erkrankung in unterschiedlichen Geweben des Körpers ablagern und Symptome verursachen. Die TTR-Silencer wirken bereits auf die hepatische Synthese von Transthyretin durch

mRNA-Interferenz hemmend ein. Bei diesen Therapien wird die TTR-Synthese durch Gene-Silencing unterdrückt. Patisiran bindet, nach intravenöser Applikation (68), an die mRNA von mutiertem TTR. Dadurch wird der RNA-induced Silencing Complex gebildet, der dazu führt, dass die mRNA degradiert wird (69, 70). Ähnliche Effekte wie Patisiran weist der Antisense-Oligonukleotidinhibitor Inotersen auf, welcher subkutan verabreicht wird (42). Zum anderen wirken Tafamidis (41), Diflunisal (71) und AG10 (2, 72, 73) stabilisierend auf die Tetramere, wodurch diese auf einen entscheidenden Schritt in der Pathogenese der ATTR einwirken (2).

Der Tetramer-Stabilisator Tafamidis, welcher für die Therapie der ATTRwt und der ATTRv zugelassen ist, verhindert über Bindung an Thyroxin-Bindungsstellen die Dissoziation von Tetrameren in instabile Monomere (41). Da vor allem die destabilisierten Monomere zur Ablagerung neigen, kommt es folglich zur Verlangsamung des Voranschreitens der peripheren, neurologischen Beeinträchtigungen (41). Grundsätzlich unterscheidet man zwischen der primär neuropathischen und der primär kardialen Manifestation der ATTR. Zu beachten ist jedoch, dass es auch viele Schnittstellen und Überlappungen in der Symptompräsentation gibt. Während sich die Zulassung von Tafamidis initial auf die neuropathische Form (ATTR-PN) beschränkte und dort gute durch die Tetramer-Stabilisierung Ergebnisse zeigte, gab es zu Beginn noch keine zugelassene Therapie für die progressive, kardiale ATTR (ATTR-CM). Basierend darauf konnte durch anschließende Studien gezeigt werden, dass Tafamidis nicht nur das Fortschreiten der neuropathischen, sondern auch der kardialen Manifestation verlangsamt. Es konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und eine Reduktion kardiovaskulär-assoziierter Krankenhausaufenthalte gezeigt werden (41). Somit konnte das Zulassungsspektrum von Tafamidis von der neuropathischen auf die lebensbedrohliche kardiomyopathische Manifestation der ATTR erweitert werden.

Während bei der ATTRv-Amyloidose, wie eingangs beschrieben mehrere Pharmakotherapien zur Verfügung stehen, konnte für die ATTRwt-Amyloidose lediglich für Tafamidis eine Wirksamkeit nachgewiesen werden. Somit ist Tafamidis bisher das einzige Pharmakotherapeutikum für die Behandlung der ATTRwt-Amyloidose (41, 55). Nach aktuellen Studien liegt das mediane Überleben ohne Therapie bei ca. 3,5 Jahren (20). Durch therapeutische Interventionen konnte die Gesamtmortalität um ca. 30% gesenkt werden (41).



## 1.5 Ziele der Studie

Je nach zugrundeliegendem Genotyp der ATTRv kommt es zu kardialen, neurologischen oder gemischten Phänotypen der Erkrankung. Im Kontrast dazu wurde die ATTRwt-Amyloidose bisher hauptsächlich als Ursache der restriktiven Kardiomyopathie mit HFpEF und ventrikulärer Hypertrophie untersucht.

Für die kardiale Diagnostik sind bereits klinische Parameter wie die Echokardiografie, kardiale MRT und das EKG etabliert. Da aber nur durch frühe Diagnostik, besonders bei leichteren Formen und Wildtypformen eine frühe Therapie möglich ist, muss die neurologische Diagnosestellung verbessert werden. Die Progression der Neuropathie kann, wie sich in der Apollo-Studie (Patisiran) (31) zeigte, gestoppt werden.

Über den Verlauf der neurologischen Symptome bei ATTRwt-Amyloidose ist bisher wenig bekannt und vor dem Hintergrund der starken Mobilitätseinschränkung bei der hereditären ATTRv spielt die Charakterisierung der neurologischen Beteiligung bei ATTRwt eine zentrale Rolle. Sowohl der neurologische Phänotyp als auch die systemische Manifestation wurden bei der ATTRwt bisher noch nicht ausreichend systematisch untersucht.

Ziele unserer Studie sind somit, sowohl die neurologische Charakterisierung als auch den systemischen Charakter der ATTRwt zu untersuchen.

### Ziele dieser Studie sind:

- 1) Gibt es bei ATTRwt-Amyloidose eine neurologische Beteiligung?
- 2) Wie ist der klinisch neurologische Phänotyp in Patient\*innen mit ATTRwt charakterisiert?
- 3) Durch welche Untersuchungsverfahren lässt sich diese Form der Erkrankung klinisch am besten erfassen?
- 4) Welche Unterschiede in der klinisch-neurologischen Präsentation finden sich zwischen Patient\*innen mit ATTRwt im Vergleich zu ATTRv?

## **2. Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Wir führten eine prospektive, klinisch-kontrollierte Studie durch. Eingeschlossen wurden Patient\*innen mit kürzlich diagnostizierter ATTRwt-Amyloidose, welche im ACCB behandelt wurden.

Die Diagnose der ATTRwt wurde entweder durch die definierten nicht-invasiven Kriterien von Gillmore et al. (1), den Ausschluss einer Paraproteinämie in Urin- und/oder Blut und/oder durch eine zusätzlich durchgeführte Myokardbiopsie gestellt. Des Weiteren musste ein negativer genetischer Test, zum Ausschluss einer ATTRv-Amyloidose, vorliegen. Weitere Einschlusskriterien waren Volljährigkeit (>18 Jahre) und das schriftlich erklärte Einverständnis der Patient\*innen. Das Vorliegen einer AL-Amyloidose wurde mittels Immunfixationselektrophorese (aus dem Serum und Urin) und dem fehlenden Nachweis von freien Kappa- oder Lambda-Leichtketten im Serum ausgeschlossen. Unmittelbar nach Diagnosestellung und Studieneinschluss folgte die weitere vorab definierte Diagnostik.

### **2.2 Anamnesebefunde und Laborbefunde**

Um ein Vorliegen der entsprechenden Einschlusskriterien vor Studieneinschluss zu überprüfen und mögliche Ausschlusskriterien zu erfassen, wurde bei allen Patient\*innen eine ausführliche Anamnese erhoben. Neben bereits aufgeführten Kriterien wie der histomorphologischen und/oder nuklearmedizinischen Sicherung der Erkrankung wurden eine Reihe weiterer Laborwerte erfasst, welche Hinweise auf das Vorliegen einer fortgeschrittenen Erkrankung und eine Beteiligung weiterer Funktionssysteme liefern können. Die erfassten Laborparameter sind in Tabelle 3 aufgeführt.

### **2.3 Ethikvotum**

Diese Studie wurde der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin vorgelegt und ein Ethikvotum eingeholt (Votum EA1/188/19). Die Datenschutzbestimmungen und Anforderungen der Charité an die Gute Wissenschaftliche Praxis wurden eingehalten. Die Studie wurde unter Einhaltung der ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung nach der Deklaration von

Helsinki zu durchgeführt. Alle eingeschlossenen Patient\*innen wurden sowohl in einem Eingangsgespräch als auch schriftlich über die Studie informiert und erhielten zusätzlich die Aushändigung der schriftlichen Aufklärung über Studienziele, den Studienablauf und Ansprechpartner\*innen für etwaige Rückfragen. Es wurden nur Patient\*innen in die Studie eingeschlossen, die alle definierten Einschlusskriterien erfüllten. Ebenso wurde ihre schriftliche Zustimmung mittels Unterschrift bestätigt. Für den weiteren Verlauf der Studie wurden alle erhobenen Patient\*innendaten digitalisiert und anonymisiert weiterverarbeitet.

## **2.4 Durchführung der Studie**

Es erfolgte eine prospektive Rekrutierung Patient\*innen, welche die definierten Einschlusskriterien erfüllten, mit Fokus auf die neurologische Symptomatik und Diagnostik von Patient\*innen mit einer ATTRwt. Alle Patient\*innen willigten in die Durchführung einer neurologischen Untersuchung ein, durch die auch der NIS erhoben werden konnte. Für die weitere kardiologische Beurteilung der Patient\*innen wurde eine Echokardiographie durchgeführt, sowie das NYHA (New York Heart Association)-Stadium erfasst. Ebenso wurden für die neurologische Befunderhebung eine Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), die Elektromyographie (EMG), die Elektroneurographie (ENG) und die Messung der Somatosensorisch-Evozierten-Potentiale (SSEP) durchgeführt. Weiterhin wurden die Befunde der <sup>99m</sup>Tc-DPD-Szintigraphie nach Perugini et al. graduiert (74). Alle Untersuchungen, die Auswertung und Beantwortung der Fragebögen wurden systematisch, in Form einer Checkliste, erfasst.

### Checkliste für die Untersuchung der Patient\*innen:

- Patient-Reported Outcomes:
  - Norfolk QOL
  - COMPASS
- Klinische Untersuchung
- NIS-Skala
- mBMI (Gewicht, Körpergröße, Albumin im Serum)
- Elektrophysiologie
- NYHA-Stadium

- Blutabnahme (Kleines Blutbild (BB), Vitamin B12, HbA1c, Troponin, NTproBNP, CK, Albumin), Immunelektrophorese
- Transthorakale Echokardiographie (TTE)
- Szintigraphie
- Head-up tilt-test (HUT)

## **2.5 Anamnesegespräch**

Bei allen Patient\*innen wurde im Rahmen der Erstvorstellung im ACCB eine ausführliche Anamnese erhoben. Diese Anamnese wurde während der Erstvorstellung und Untersuchung der Patient\*innen, zusammen mit einer auf das Fachgebiet der Neurologie erfahrenen Person im ärztlichen Dienst, durchgeführt. Parallel wurden etwaige Vorbefunde erfasst. Retrospektive Daten wurden in der Datenerhebung nur berücksichtigt, sofern sie im Zusammenhang des Diagnosealgorithmus nach Gillmore et al. (1) standen. Im Rahmen der Anamnese wurden neuropathische Symptome (bspw. Hypästhesie, Parästhesie, Thermanästhesie, Schmerzen), die auf das Vorliegen einer PNP oder eines CTS hinweisen können, erfragt. Zudem wurden mögliche bereits durchgeführte frühere Operationen, Unfälle mit traumatischen Nervenschädigungen, Schadstoffexpositionen, das Vorliegen weiterer Begleiterkrankungen und eine Medikamentenanamnese erhoben. Durch die vegetative Anamnese wurden Symptome wie Inkontinenz (Stuhl-, Urininkontinenz), erektile Dysfunktionen und Diarrhoe als Zeichen einer autonomen Funktionsstörung evaluiert. Eine retinale Beteiligung, die sich durch Sehstörungen äußert oder das Vorliegen einer allgemeinen Leistungsabnahme wurde ebenfalls erfragt. Eine Leistungsabnahme, als Hinweis auf eine kardiale Insuffizienz, wurde mit Hilfe der NYHA (New York Heart Association)-Klassifikation objektiviert. Alle bereits in der Anamnese erhobenen Symptome wurden im weiteren Verlauf mittels ausgewählter Fragebögen (COMPASS-31, Norfolk-Quality-of-Life (QoL)) bei allen Patient\*innen, unabhängig von der bereits bestehenden Symptomatik, weiter spezifiziert.

## **2.6 Neurologische Untersuchung**

Die Untersuchung der Patient\*innen beinhaltete eine allgemeine körperliche Untersuchung mit Schwerpunktsetzung auf neurologischen Symptomen.

Im Rahmen der Erstvorstellung wurde bei allen eingeschlossenen Patient\*innen eine standardisierte neurologische Untersuchung durchgeführt. Bei allen Patient\*innen wurde der Hirnnervenstatus orientierend untersucht. Zudem wurden die Patient\*innen auf das Vorliegen einer Polyneuropathie untersucht. Für die Evaluation der Neuropathie wurden der Neuropathy Impairment Score (NIS) genutzt (31, 75). Der NIS wird durch die Auswertung des neurologischen Untersuchungsbefundes erhoben und erfasst den Schweregrad der neurologischen Beteiligung. Er setzt sich aus der standardisierten klinischen Bewertung von Beeinträchtigungen wie Muskelschwäche, Reflexabschwächung und Sensibilitätsstörungen an definierten Muskelgruppen und Bereichen des Körpers zusammen. Die Untersuchung wird für beide Körperhälften durchgeführt und es werden insgesamt 24 Muskelgruppen untersucht. Für die Bewertung der Unterdomänen werden Punkte für die Kraft, Reflexe und Sensibilität vergeben. Die Muskelschwäche wird mit Werten von 0 bis 4 angegeben (0: volle Kraft; 1: 25% Kraftminderung; 2: 50% Kraftminderung; 3: 75% Kraftminderung; 3,25: Bewegung gegen die Schwerkraft; 3,50: Bewegung unter Aufhebung der Schwerkraft; 3,75: Muskelzuckungen, jedoch ohne Bewegungseffekt; 4: Paralyse). Die Reflexe werden mit Werten von 0 bis 2 graduiert (0: normale, 1: abgeschwächte Reflexantwort, 2: fehlende Reflexantwort). Das gleiche gilt für die Beurteilung der Sensibilität (0: normal, 1: abgeschwächt, 2: fehlende Sensibilität) (76).

Im NIS können Werte von 0 bis 244 erreicht werden. Mit höheren Werten geht eine stärkere klinische Beeinträchtigung einher. Inzwischen existieren darüber hinaus viele Weiterentwicklungen des ursprünglichen NIS, um immer gezielter die Ausprägungsgrade der Neuropathie an definierten Körperregionen zu untersuchen (z.B. modifizierter Neuropathy Impairment Score (mNIS+7)) (76). Der NIS ist ein häufig genutzter Standardtest in der Schweregradeinschätzung und als Verlaufsparemeter in der Therapie von Polyneuropathien, welcher bereits in einigen Arzneimittelzulassungsstudien der ATTRv zur Anwendung kam (beispielsweise Patisiran (APOLLO) und Inotersen (Neuro-TTR)) (40, 67, 77).

Eine klinische Neuropathie wurde definiert ab einem Wert von  $\geq 4$  Punkten.

Das Vorliegen eines CTS in Patient\*innen wurde definiert über die medizinische Vorgeschichte der Patient\*innen (z.B. Spaltung des Retinaculum flexorum (Lig. carpi transversum)) und/oder über den Nachweis mittels Elektrophysiologie.

Für die Einschätzung der Beeinträchtigung durch die Polyneuropathie wurden der Polyneuropathy Disability (PND)-Score und der vergleichbare Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP)-Score genutzt. Durch den PND-Score wird die Gehfähigkeit von 0 bis 4 klassifiziert. Eine hohe Beeinträchtigung geht mit einem hohen Wert einher (Stadium 0: asymptomatische PNP, 1-2: moderate PNP, 4: bettlägerig /rollstuhlpflichtig). Der FAP-Score bewertet über die Klassifizierung der Gehfähigkeit ebenfalls die Beeinträchtigung der Patient\*innen durch die PNP und teilt diese in 3 Stadien von 0 bis 3 ein (0: asymptomatische PNP, 1: keine Mobilitätseinschränkung, milde Beschwerden, 2: Patient\*in benötigt eine oder zwei Gehhilfen, 3: bettlägerig/rollstuhlpflichtig) (78-80).

## **2.7 Fragebögen**

Zur Beurteilung einer autonomen Funktionsstörung und der Lebensqualität wurden der COMPASS-31 bzw. der Norfolk Health-Related Quality Of Life Fragebogen eingesetzt. Inhalte und Aufbau der Fragebögen werden im Folgenden zusammenfassend beschrieben.

### **2.7.1 COMPASS-31**

Der Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS-31) dient der Erfassung autonomer Dysfunktion (81). Von ursprünglich 85 Punkten wurde er vereinfacht und auf 31 Punkte verkürzt. Der Fragebogen ist in sechs verschiedene Abschnitte, welche anhand der Funktionen des autonomen Nervensystems orientiert sind, gegliedert. Diese Unterabschnitte sind zusammengesetzt aus: Orthostase (40 Punkte), Vasomotorik (5 Punkte), Sekretomotorik (15 Punkte), Störungen des Gastrointestinaltraktes (25 Punkte), Harnblasendysfunktion (10 Punkte) und Pupillomotorik (5 Punkte). Es werden das Vorhandensein, die Häufigkeit und der Schweregrad der autonomen Dysfunktion über den Zeitraum der letzten 12 Monate erfasst. Jede Frage hat einen spezifischen Gewichtungsfaktor. Die einzelnen Domänen werden addiert, sodass eine maximale Punktzahl von 100 Punkten erreicht werden kann (0: keine Beschwerden, 100: maximale Beschwerden) (82). Die Fragendomänen fließen über unterschiedliche Antwortmöglichkeiten in den Gesamtscore ein. Der COMPASS-31 ist ein gut evaluierter Score für die standardisierte Erhebung autonomer

Dysfunktionen in ATTR-Patient\*innen. Er wurde bereits in unterschiedlichen Studien wie Patisiran-Trials genutzt (83).

Zur Ergänzung der Untersuchung auf das Vorliegen auf eine autonome Mitbeteiligung wurde zusätzlich der modifizierte Body-Maß-Index (mBMI) erhoben. Die Berechnung dieses Index ergibt sich aus der Formel für den BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) multipliziert mit dem Serum-Albumin-Wert (g/L) (31). Der mBMI wurde bereits in Zulassungsstudien wie bspw. von Patisiran genutzt (31). Allgemein gilt, je niedriger der Wert des mBMI ist, desto schlechter ist der nutritive Status.

### **2.7.2 Norfolk Health-related quality of life (Norfolk QOL-DN)**

Der Norfolk ist ein zweiteiliger Fragebogen und gliedert sich in fünf Unterkategorien. Er erfasst die subjektiv wahrgenommenen Beschwerden der individuellen Symptome einer peripheren, autonomen oder gemischten Neuropathie. Die Gesamtpunktzahl der 35 Fragen, welche bei maximaler Beeinträchtigung erreicht werden kann beträgt 136 Punkte und bei minimaler Beeinträchtigung -4 Punkte. Der Norfolk wird genutzt, um die Lebensqualität von Patient\*innen mit einer Polyneuropathie zu beurteilen. Die fünf Kategorien setzen sich aus Fragen nach den körperlichen Funktionen in Bezug auf die großen und kleinen Nervenfasern, der Beteiligung des autonomen Nervensystems, der neuropathischen Symptomatik und dem Vorliegen von Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens zusammen (84). Die Funktion des autonomen Nervensystems wird gemäß der Antwort der Patient\*innen mittels einer Fünf-Punkte-Skala beginnend von „immer“ bis „nie“ klassifiziert. Der Norfolk ist ein Test, welcher bereits in einigen vorherigen Studien zur Untersuchung der TTR-Amyloidose wie in Trials zu Inotersen, Patisiran und Tafamidis eingesetzt. Hohe Werte sind ein Indikator für eine schlechtere Lebensqualität als niedrige Werte (85). Der Norfolk-QoL-DN wurde ebenso bereits bei Patient\*innen mit ATTRv zur Symptomevaluation genutzt (84). Ursprünglich wurde der Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QOL-DN) entwickelt, um die subjektive Wahrnehmung von Beschwerden bei durch Diabetes mellitus verursachten Nervenschädigungen zu objektivieren, bevor er auch bei anderen Erkrankungen mit neuropathischer Beteiligung angewandt wurde (84).

## **2.8 Elektrophysiologie**

Neben einer klinisch-neurologischen Untersuchung wurden alle Patient\*innen elektrophysiologisch untersucht. Es wurde bei allen Patient\*innen eine Elektroneurographie (ENG) durchgeführt, bei der die motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten (NLG), Amplituden der sensiblen Aktionspotenziale (SNAP) und motorischen Potenziale (CMAP; Compound muscle action potencial), und die F-Wellen-Latenz erhoben wurden. Durchgeführt wurde die Elektrophysiologie an den Nervi tibialis, peroneus, suralis, ulnaris und medianus. Sofern die ENG auffällig war oder sich klinisch und/oder anamnestisch Hinweise auf eine Polyneuropathie ergaben, wurde zusätzlich in einem Teil der Patient\*innen auch eine Elektromyographie (EMG) durchgeführt. Bei der Elektromyographie werden elektrische Signale aus den Muskeln über eine Nadelelektrode abgeleitet. Diese Untersuchungen erfolgten nach einem in der Klinik für Neurologie etablierten Standardprotokoll und durch erfahrene Untersucher. Die Diagnose einer distalen Affektion des N. medianus im Sinne eines Karpaltunnelsyndroms (CTS) wurde entweder durch die Elektrophysiologie (Verlängerung der distal motorischen Latenz und/oder Verlangsamung der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit), durch die Anamnese und/oder bereits durchgeführte Operationen des CTS.

## **2.9 Laborparameter**

Zu Beginn der Studie erfolgte eine Blutabnahme. Wenn eine Blutabnahme nicht zu Beginn der Studie erfolgen konnte oder Patient\*innen bereits im ACCB bekannt waren, wurden für eine Komplettierung ggf. fehlende Parameter aus Vorbefunden in der Patient\*innenakte ergänzt.

Bei allen Patient\*innen unserer Kohorte wurden folgende Parameter untersucht: N-terminales pro BNP (NTproBNP), Troponin T, Vitamin B12, glykiertes Hämoglobin (HbA1c), Kreatinin, Kreatinkinase (CK), Albumin und freie Leichtketten von Immunglobulinen (Kappa, Lambda). Zudem wurde der Serum-Albumin-Kreatinin-Quotient berechnet. Mittels Bestimmung der Immunglobuline, Immunfixation sowie der Kappa- und Lambda-Leichtketten aus Serum und Urin wurden die Studienteilnehmer\*innen auf das Vorliegen einer Paraproteinämie untersucht. Die Urinproben wurden auch auf das Bestehen einer Proteinurie und freien Leichtketten untersucht.



## **2.10 Kardiologische Untersuchung**

Die kardiologische Untersuchung der Patient\*innen bestand aus einer transthorakalen Echokardiographie (TTE) mit zusätzlicher Untersuchung des Globalen Longitudinalen Strains (GLS). Außerdem wurde ein Elektrokardiogramm (EKG) durchgeführt zur Untersuchung von Reizleitungsstörungen (z.B. Vorhofflimmern (VHF)). Die Analyse des linksventrikulären Strains ist ein Parameter, welcher durch seine Sensitivität dazu geeignet ist, eine linksventrikuläre Dysfunktion bei Patient\*innen mit ATTR-Amyloidose zu quantifizieren (49, 86, 87). Die Parameter der Echokardiographie wurden von erfahrenen Untersuchern mittels Vivid E95 (GE Vingmed, Horton, Norway) und einem M5Sc Schallkopf durchgeführt (87). Die Untersuchung erfolgte in Anlehnung an die aktuell gültigen Empfehlungen der American Society of Echocardiography (87, 88).

## **2.11 Myokardbiopsie**

Wenn mittels nicht invasiver Diagnostik allein die Diagnose nicht gestellt werden konnte, wurde eine kardiale Biopsie aus dem linken Ventrikelmyokard durchgeführt. Alle Biopsien basierten auf einem standardisierten, klinischen Protokoll. Zudem wurden die gewonnenen Gewebeproben des Myokards mittels Kongorot gefärbt. Kongorot ist der am häufigsten genutzte Fluoreszenzfarbstoff in der Immunhistochemie zur Detektion einer Amyloidose aus Gewebeproben. Die Färbung beruht auf dem Prinzip, dass die Beta-Faltblatt-Struktur der Amyloidablagerungen durch Kongorot-Färbung zu einer grünen (sog. apfelgrüne Doppelbrechung) Doppelbrechung in der Polarisationsmikroskopie führt (89). Die Färbung der Amyloidfibrillen ist hochspezifisch und gilt als Goldstandard, welcher seit langer Zeit für den Nachweis von Amyloidablagerungen implementiert ist (89, 90). Im Anschluss erfolgt eine Typisierung des nachgewiesenen Vorläuferproteins mittels Immunhistochemie. Durch Kongorot-Färbung, Immunhistochemie und den Nachweis des Serum Amyloid P-Component (SAP) gelingt außerdem die Unterscheidung zwischen „Nicht-Amyloid“ Fibrillen und Amyloid (91). Die Myokardbiopsie eignet sich besonders in unklaren Fällen als zusätzliche Untersuchung für den Nachweis einer Amyloidose.

## **2.12 DPD-Szintigraphie**

Zu den weiteren Bestandteilen in der Diagnosestellung der ATTRwt gehört die bildmorphologische Darstellung kardialer Amyloidablagerungen mittels [<sup>99m</sup>Tc]Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (DPD)-Szintigraphie und Single-photon-emission-tomography/Computer-tomography (SPECT/CT), welches ein wesentlicher Bestandteil des nicht-invasiven Diagnosealgorithmus nach Gillmore et al. ist (1). Darüber hinaus konnte bereits in vorherigen Studien gezeigt werden, dass durch die DPD-Szintigraphie auch Ablagerungen im Skelettmuskel und Weichteilgewebe dargestellt werden können (92-94). Für unsere Kohorte wurden zwei SPECT/CT-Kameras in der Untersuchung genutzt. Es wurde die planare Ganzkörper-Bildgebung entweder mittels NaI Kamera und einem Niedrigenergie-Hochauflösungskollimator (GE Discovery 670 DR Pro) oder mittels Cadmium-Zink-Tellurid (CZT)-basierter Gammakamera (GE Discovery 670 CZT) und einem verstärkenden Weitwinkel-Hochauflösungskollimator (WEHR45) durchgeführt (87). Es wurden bei allen Patient\*innen jeweils zwei Bilder nach einem standardisierten Protokoll aufgenommen und ausgewertet (95). Die erste Aufnahme erfolgte 1 Stunde nach intravenöser (i.v.) Verabreichung von 13,5 mCi ((<sup>99m</sup>Tc)Tc-DPD). Die zweite Aufnahme erfolgte anschließend 3 Stunden nach Kontrastmittelinjektion. Die Klassifikation der Aufnahmen in 3 Stadien erfolgte durch erfahrene Nuklearmediziner\*innen, gemäß der empfohlenen Bewertungsstandards (60). Zur Klassifizierung wurde die szintigraphischen Aufnahmen genutzt, welche 3 Stunden nach Kontrastmittelinjektion aufgenommen wurden. Je nach Tracer-Anreicherung wird eine visuelle Einteilung in 3 Stadien vorgenommen (Stadium 0: keine kardiale Anreicherung und eine physiologische skelettale Anreicherung, Stadium 1: leichte Anreicherung und weniger Tracer-Anreicherung als die Knochen, Stadium 2: moderate Anreicherung, welche ähnlich zum Knochensignal ist und ein Stadium 3: starke Anreicherung mit schwachen oder fehlendem Knochensignal) (60). Diese Untersuchung folgte dem Konsens der Bildgebung bei kardialer Amyloidose (95). Der adaptierte Diagnosealgorithmus zur Diagnostik der ATTRwt ist in Abb. 1 aufgeführt.

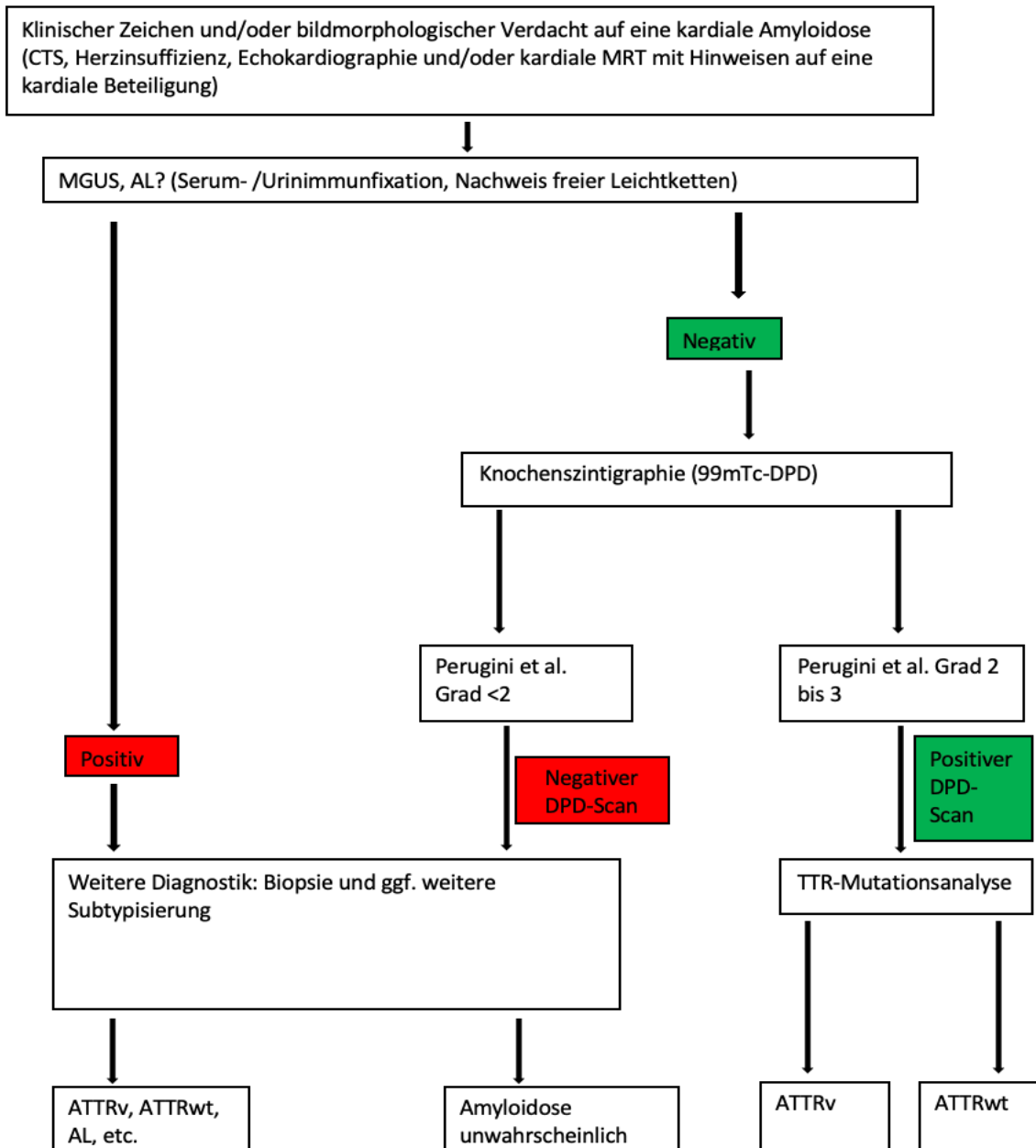


Abb. 1: Adaptierter Diagnosealgorithmus nach Gillmore et al. (1)

### 2.13 Kipptischversuch

Um eine orthostatische Dysfunktion gegenüber einer kardial bedingten orthostatischen Dysfunktion abgrenzen zu können, wurde eine Teilpopulation der Patient\*innen mit orthostatischer Dysfunktion mittels Kipptischversuch evaluiert.

Der Kipptischversuch ist ein Test, welcher in der kardialen Diagnostik genutzt wird, um vasovagale Synkopen und eine autonome Dysfunktion in Patient\*innen zu untersuchen

(96). In dieser Studie wurde eine Subgruppe von acht Studienteilnehmer\*innen mittels Kipptischversuch (Head-up tilt test (HUTT)) untersucht. Die Untergruppe setzte sich aus Patient\*innen zusammen, die entweder einen hohen NIS und somit klinische Hinweise für eine PNP (NIS >5) oder einen niedrigen NIS (NIS <5) ohne klinische Manifestation einer PNP hatten. Ebenso setzte sich die Untergruppe der acht Patient\*innen aus Patient\*innen mit zusätzlich reduziertem Schlagvolumenindex (SVI) (<35 ml/m<sup>2</sup>) oder normalem SVI (>35 ml/m<sup>2</sup>) zusammen. Ein reduzierter SVI findet sich beispielweise in Patient\*innen mit einer Aortenklappenstenose, welche sich u.a. in einer orthostatischen Hypertension mit oder ohne Synkopen darstellen kann. Der erhöhte Wert im NIS gilt als Hinweis auf eine moderate bis schwere Neuropathie. Somit wurden diese beiden Parameter genutzt, um eine Differenzierung zwischen autonomer, neuropathischer orthostatischer Dysfunktion und kardialer orthostatischer Dysfunktion zu erzielen. Anhand des HUTT sollte folglich untersucht werden, ob die autonome Dysfunktion Zeichen der oft begleitenden Aortenklappenstenose oder möglicherweise Zeichen der autonomen Neuropathie ist. In dieser Studie wurde das „Italienische“-Protokoll modifiziert und die Durchführung erfolgte ohne eine medikamentöse Synkopenprovokation (97). Es existieren mehrere Protokolle zur Durchführung des HUTT, welche sich in Parametern, wie beispielsweise den zeitlichen Vorgaben für die Untersuchung, unterscheiden. Es existieren Protokolle, die eine Durchführung des Versuchs über 10-30 Minuten oder über eine Zeit von 45-60 Minuten nutzten. Ebenso nutzen einige Protokolle neben der orthostatischen Provokation einer Synkope auch eine medikamentöse Provokation (bspw. durch Nitroglycerin sublingual) (98, 99). Eine klare Empfehlung für die Durchführung existiert nach aktueller Studienlage jedoch nicht. Für den Versuch wurden alle untersuchten Patient\*innen zunächst für 20 Minuten auf eine Liege in 0° Position (Rückenlage) hingelegt (die sog. „Stabilisierungsphase“). Nach diesen 20 Minuten wurde der Tisch in einem Winkel von 60-70° aufgerichtet (sog. „Provokationsphase“). Während des Tests wurden der Blutdruck (systolisch, diastolisch) und die Herzfrequenz zu zwei Zeitpunkten erhoben. Die erste Messung erfolgte zu Beginn, nachdem die Patient\*innen 5 Minuten in Rückenlage auf der Untersuchungs- liege lagen. Die zweite Messung im Anschluss an die „Provokationsphase“ nach 3 Minuten. Eine orthostatische Dysfunktion (Orthostatische Intoleranz, OI) und somit ein positiver HUTT ist definiert als systolischer Blutdruckabfall von mind. 20 mmHg und/oder ein Abfall des diastolischen Blutdrucks um mind. 10 mmHg. Ebenso, wenn es bei Patient\*innen nach der Aufrichtung innerhalb der 3

Minuten zu einer Synkope kommt (100). Diese Ergebnisse wären typisch für eine orthostatische Dysfunktion, welche sowohl kardial als auch neuropathisch bedingt sein kann. Als weitere Differenzierungsmöglichkeit über die Genese einer orthostatischen Dysfunktion lässt sich das Ausmaß des Blutdruckabfalls nutzen. Bei Patient\*innen mit neuropathisch bedingter autonomer Dysfunktion ist meist der Blutdruckabfall höher als bei kardialer Dysfunktion ( $>30$  mmHg). Dies kann in Zusammenschau weiterer Befunde als Hinweis für eine zugrundeliegende neuropathische Erkrankung dienen. Gleichzeitig wäre der kompensatorische Anstieg der Herzfrequenz gering ausgeprägt. Somit zeigt sich eine nicht ausreichende kompensatorische Gegenreaktion des Körpers, sodass die Perfusion des Gehirns unzureichend ist und Symptome wie Schwindel oder die Synkope resultieren können.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Einschlusskohorte**

Im Zeitraum von November 2019 bis September 2020 wurden 50 Patient\*innen mit ATTRwt-Amyloidose eingeschlossen. 92% der Studienteilnehmer\*innen waren Männer und 8% Frauen. Das Durchschnittsalter der Patient\*innen betrug 80.6 Jahre ( $SD\pm 5.0$  Jahre). Vom Beginn erster Symptome bis zur Stellung der Diagnose einer Wildtyp-Amyloidose lagen im Median 12 Monate (IQR 120 Monate).

Tabelle 1: Demografische Merkmale und klinische Parameter der Studienteilnehmer\*innen

<b>Demografische und klinische Parameter (N=50)</b>	
Alter	80.6 (SD±5.0)
Frauen	8% (n=4)
Männer	92% (n=46)
Alter bei Studieneinschluss	80.6 (SD±5.6)
Zeit zwischen Präsentation des CTS und Diagnosestellung der ATTRwt	143.1 (SD±74.1)
Alter bei Beginn der Erkrankung	79 (SD±2.0)
<b>NYHA-Klassifikation (n=46)</b>	
NYHA I	23.9% (n=11)
NYHA II	26.1% (n=12)
NYHA III	47.8% (n=22)
NYHA IV	2.2% (n=1)

NYHA: New York Heart Association

### 3.2 Ergebnisse der neurologischen Untersuchung

Die Auswertung der klinischen neurologischen Diagnostik erfasste bei 74% (n=37) das Vorliegen einer symptomatischen peripheren Polyneuropathie. Die Auswertung des NIS ergab, dass das Ausmaß der PNP bei den meisten Patient\*innen mild bis moderat war. Dies zeigte sich darin, dass die Ergebnisse des Scores von 0 bis 39 Punkten reichten. Durchschnittlich wurde ein Wert von 6 Punkten erreicht, welcher sich ebenfalls in der Auswertung der vergleichbaren FAP-Stadien wiederfand. Auch im FAP zeigte sich ein geringes Ausmaß von Beeinträchtigung durch die Polyneuropathie. In der FAP-Klassifikation wiesen ein FAP-I-Stadium 92% (n=46), ein FAP-II-Stadium 6% (n=3) und ein FAP-III-Stadium 2% (n=1) auf. Mit einem Anteil von 90% (n=45) wurde die Mehrheit der Patient\*innen in das PND-I-Stadium klassifiziert. Die in unserer Studienkohorte beobachtete Neuropathie präsentierte sich fast ausschließlich als längenabhängige, symmetrische und überwiegend sensible Polyneuropathie. Charakteristisch war darüber hinaus eine distale Pallhypästhesie und ein verminderter oder fehlender Achillessehnenreflex (ASR). Schwere weitere Symptome, wie Muskelatrophien oder

Paresen, die Hinweis auf eine ausgeprägte motorische Beteiligung wären, zeigten sich nicht bei den ATTRwt-Patient\*innen. Ausgenommen hiervon ist das Vorliegen einer Thenarmuskelatrophie, als Folge einer Kompression des Nervus medianus bei ausgeprägtem CTS. Eine Spinalkanalstenose konnte bei 11% (n=5) nachwiesen werden. Darüber hinaus wiesen alle Patient\*innen mit einer Spinalkanalstenose ein Karpaltunnelsyndrom, entweder anamnestisch oder in der elektrophysiologischen Untersuchung, auf. Die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung sind in Tabelle 2 aufgeführt.

### **3.3 Autonome Beteiligung**

Die Erfassung autonomer Parameter wurde mit Hilfe des COMPASS-31 Fragebogens durchgeführt. In der Gesamtauswertung ergab sich eine insgesamt milde autonome Mitbeteiligung in unserer Kohorte. Im Median erreichten die Patient\*innen einen Wert von 18.4 Punkten (IQR 32.9 Punkte). Für den COMPASS-31 Score sind bislang keine festen Cut-Off-Werte definiert. Aus der Zusammenschau bisheriger Studien, welche den COMPASS-31 Score nutzen, sind Werte von 30-32 Punkten diskutiert worden, um zwischen gesunden Proband\*innen und Proband\*innen mit autonomer Manifestation differenzieren zu können (81, 82, 101). Auffällig war, dass die höchsten Punktwerte in der Unterkategorie für Erfassung einer orthostatischen Intoleranz erfasst wurden (Median 8 Punkte, IQR 24 Punkte). Niedrige Punktwerte wurden hingegen in den Unterkategorien zur Erfassung der gastrointestinalen, pupillomotorischen, vasomotorischen und sekretomotorischen Beteiligung erzielt.

Die Ergebnisse aller Unterkategorien des COMPASS-31 sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Ergänzend zu der Untersuchung autonomer Manifestationen mittels COMPASS-31, wurde der mBMI ermittelt. Der durchschnittliche Wert des mBMI lag bei 1141.2 (SD±209.1) (n=27). Mittels mBMI konnte zum Zeitpunkt der Untersuchung, im Sinne einer Querschnittsstudie, reduzierter Ernährungsstatus erhoben werden, was passend zu den Ergebnissen in der Unterkategorie des COMPASS-31 Score war. Sowohl COMPASS-31 Score als auch der mBMI zeigen eine milde bis moderate autonome Beteiligung und keinen reduzierten Ernährungsstatus. Ein genereller Cut-off-Wert existiert nicht, jedoch wird diskutiert, dass bei Patient\*innen mit ATTRv-Amyloidose die Mortalität im Rahmen einer Lebertransplantation signifikant höher war, wenn der mBMI-Wert  $<700 \text{ kg g/kg m}^2$  betrug (102).

Zur Untersuchung der orthostatischen Intoleranz wurde eine Subgruppe bestehend aus 8 Patient\*innen (6 Patient\*innen NIS <5 Punkte; 2 Patient\*innen NIS >5 Punkte) zusätzlich im mittels HUTT untersucht. Die Untersuchung mittels HUTT, welcher als objektives Messinstrument zur Untersuchung von orthostatischen Intoleranzen gilt, konnte die Ergebnisse des COMPASS-31 Score, in der Unterkategorie der orthostatischen Intoleranz, nicht bestätigen. In keiner/keinem der Patient\*innen zeigte sich eine orthostatische Dysfunktion (Synkope, Blutdruckabfall systolisch > 20mmHg und/oder diastolisch > 10 mmHg).

### **3.4 Elektrophysiologische Untersuchung**

Bei 44 der elektrophysiologisch untersuchten Patient\*innen zeigte sich in der Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeit (NCS, nerve conduction studies) eine längenabhängige, sensible Polyneuropathie, welche mit 75% (n=35) hauptsächlich die unteren Extremitäten betrifft. Mit einem Anteil von 63% (n=22) wurde eine distal-symmetrische, axonale Polyneuropathie und mit einem Anteil von 37% (n=13) eine distal-symmetrisch gemischte Polyneuropathie nachgewiesen. Die minimal-invasive Nadelektromyographie wurde bei der Mehrzahl der Patient\*innen durchgeführt und zeigte bei weniger als einem Drittel eine pathologische Spontanaktivität (PSA, pathological spontaneous activity). Das bilaterale CTS war mit einem Anteil von 66% (n=21) deutlich häufiger als eine unilaterale Manifestation. Eine rein einseitige Manifestation des CTS lag bei 34% (n=11) der Studienteilnehmer\*innen vor. Somatosensorisch evozierte Potenziale (SSEP, somatosensory evoked potentials) des N. tibialis wurden bei 56% (n=28) und des N. medianus wurden bei 24% (n=12) durchgeführt, sofern die Messung des N. tibialis pathologische Befunde zeigte. Die Ergebnisse der elektrophysiologischen Diagnostik (NCS und SSEP) sind in Tabelle 2 aufgeführt.



Tabelle 2: Neurologische Parameter

<b>Ergebnisse der neurologischen Diagnostik</b>	
Neuropathy Impairment Score (NIS) (n=50)	6 (IQR 7)
Polyneuropathie (klinisch definiert) (n=50)	74% (n=37)
Polyneuropathie (Elektrophysiologie) (n=47)	75% (n=35)
Distal-symmetrische axonale Polyneuropathie (n=35)	63% (n=22)
Distal-symmetrisch gemischte Polyneuropathie (n=35)	37% (n=13)
<b>Mononeuropathie</b>	
Karpaltunnelsyndrom (CTS) (anamnestisch und /oder elektrophysiologisch erhoben) (n=50)	70% (n=35)
CTS (Elektrophysiologie) (n=32)	
Unilaterales CTS	34% (n=11)
Bilaterales CTS	66% (n=21)
Ulnarisneuropathie (UNE) (n=44)	9% (n=4)
Spianlkanalstenose (SCS) (N=44)	11% (n=5)
<b>Medianus SSEP (N=12)</b>	
Physiologische SSEP	8% (n=1)
Verlängerte spinale Latenz (N13)	17% (n=2)
Verlängerte zentrale Leitungszeit	67% (n=8)
Nicht differenzierbar	8% (n=1)
<b>Tibialis SSEP (N=28)</b>	
Physiologische SSEP	11% (n=3)
Verlängerte spinale Latenz (N13)	14% (n=4)
Verlängerte zentrale Leitungszeit	29% (n=8)
Nicht differenzierbar	46% (n=8)
<b>Elektromyografie (N=44)</b>	
Keine pathologische Spontanaktivität	79% (n=37)
Pathologische Spontanaktivität	21% (n=10)

### **COMPASS-31 (N=47)**

COMPASS-31 gesamt (0-100)	18.4 (IQR 32.9)
Orthostatische Intoleranz (0-40)	8 (IQR 24)
Vasomotorik (0-5)	0 (IQR 3)
Sekretomotorik (0-15)	2.1 (IQR 4.3)
Gastrointestinal (0-25)	4.4 (IQR 5.3)
Blase (0-10)	4.5 (IQR 5.3)
Pupillomotorik (0-5)	0 (IQR 0.6)

### **3.5 Laborbefunde**

Für die Identifikation von Risikofaktoren, welche für die Entstehung peripherer Neuropathien und für die Erfassung renaler und kardialer Biomarker verantwortlich sein können, wurden Blut- und Urintests durchgeführt. Darüber hinaus wurden durch die Labordiagnostik auch andere Krankheitsbilder, die eine Polyneuropathie verursachen können (z.B. IgM-MGUS) untersucht. Ein Vitamin-B12-Mangel ließ sich in unserer Kohorte nicht nachweisen. Ebenso war ein IgM-MGUS bei keiner/keinem der Patient\*innen mit MGUS (IgG-MGUS, IgA-MGUS) nachweisbar. Insgesamt wurde bei 10% (n=10) der Patient\*innen eine Monoklonale Gammopathie nachgewiesen. Die Diagnose eines Diabetes mellitus erfüllten 30% (n=15) der Patient\*innen. Bei 55.9% (n=34) der Patient\*innen aus der Kohorte zeigte sich eine milde Proteinurie (gemischte Proteinurie) und bei 5.9% (n=2) eine renale Beteiligung.

Bei Patient\*innen mit Nachweis einer Polyneuropathie und komorbidem Diabetes mellitus lagen die HbA1c-Werte im oberen Normalbereich ( $42.2 \pm 9.9$  mmol/molHb). Alle weiteren erhobenen Laborparameter sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Laborparameter

<b>Laborparameter (N=50)</b>	
Modifizierter BMI (mBMI) (n=27)	1141.2 (SD±209.1)
NTproBNP (pg/ml) (n=47)	3685.2 (SD±3350.8)
Troponin T (µg/l) (n=39)	59.9 (SD±42.3)
Proteinurie (n=34)	55.9% (n=34)
Kreatininkinase (U/l) (n=39)	107.0 (SD±54.8)
Kreatinin (mg/dl) (n=41)	1.3 (SD±0.44)
Albumin (g/dl) (n=42)	43.3 (SD±6.0)
Albumin-Kreatinin-Quotient (mg/g) (n=31)	108.1 (SD±180.2)
Mikroalbuminurie	2.9% (n=1)
Makroalbuminurie	5.9% (n=2)
MGUS	10% (n=5)
Non-IgM MGUS (IgG)	10% (n=5)
IgM MGUS	Kein/keine Patient*in
Diabetes mellitus (HbA1c ≥48 mmol/molHb) (n=50)	30% (n=15)
Insulintherapie	2% (n=1)
Vitamin B12-Mangel	2% (n=1)

MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

### 3.6 Kardiologische und szintigraphische Untersuchungsergebnisse

Die Ergebnisse der kardiologischen Untersuchungen ergaben bei nahezu der Hälfte der Patient\*innen eine Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III (47.8% (n=22)). Somit zeigten nahezu die Hälfte der Patient\*innen anamnestisch eine starke subjektive Einschränkung bereits unter leichter körperlicher Belastung. In der bei 90% (n=45) durchgeführten Echokardiographie konnten bei allen Patient\*innen Amyloid-typische Untersuchungsbefunde erhoben werden. Alle echokardiographisch untersuchten Patient\*innen wiesen eine Kardiomyopathie mit hypertrophiertem intraventrikulärem Septum (IVS) auf. Durchschnittlich betrug die Dicke des hypertrophen Septums 18.1 mm (n=37) (SD±3.0). Zusätzlich zeigten fast alle Patient\*innen (97.4%) eine

linksführende ventrikuläre Myokardhypertrophie. Eine diastolische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) nach geltender Klassifizierung der European Society of Cardiology (ESC) (103) lag bei 48% (n=22) der Patient\*innen vor. Eine Aortenklappenstenose lag bei 16% (n=7) der Patient\*innen vor. Gemäß der Graduierungsempfehlungen nach EAE/ASE (104) zeigte die Hälfte der Patient\*innen eine schwere und 50% (n=3) eine leichte Stenosierung der Aortenklappen. Von diesen Patient\*innen wiesen fünf eine kathetergesteuerte Aortenklappenimplantation (TAVI) zur Rekonstruktion der stenosierten Aortenklappe auf.

Neben der nicht-invasiven Diagnostik wurde bei 29% (n=14) der Patient\*innen der Nachweis von Amyloid mittels Myokardbiopsie und sich daran anschließender immunhistochemischer Färbung erbracht.

In der nuklearmedizinischen Untersuchung zeigte sich bei fast allen Patient\*innen eine positive DPD-Szintigraphie mit kardialem Traceruptake. Außerdem zeigte sich bei nahezu allen Patient\*innen eine extrakardiale Anreicherung, welche am stärksten in großen Muskelgruppen wie der proximalen Hüft-, Gluteal- und Schultergürtelmuskulatur sichtbar war. Eine Darstellung der szintigraphischen Untersuchungen ist in Abb. 2 aufgeführt.

Tabelle 4: Kardiologische Untersuchung

<b>DPD-Szintigraphie (N=41)</b>	
Kardiale Anreicherung	97.6% (n=40)
Extrakardiale Anreicherung	100% (n=40)
Perugini 0	2.4% (n=1)
Perugini 1	7.3% (n=3)
Perugini 2	41.5% (n=17)
Perugini 3	48.8% (n=20)
<b>Transthorakale Echokardiografie (TTE) und Elektrokardiografie (EKG) (n=50)</b>	
Vorhofflimmern (VHF)	44% (n=20)
Aortenstenose	16% (n=7)
<b>Klassifikation der Aortenstenose (AS) (n=6)</b>	
Milde AS	50% (n=3)
Schwere AS	50% (n=3)
E/A	1.64 (SD±0.93)
E/e'	16.83 (SD±7.74)
Schlagvolumenindex (SVI) (ml/m <sup>2</sup> ) (n=16)	36.9 (SD±11)
<b>Intraventrikuläre Septumdicke (mm) (n=37)</b>	
<b>Ejektionsfraktion (EF) (n=46)</b>	18.1 (SD±3.0)
HFpEF (EF >50%)	48% (n=22)
HFpEF (EF <50%)	8% (n=4)
Normale EF	43% (n=20)

HFpEF: Heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF: Heart failure with reduced ejection fraction

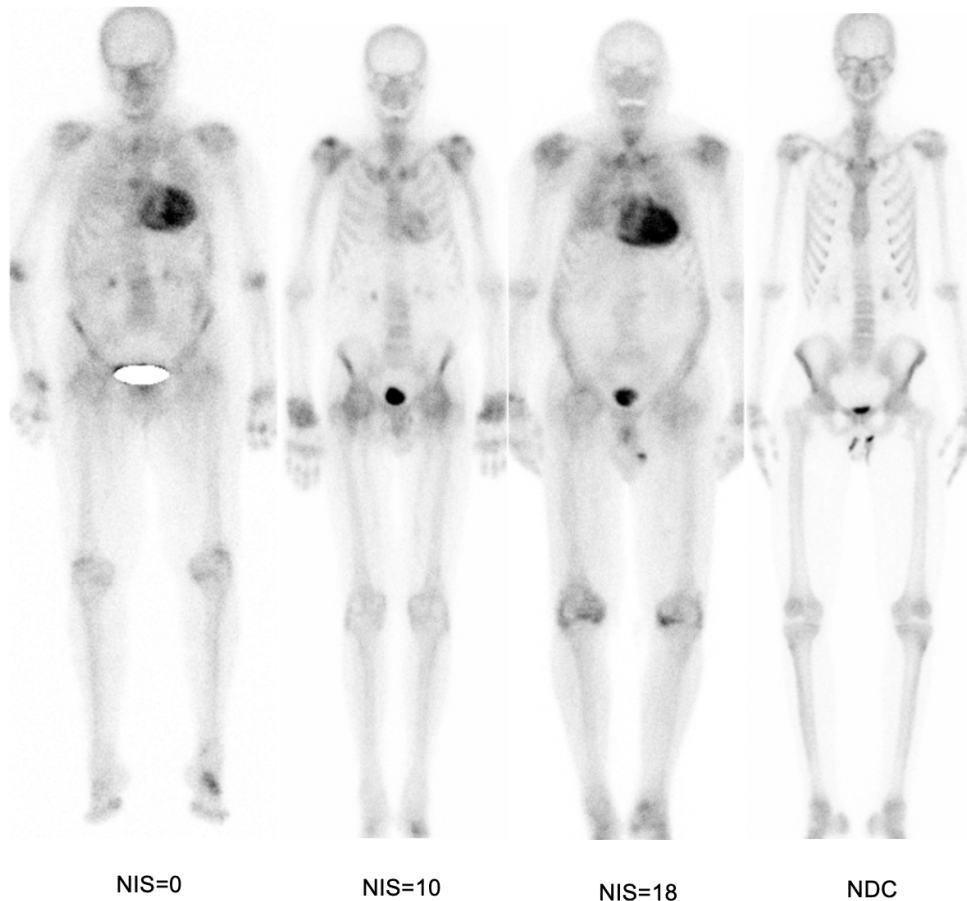


Abb. 2: [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DPD Szintigraphie mit Nachweis eines erhöhten Traceruptakes im Herzmuskelgewebe und im extrakardialen Weichteilgewebe bei Patient\*innen mit ATTRwt und unterschiedlichen Schweregraden im Neuropathy Impairment Score (NIS 0-18 Punkte) und ohne Nachweis eines erhöhten Traceruptakes in einer gesunden Vergleichsperson (non-diseased control, NDC) (87).

#### 4. Diskussion

Die ATTRwt-Amyloidose ist bisher als kardiale Erkrankung bekannt, welche vorwiegend bei Männern fortgeschrittenen Alters auftritt (25). Frauen und Menschen <60 Jahren scheinen hingegen wesentlich seltener betroffen zu sein (105). Zu den Folgen dieser kardialen Beteiligung zählen vor allem eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie und die diastolische Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) (43). Die ATTRv-Amyloidose ist, neben einer Kardiomyopathie, auch mit einer PNP assoziiert, welche je nach Ausprägung der Erkrankung bis einem vollständigen Mobilitätsverlust führen kann (25, 31). Im Hinblick darauf, dass die hereditäre ATTRv-

Amyloidose mit schweren neurologischen Komplikationen einhergehen kann, ist umso erstaunlicher, dass über den neurologischen Phänotyp der ATTRwt-Amyloidose bisher nur sehr wenig bekannt ist. Um diese offenen Fragen nach Schwere, Progredienz und Ausprägung der neurologischen Manifestation der ATTRwt zu beantworten, wurde in dieser Studie 50 Teilnehmer\*innen mit nachgewiesener ATTRwt-Amyloidose im Amyloidosis Center der Charité Berlin, Deutschland (ACCB) neurologisch charakterisiert.

Unsere Kohorte wurden umfassend interdisziplinär untersucht. Im Rahmen dieser Untersuchung erhielten alle eingeschlossenen Patient\*innen eine standardisierte kardiologische, neurologische, elektrophysiologische und nuklearmedizinische Untersuchung. Durch die Ergebnisse unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die periphere, sensomotorische Neuropathie mit 74% eine hohe Prävalenz zeigt (87). Die Ausprägung der Neuropathie zeigte sich als generell mild bis moderate, ohne wesentliche Einschränkung der Gehfähigkeit. Weiterhin zeigte sich in dieser Kohorte, dass das CTS der Diagnosestellung der ATTRwt-Amyloidose durchschnittlich etwa 11 Jahre vorausgeht. Dies bestätigt die Erkenntnisse vorheriger Studien, welche ebenfalls das Karpaltunnelsyndrom bei ATTRwt-Amyloidose als Frühzeichen der Erkrankung in Untersuchungen zeigen konnten (5). Von besonderer klinischer Relevanz in der neurologischen Charakterisierung der ATTRwt-Amyloidose ist die Polyneuropathie. Mit einer Prävalenz von 5-8% (106), abhängig vom Subtyp, gehören Polyneuropathien als Erkrankungen der peripheren Nervensystems in Erwachsenen zu den häufigsten Entitäten (87). Zudem beobachtet man einen altersabhängigen Prävalenzanstieg der PNP (107). Besonders die Prävalenz der PNP in unserer Studienkohorte ist wesentlich über der zu erwartenden Prävalenz einer gleichaltrigen Vergleichsgruppe, ohne Vorliegen einer ATTRwt-Amyloidose. Ebenso ist die Prävalenz in unserer Studie, verglichen mit den Prävalenzdaten für eine sensorische PNP (32,5%) der globalen, multizentrischen, longitudinalen Beobachtungsstudie (THAOS: Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey) (21), mit 74% etwas mehr als doppelt so hoch. Zu beachten hierbei ist jedoch, dass die 32,5% für eine sensorische PNP auf einer rein klinisch-neurologischen Untersuchung (bspw. Gleichgewichtsstörung, Thermästhesie, Pallästhesie, Spitz-Stumpf-Diskriminierung, Anästhesie, etc.) beruhen und keine elektrophysiologischen Untersuchungen, wie in unserer Studie, durchgeführt wurden. Anders als in unserer Kohorte wurde in dieser Studie bei einem geringen Teil von 10-15% zusätzlich eine motorische Neuropathie beschrieben. Eine

Mobilitätseinschränkung aufgrund des Vorliegens einer motorischen PNP wie in der Studie von Coelho et al. (21) nachgewiesen wurde (Muskelschwäche, Gehschwierigkeiten), fand sich bei unseren Patient\*innen nicht. Aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen lässt sich ableiten, dass der führende Phänotyp in der ATTRwt-Amyloidose vorwiegend eine sensorische, distal-symmetrische PNP ist (87). Die Beobachtung zwischen einer mit ATTRwt-Amyloidose assoziierten distal-axonalen und/oder distal-demyelinisierenden PNP fand sich darüber hinaus bereits in vorherigen, kleineren Fallstudien (23, 108-110). Wie bereits eine vorherige Studie zeigte, wurden Ausmaß und Ausprägung der PNP bei der ATTRwt-Amyloidose als vergleichbar mit der hereditären Val122Ile (p.Val142Ile) ATTRv-Amyloidose beschrieben (21, 87). Die starke phänotypische Ähnlichkeit zwischen der Val122Ile-Genotyp-Variante der ATTRv und der ATTRwt wurde erstmalig in einer kleinen Fallserie (n=29, ATTRwt: n=18 vs. Val122Ile ATTRv: n=11) durch Ruberg et al. (111) beschrieben. Gemeinsame Merkmale zwischen dem Val122Ile-Genotyp und der ATTRwt sind vor allem die schwere kardiale Dysfunktion, die späte Manifestation (Val122Ile: 71 Jahre, ATTRwt: 77 Jahre) und die sensorische Polyneuropathie (112). Ebenso wie die Val122Ile Variante, welche bisher vor allem als vorwiegend kardiologischer Phänotyp untersucht wurde, scheint auch diese Form mit einer neuropathischen Beteiligung einherzugehen. Bei fast 60% Personen mit Val122Ile fand sich im ‚THAOS-Outcome Survey‘ eine sensorische Neuropathie (113). Eine ebenfalls hohe PNP-Prävalenz fand sich in einer Studie von Yungher et al. (109). In dieser Studie wurden alle eingeschlossenen Patient\*innen in zwei Gruppen unterteilt, von denen jedoch gerade einmal 12 Patient\*innen umfassend neurologisch untersucht wurden. Bei 83% wurde eine axonal sensomotorische PNP beobachtet (109). Darüber hinaus wurden zudem eine Ulnarisneuropathie und ein CTS mit einer Prävalenz von 41% und 92% nachgewiesen (87, 109). Eine Testung der autonomen Beteiligung wurde lediglich in zwei Patient\*innen durchgeführt. Im restlichen Teil der Patient\*innenkohorte wurden weder autonome Funktionsstörungen evaluiert, noch wurden weitere Test auf eine autonome Beteiligung durchgeführt. In einer weiteren Studie mit 41 an ATTRwt-Amyloidose erkrankten Patient\*innen wurde ebenfalls mit 51% eine hohe Prävalenz von Patient\*innen mit PNP beschrieben (110). Darüber hinaus wurden weitere Merkmale wie der Nachweis von Demyelinisierungen durch Messung der Nervenleitgeschwindigkeiten in der Elektrophysiologie oder zusätzliche Untersuchungen der sensorischen Leitungsbahnen (SSEP) nicht



durchgeführt (87). Ebenso wurden keine Untersuchungen für den Nachweis autonomer Dysfunktionen, wie bspw. eine OI, durchgeführt.

Während für die ATTRv-Amyloidose bekannt ist, dass je nach zugrundeliegender Mutation etwa 56-69% unter einer gastrointestinalen Dysfunktion leiden (114), ist unsere Studie die erste Studie, welche Symptome und deren Ausprägung einer autonomen Funktionsstörung in einer großen Kohorte von mit ATTRwt-Amyloidose diagnostizierten Patient\*innen untersucht hat.

In früheren Studien, wie bspw. die Untersuchung von Patient\*innen mit ATTRv-Amyloidose aus dem THAOS-Register von González-Duarte et al. (115), konnte gezeigt werden, dass die OI bereits früh im Krankheitsverlauf auftritt und überdies auch häufiger als andere autonome Funktionsstörungen wie bspw. Diarrhoe (11.7% vs. 2.4%) oder Gewichtsverlust (3.1%) (115). Jedoch sollten weitere Studien mit Vergleichskohorten folgen, um eine eindeutige Aussage über gastrointestinale Manifestationen treffen zu können. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass die OI nicht nur in frühen Stadien auftritt, sondern darüber hinaus motorischen Beeinträchtigungen bei ATTRv-Patient\*innen vorausgehen kann (115, 116). Besonders in ATTRv-Patient\*innen mit PNP treten häufig Symptome einer OI auf (117). Weiterhin ist jedoch zu bedenken, dass es eine Reihe von Störfaktoren gibt, welche einen Einfluss auf die orthostatische Beteiligung nehmen können, wie bspw. das Alter, die zirkadiane Blutdruckregulation, die Flüssigkeitszufuhr oder, besonders bei der ATTRwt-Amyloidose, die kardiale Beteiligung der Patient\*innen (118). Die OI wurde mittels COMPASS-31-Score evaluiert, welcher im Median einen Wert von 8 Punkten bei Patient\*innen zeigt. Ein Scoring-Wert >10 Punkten (81, 119) für die Subdomäne der OI gilt als Grenzwert für den Nachweis einer OI. In unserer Kohorte lagen die Patient\*innen somit unterhalb des empfohlenen Cut-off-Wertes zur Differenzierung zwischen einer altersabhängigen und einer Krankheits-assoziierten OI (87). Insgesamt berichtete nichtsdestotrotz etwa die Hälfte unserer Kohorte von einer subjektiven orthostatischen Dysfunktion. Darüber hinaus kann ebenso die Kardiomyopathie, welche in einem Großteil unserer Patient\*innen beobachtet werden konnte, ein möglicher Auslöser dieser Symptome in den ATTRwt-Patient\*innen sein. In unserem Studienkollektiv wurden bei 12% (n=6) eine Aortenstenose (AS) (schwere AS: 50% (n=3), milde AS: 50% (n=3)) und bei 48% (n=22) eine HFpEF nachgewiesen. Die neurogene OI, wie sie bereits in vorherigen Studien zur ATTRv-Amyloidose beschrieben wurde, entsteht vor allem durch Akkumulation der fehlgefalteten TTR-

Monomere und führt folglich zu einer Beeinträchtigung der sympathischen Nerven im autonomen Nervensystem (120). Im Gegensatz zur der ATTRwt ist bei der hereditären ATTR-Amyloidose die klinische Manifestation durch eine starke autonome Neuropathie (Gastrointestinale Beteiligung, Gewichtsverlust, reduzierter mBMI, Blasendysfunktion) gekennzeichnet, welche mit der Schwere der Krankheitsausprägung korreliert (21, 115). Neben der Kardiomyopathie kann ebenso die gastrointestinale Beteiligung zu einer Volumendepletion führen, welche die Kardiomyopathie und die Verminderung des zirkulierenden Schlagvolumens weiter aggravieren kann (120). Weiterhin ist die Prävalenz der Kardiomyopathie in unserer ATTRwt-Kohorte hoch, sodass die beobachtete OI eher durch die kardiale Symptomatik statt durch eine autonome Neuropathie erklärt werden könnte. Generell treten autonome Beteiligungen bei der ATTRv-Amyloidose häufig auf und haben einen negativen Einfluss auf den allgemeinen Ernährungszustand der Patient\*innen (121). Dieser Ernährungszustand lässt sich darüber hinaus noch weiter über den mBMI quantifizieren. Der mBMI ist besonders bei ATTR-Amyloidose geeignet, da durch die Malnutrition bei gastrointestinaler Beteiligung niedrige Serumalbuminlevel vorliegen können, was zu Flüssigkeitsretention (Ödeme) führen kann (122). Somit können Patient\*innen trotz eines normalen BMI-Wertes von starker Malnutrition betroffen sein. Zudem wurde der mBMI bereits in einer Phase-III-Studie (Patisiran) bei Patient\*innen mit ATTRv genutzt (122). Auch nach Auswertung der mBMI-Werte zeigten sich jedoch keine Hinweise dafür, dass die gastrointestinale Dysfunktion eine typische Manifestation der ATTRwt in unserer Kohorte ist.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis unserer Studie ist, dass die Einschränkung der Lebensqualität in ATTRwt-Patient\*innen geringer zu sein scheint (Median 38 Punkte; IQR 31 Punkte) (123) als in vergleichbaren Kohorten mit diabetischer PNP oder PNP bei ATTRv-Amyloidose (85, 115). Dies scheint vor allem dadurch erklärt zu sein, dass Patient\*innen mit ATTRwt wesentlich geringer motorisch beeinträchtigt zu sein scheinen als vergleichbare Patient\*innen mit PNP bei ATTRv-Amyloidose. Die ATTRwt-Amyloidose scheint somit im Hinblick auf die neurologische Manifestation die mildere Form der ATTR-Amyloidose zu sein. Eine weitere Stärke unserer Studie ist, dass diese die erste Studie ist, welche die Lebensqualität im Zusammenhang mit dem Ausmaß der PNP bei ATTRwt-Patient\*innen untersucht hat (87). Bisher gibt es noch wenige Daten für eine OI bei ATTRwt, wie bspw. zwei Fallberichte von Cuddy et al. und Davies et al. (57, 124), welche eine OI in Patient\*innen mit ATTRwt-Amyloidose untersucht haben.

Wenngleich sowohl die neuropathische Komponente als auch die kardiale Komponente oder ihre Kombination, eine Hypotension und OI auslösen können (120).

Um mögliche konkurrierende Ätiologien für die beobachtete neuropathische Beteiligung in Patient\*innen zu identifizieren, untersuchten wir auf häufige altersassoziierte Erkrankungen. Eine wichtige konkurrierende Komorbidität stellt u.a. die Spinalkanalstenose (SCS) dar, welche ebenso zu hohen Punktwerten im NIS führen kann (125) und in den elektrophysiologischen Messungen und aus anamnestischen Daten bei 11% (n=5) ATTRwt-Patient\*innen identifiziert werden konnte.

Aufgrund des hohen Lebensalters der Patient\*innen spielen darüber weiterer Komorbiditäten eine Rolle, welche häufig Auslöser einer peripheren Neuropathie sein können. Dazu gehören bspw. ein Diabetes Mellitus oder eine Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). An einem Diabetes mellitus Typ 2 waren 15 Patient\*innen (30%) erkrankt, welcher bei 3 Patient\*innen mit Insulin therapiert wurde, Eine komorbide Monoklonale Gammopathie vom Typ Non-IgM bestand bei 6 Patient\*innen (12%). Ein MGUS liegt bei etwa 3,2 bis 3,5% der über 50-jährigen vor (126) und 5% der über 70-jährigen (127, 128). Besondere Beachtung gebührt dem MGUS vom Typ IgM, welches von allen Subtypen der Paraproteinämien am häufigsten mit einer Polyneuropathie assoziiert ist. Aktuell ist anzunehmen, dass nahezu bei einem Zehntel der von einer PNP betroffenen Personen ein IgM-MGUS für diese ursächlich ist (126). Ein IgM-MGUS lag bei keiner/keinem unserer Patient\*innen vor. Ebenso bestand bei keiner/keinem der Patient\*innen ein Vitamin B12-Defizit. Eine explorative Datenauswertung von Patient\*innen mit Risikofaktoren für eine PNP (z.B. Diabetes mellitus, SCS, MGUS, Niereninsuffizienz) (n=21) und ohne Risikofaktoren (n=29) ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (Mann-Whitney-Test,  $p=.516$ , Signifikanzlevel  $p \leq .05$ ) für den Nachweis einer Polyneuropathie zwischen diesen Gruppen (87). In der Subgruppe ohne Risikofaktoren (n=29) lag bei 20 Patient\*innen (69%) eine PNP vor (87). Da mögliche Fehlerquellen wie bspw. das Vorliegen einer SCS ebenso zu einer distalen Reflexminderung und somit zu höheren Punktwerten im NIS führen können, haben wir sowohl die Ergebnisse der elektrophysiologischen Messungen (nerve conduction studies, NCS) als auch die Ergebnisse im NIS-Score aufgeführt. Zudem stellt der NIS-Score einen guten und bereits in vorherigen Studien genutzten Outcome-Parameter dar (31), welcher bei hohen Punktwerten mit einem schlechteren Therapieansprechen und stärkerer Krankheitslast assoziiert ist.

Eine überraschende Beobachtung unserer Studie war, dass 17 Patient\*innen (59%) eine schwere PNP präsentierten (NIS >10). Dies ist insofern überraschend, da die ATTRwt-Amyloid-Polyneuropathie sich überwiegend als milde und vorwiegend sensorische PNP darstellte (69%, n=20). Weiterhin zeigte sich zwischen Patient\*innen mit Nachweis einer Polyneuropathie und Patient\*innen ohne nachgewiesene Polyneuropathie kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz der Aortenstenose (p=.44; Mann-Whitney-Test mit p<.05 als Signifikanzlevel) (87). Zusammenfassend lässt sich die hohe Prävalenz der PNP in unserer Kohorte nicht durch andere konkurrierende Komorbiditäten (bspw. Diabetes mellitus, MGUS) begründen. Unter der Berücksichtigung, dass die ATTRwt-Amyloidose bisher vorwiegend als kardiale Transthyretin-Amyloidose gilt, ist es auch im Hinblick auf die klinische Arbeit von besonderer Bedeutung, dass die ATTRwt-Amyloidose, ebenso wie die ATTRv (129), eine systemische Beteiligung zu zeigen scheint. Im Rahmen der Szintigraphie zeigte sich bei unseren Patient\*innen eine starke extrakardiale [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DPD-Anreicherung. Dieses extrakardiale Uptake zeigte sich deutlich in großen, proximalen Muskelgruppen wie dem Schulter- und Beckengürtel. Der beobachtete Traceruptake im Weichteilgewebe kann ein Hinweis für TTR-Ablagerungen außerhalb des Myokardgewebes sein. Ebenso zeigt die ATTRwt-Amyloidose die höchste Rate an Karpaltunnelsyndromen (130). Es scheint eine Assoziation zwischen der hohen CTS-Prävalenz bei ATTRwt und den extrakardialen TTR-Ablagerungen im Weichteilgewebe, besonders an mechanisch exponierten Stellen wie dem Lig. carpi transversum des Karpaltunnels zu geben, wie schon andere Studien nachweisen konnten (56, 87). Die Sensitivität für den Nachweis von kardialen Ablagerungen bei ATTRwt- und ATTRv-Amyloidose mittels DPD-Szintigraphie ist hoch und daher im diagnostischen Algorithmus nach Gillmore et al. (1) bereits implementiert. Transthyretin-Ablagerungen außerhalb des Herzmuskelgewebes konnten bereits in vorherigen Studien bspw. von Hutt et al. (131) nachgewiesen werden (87, 94). Diese Befunde zeigen die Grenzen der Muskel- und Nervenbiopsien (bspw. im Nervus suralis (132)) als Nachweis für Amyloidablagerungen auf (133). Bei einem der untersuchten ATTRwt-Patient\*innen mit starkem extrakardialen Uptake in der DPD-Szintigraphie und muskulärer Schwäche, zeigten sich zudem diffuse Myalgien unter Belastung. In der beobachteten Gruppe von Patient\*innen mit schwerer Neuropathie (NIS >10 Punkte) konnte bei 29% (n=5) ein Perugini Grad 2 und bei 52% (n=9) ein Perugini Grad 3 in der durchgeführten DPD-Szintigraphie nachgewiesen werden. Eine signifikante Korrelation zwischen dem NIS-

Score und dem Perugini-Score konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Spearman rank correlation,  $r_s=0.003$ ,  $p=0.984$ ; mit  $p<0.05$  als Signifikanzlevel) (87). Bei Verdacht auf eine Amyloid-Myopathie in einem Patient\*innen unserer Kohorte wurde eine Muskelbiopsie aus dem linken Musculus deltoideus entnommen. Nach Färbung mit Hämatoxylin-Eosin (HE) und Gömori-Trichrom, Elastica-Van-Gieson (EvG), Ölrot und Kongorot und Enzymhistochemie des Muskels zeigte sich jedoch abgesehen von einer, am ehesten altersbedingten, milden mitochondrialen Myopathie und Typ-2-Skelettmuskelfaseratrophie, kein Nachweis von Amyloid in der Kongorot-Färbung. Ein Grund dafür ist möglicherweise, dass sich die TTR-Fibrillen nicht homogen im Muskel- und Nervengewebe verteilen (23). TTR-Amyloidablagerungen finden sich in Muskelbiopsien überwiegend in den Wänden von Blutgefäßen und dem Interstitium (23, 134). Allerdings in vereinzelt Fallberichten auch innerhalb der einzelnen Muskelfasern (23). Somit kann es sein, dass in dem entnommenen Gewebestück keine TTR-Ablagerungen zu finden sind, was jedoch nicht das Vorhandensein von Ablagerungen ausschließt. Ebenso ist die Sensitivität für den Amyloidnachweis in einer Nervenbiopsie mit 63% bis 83% relativ gering und unterliegt einer großen Heterogenität (23, 135, 136). Bisher scheint daher die biopsische Sicherung von Amyloid aus Fettpolsteraspiraten (Fettaspirations-Biopsie, FAB) mit 80% eine höhere Sensitivität zu zeigen (23, 137). In Fällen, welche unklar erscheinen könnte zur Erhöhung der diagnostischen Sensitivität die Kombination von Muskel- und Nervenbiopsien erwogen werden (132, 138). Jedoch ist bisher noch ungenügend untersucht, ob dadurch die diagnostische Sicherheit entscheidend gesteigert werden kann (23). Ein weiterer Grund für den fehlenden Nachweis von Amyloidablagerungen in dem entnommenen Muskelbiopsat unseres Patienten könnte sein, dass die fibrillären Ablagerungen im Muskel nicht durch die Kongorotfärbung ausreichend gefärbt werden konnte. In einer Studie von Suhr et al. (139) konnte herausgearbeitet werden, dass zwei Fibrillen-Formen existieren, welche mit einer unterschiedlichen phänotypischen Ausprägung der TTR-Amyloidose assoziiert sind (55, 140). Zum einen unterscheiden wir Fibrillen vom Typ-A, welche sich typischerweise bei der ATTRwt-Amyloidose, aber auch ATTRv-Amyloidose, finden und zum anderen die Typ-B-Fibrillen (55, 141, 142). Typ-A-Fibrillen zeigen eine geringe Affinität zu Kongorot im Gegensatz zu den Typ-B-Fibrillen, welche sich v.a. bei der ATTRv-Amyloidose finden (p.Val50Met, p.Tyr134Cys) (55, 142). Ein weiterer Aspekt bei der Differenzierung zwischen Fibrillen vom Typ-A und Typ-B ist, dass die Typ-B-Fibrillen sich auch in der DPD-Szintigraphie weniger gut als

Typ-A-Fibrillen nachweisen lassen (55, 143). Weitere Studien mit größeren Kohorten und einer entsprechenden Vergleichsgruppe und histochemischen Untersuchungen sollten folgen, um diese Erkenntnis zu bestätigen.

Eine der größten Stärken unserer Studie ist, dass wir alle Teilnehmenden systematisch neurologisch untersucht haben (87). Sowohl mittels NCS als auch in der klinisch-neurologischen Untersuchung. Neben dieser Stärke ist jedoch eine entscheidende Limitation das Fehlen einer Vergleichsgruppe, durch welche weitere konkurrierende Ätiologien einer PNP noch genauer identifiziert werden (87). Zukünftige Studien sollten vergleichbare Kontrollgruppen beinhalten, um diese möglichen Störfaktoren identifizieren zu können. Unserer Studie ist die bisher einzige Studie, welche eine große Kohorte von 50 Studienteilnehmer\*innen mit ATTRwt-Amyloidose neurologisch untersucht hat. Aufbauend darauf sollten weitere Studien mit noch größeren Kohorten angeschlossen werden, um weitere neurologische Krankheitsmanifestationen identifizieren zu können. In unserer Studie wurde die OI nur in einer kleinen Subgruppenanalyse mit 8 Patient\*innen durchgeführt. Dies stellt ebenso eine Schwäche dar, da somit keine endgültige Aussage über die neurogene OI in der restlichen Kohorte getroffen werden kann. Ebenso wurden die Patient\*innen in unserer Subgruppe lediglich orthostatisch, ohne weitere medikamentöse Provokation, getestet. Weitere Studien sollten zusätzliche autonome Funktionstests, wie bspw. die Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität (144) oder eine Provokation mittels Valsalva-Manöver durchführen (120).

Weiterhin planen wir eine Längsschnittstudie mit Follow-up unserer Kohorte mit besonderem Fokus auf die Entwicklung der erhobenen neurologischen Symptome. Dies kann dazu beitragen, sowohl den weiteren Verlauf der Erkrankung als auch das Therapieansprechen und die Entwicklung weiterer neurologischer Manifestationen und ihrer Auswirkungen auf die Erkrankung zu beobachten.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie, dass die periphere längenabhängige und überwiegend sensorische PNP eine häufige neurologische Manifestation der ATTRwt-Amyloidose zu sein scheint. Somit können wir mit unserer Studie zeigen, dass neben dem bereits gut untersuchten kardiologischen Phänotyp weitere neurologische Komplikationen wie die sensorische PNP, neben dem bereits bekannten CTS und der überwiegend lumbalen Spinalkanalstenose, ist. Vor diesem Hintergrund scheint die ATTRwt eine Erkrankung zu sein, welche eine systemische Manifestation zeigt und deren TTR-Ablagerungen nicht allein auf das Herz beschränkt

sind. Unserer Studie zeigte, dass ein uni- oder bilaterales CTS der Kardiomyopathie etwa 10-12 Jahre vorausgeht. Eine Beteiligung des autonomen Nervensystems (OI) stellt keine typische Komplikation in unserer Kohorte dar. Unserer Studienergebnisse zeigen, dass die PNP eine charakteristische neurologische Komplikation in ATTRwt-Patient\*innen und nicht nur in Patient\*innen mit der hereditären ATTRv-Amyloidose darstellt. Auf Grundlage dessen sollte die ATTRwt-Amyloidose eine wichtige Differentialdiagnose bei älteren Patient\*innen mit einem uni- oder bilateralem CTS, einer peripheren PNP und einer Kardiomyopathie darstellen. Die mit der ATTRwt-assoziierte PNP ist eine wichtige Erkenntnis und sollte Grundlage für ein zukünftig standardmäßig etabliertes neurologisches Diagnose- und Therapiekonzept sein, um eine noch genauere Schätzung der Inzidenz der wahrscheinlich immer noch unterdiagnostizierten Erkrankung zu erhalten.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
2. Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med*. 2020;71:203-19.
3. González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Progress and Hope*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(11):991-1004.
4. Bistola V, Parissis J, Foukarakis E, Valsamaki PN, Anastasakis A, Koutsis G, Efthimiadis G, Kastiris E. Practical recommendations for the diagnosis and management of transthyretin cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2021;26(4):861-79.
5. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, Tojo K, Yoshinaga T, Doden T, Koyama J, Yanagisawa S, Ikeda S. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*. 2016;23(1):58-63.
6. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care*. 2017;23(7 Suppl):S107-s12.
7. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, Coelho T. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*. 2016;29 Suppl 1(Suppl 1):S3-s13.
8. Russo M, Obici L, Bartolomei I, Cappelli F, Luigetti M, Fenu S, Cavallaro T, Chiappini MG, Gemelli C, Pradotto LG, Manganelli F, Leonardi L, My F, Sampaolo S, Briani C, Gentile L, Stancanelli C, Di Buduo E, Pacciolla P, Salvi F, Casagrande S, Bisogni G, Calabrese D, Vanoli F, Di Iorio G, Antonini G, Santoro L, Mauro A, Grandis M, Di Girolamo M, Fabrizi GM, Pareyson D, Sabatelli M, Perfetto F, Rapezzi C, Merlini G, Mazzeo A, Vita G. ATTRv amyloidosis Italian Registry: clinical and epidemiological data. *Amyloid*. 2020;27(4):259-65.
9. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94.
10. Finsterer J, Iglseder S, Wanschitz J, Topakian R, Löscher WN, Grisold W. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *Acta Neurol Scand*. 2019;139(2):92-105.
11. Kotani N, Hattori T, Yamagata S, Tokuda T, Shirasawa A, Yamaguchi S, Kobayashi S, Ikeda S. Transthyretin Thr60Ala Appalachian-type mutation in a Japanese family with familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid*. 2002;9(1):31-4.
12. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med*. 1994;235(5):479-85.
13. Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, Misumi Y, Hirahara T, Ueda M, Obayashi K, Nakamura M, Jono H, Shono M, Asonuma K, Inomata Y, Uchino M. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2012;78(9):637-43.



14. Araki S, Mawatari S, Ohta M, Nakajima A, Kuroiwa Y. Polyneuritic amyloidosis in a Japanese family. *Arch Neurol*. 1968;18(6):593-602.
15. Barreiros AP, Galle PR, Otto G. Familial amyloid polyneuropathy. *Dig Dis*. 2013;31(1):170-4.
16. Waddington-Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, Carter JA, Stewart M, Hopps M, Fallet S, Amass L. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):34.
17. Finsterer J, Iglseder S, Wanschitz J, Topakian R, Loscher WN, Grisold W. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *Acta Neurol Scand*. 2019;139(2):92-105.
18. Saez MS, Aguirre MA, Pérez de Arenaza D, Sorroche P, Nucifora E, Posadas Martinez ML. Epidemiology of variant transthyretin amyloidosis at a reference center in Argentina. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(11):e1812.
19. Dohrn MF, Ihne S, Hegenbart U, Medina J, Zuchner SL, Coelho T, Hahn K. Targeting transthyretin - Mechanism-based treatment approaches and future perspectives in hereditary amyloidosis. *J Neurochem*. 2021;156(6):802-18.
20. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91.
21. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):63-76.
22. Narotsky DL, Castano A, Weinsaft JW, Bokhari S, Maurer MS. Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Novel Insights From Advanced Imaging. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1166.e1-e10.
23. Lam L, Margeta M, Layzer R. Amyloid polyneuropathy caused by wild-type transthyretin. *Muscle Nerve*. 2015;52(1):146-9.
24. Koike H, Katsuno M. Ultrastructure in Transthyretin Amyloidosis: From Pathophysiology to Therapeutic Insights. *Biomedicines*. 2019;7(1).
25. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10-21.
26. Ingbar SH. Pre-albumin: a thyroxinebinding protein of human plasma. *Endocrinology*. 1958;63(2):256-9.
27. Raz A, Goodman DS. The interaction of thyroxine with human plasma prealbumin and with the prealbumin-retinol-binding protein complex. *J Biol Chem*. 1969;244(12):3230-7.
28. Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin: a multifaceted protein. *Biomol Concepts*. 2014;5(1):45-54.
29. Blake CC, Geisow MJ, Swan ID, Rerat C, Rerat B. Structure of human plasma prealbumin at 2-5 Å resolution. A preliminary report on the polypeptide chain conformation, quaternary structure and thyroxine binding. *J Mol Biol*. 1974;88(1):1-12.
30. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, Groth CG, Ericzon BG, Eriksson S, Andersen O, Karlberg I, Nordén G, Nakazato M, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet*. 1991;40(3):242-6.
31. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Planté-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH, 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gollob JA, Suhr OB. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21.

32. Dohrn MF, Ihne S, Hegenbart U, Medina J, Züchner SL, Coelho T, Hahn K. Targeting transthyretin - Mechanism-based treatment approaches and future perspectives in hereditary amyloidosis. *J Neurochem.* 2021;156(6):802-18.
33. Raghu P, Sivakumar B. Interactions amongst plasma retinol-binding protein, transthyretin and their ligands: implications in vitamin A homeostasis and transthyretin amyloidosis. *Biochim Biophys Acta.* 2004;1703(1):1-9.
34. Westermark GT, Fändrich M, Lundmark K, Westermark P. Noncerebral Amyloidoses: Aspects on Seeding, Cross-Seeding, and Transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(1).
35. Buxbaum JN, Reixach N. Transthyretin: the servant of many masters. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(19):3095-101.
36. Jacobsson B, Collins VP, Grimelius L, Pettersson T, Sandstedt B, Carlström A. Transthyretin immunoreactivity in human and porcine liver, choroid plexus, and pancreatic islets. *J Histochem Cytochem.* 1989;37(1):31-7.
37. Eicher JC, Audia S, Damy T. [Transthyretin cardiac amyloidosis]. *Rev Med Interne.* 2020;41(10):673-83.
38. Dohrn MF, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Geber C, Grether N, Hagenacker T, Hund E, Sachau J, Schilling M, Schmidt J, Schulte-Mattler W, Sommer C, Weiler M, Wunderlich G, Hahn K. Chance or challenge, spoilt for choice? New recommendations on diagnostic and therapeutic considerations in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: the German/Austrian position and review of the literature. *J Neurol.* 2021;268(10):3610-25.
39. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, Shapiro D, Evans PJ, Maschke S, Kilpatrick SE, Tan CD, Rodriguez ER, Monteiro C, Tang WHW, Kelly JW, Seitz WH, Jr., Hanna M. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(17):2040-50.
40. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Plante-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH, 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gollob JA, Suhr OB. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379(1):11-21.
41. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1007-16.
42. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2012;126(10):1286-300.
43. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2585-94.
44. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virost P, Jaccard A. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(10):528-40.
45. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, Ciliberti P, Biagini E, Salvi F, Branzi A. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(7):398-408.

46. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, Marwick TH, Thomas JD. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-8.
47. Patel KP, Scully PR, Nitsche C, Kammerlander AA, Joy G, Thornton G, Hughes R, Williams S, Tillin T, Captur G, Chacko L, Kelion A, Sabharwal N, Newton JD, Kennon S, Ozkor M, Mullen M, Hawkins PN, Gillmore JD, Menezes L, Pugliese F, Hughes AD, Fontana M, Lloyd G, Treibel TA, Mascherbauer J, Moon JC. Impact of afterload and infiltration on coexisting aortic stenosis and transthyretin amyloidosis. *Heart*. 2022;108(1):67-72.
48. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, Roberts N, Hutt DF, Rowczenio DM, Whelan CJ, Ashworth MA, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8).
49. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, Rubin J, Chiuzañ C, Nazif T, Vahl T, George I, Kodali S, Leon MB, Hahn R, Bokhari S, Maurer MS. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38(38):2879-87.
50. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, Althouse AD, Sharbaugh MS, Fridman Y, Soman P, Forman DE, Schindler JT, Gleason TG, Lee JS, Schelbert EB. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):98.
51. Scully PR, Patel KP, Treibel TA, Thornton GD, Hughes RK, Chadalavada S, Katsoulis M, Hartman N, Fontana M, Pugliese F, Sabharwal N, Newton JD, Kelion A, Ozkor M, Kennon S, Mullen M, Lloyd G, Menezes LJ, Hawkins PN, Moon JC. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2020;41(29):2759-67.
52. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJ, Piazza N, Kappetein AP. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):1002-12.
53. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, Singleton A, Kiuru-Enari S, Paetau A, Tienari PJ, Myllykangas L. 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.
54. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, Salvi F, Ciliberti P, Pastorelli F, Biagini E, Coccolo F, Cooke RM, Bacchi-Reggiani L, Sangiorgi D, Ferlini A, Cavo M, Zamagni E, Fonte ML, Palladini G, Salinaro F, Musca F, Obici L, Branzi A, Perlini S. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-12.
55. Ihne S, Morbach C, Obici L, Palladini G, Störk S. Amyloidosis in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2019;16(6):285-303.
56. Hahn K, Urban P, Meli RR, Axmann HD, Siebert F, Röcken C. [Carpal tunnel syndrome and ATTR-amyloidosis]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2018;50(5):329-34.
57. Davies T, Saleh A, Coghlan G, Whelan C, Agarwal B. A case study of likely wild-type cardiac transthyretin amyloidosis causing rapid deterioration. *J Intensive Care Soc*. 2017;18(2):138-42.

58. Kyrouac D, Schiffer W, Lennep B, Fergestrom N, Zhang KW, Gorcsan J, 3rd, Lenihan DJ, Mitchell JD. Echocardiographic and clinical predictors of cardiac amyloidosis: limitations of apical sparing. *ESC Heart Fail.* 2022;9(1):385-97.
59. Rapezzi C, Fontana M. Relative Left Ventricular Apical Sparing of Longitudinal Strain in Cardiac Amyloidosis: Is it Just Amyloid Infiltration? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(7 Pt 1):1174-6.
60. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, Leone O, Farsad M, Ciliberti P, Bacchi-Reggiani L, Fallani F, Branzi A, Rapezzi C. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1076-84.
61. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003;349(6):583-96.
62. Dasari S, Dispenzieri A, Mansour S, Muppa P, Kurtin PJ, Theis JD, Vrana JA, Grogan M, Kourelis T, Gertz MA, McPhail ED. Non-cardiac biopsy sites with high frequency of transthyretin amyloidosis. *ESC Heart Fail.* 2021;8(1):750-5.
63. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, Knebel F, Meder B, Morbach C, Nagel E, Schulze-Bahr E, Aus dem Siepen F, Frey N. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol.* 2021;110(4):479-506.
64. Koike H, Katsuno M. Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Ther.* 2020;9(2):317-33.
65. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(7):387-404.
66. Suhr OB, Holmgren G, Lundgren E. Gene therapy: lessons learned from liver transplantation for transthyretin-amyloidosis. *Liver Transpl.* 2004;10(12):1551-3.
67. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, Plante-Bordeneuve V, Barroso FA, Merlini G, Obici L, Scheinberg M, Brannagan TH, 3rd, Litchy WJ, Whelan C, Drachman BM, Adams D, Heitner SB, Conceicao I, Schmidt HH, Vita G, Campistol JM, Gamez J, Gorevic PD, Gane E, Shah AM, Solomon SD, Monia BP, Hughes SG, Kwoh TJ, McEvoy BW, Jung SW, Baker BF, Ackermann EJ, Gertz MA, Coelho T. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379(1):22-31.
68. Kulkarni JA, Witzigmann D, Leung J, Tam YYC, Cullis PR. On the role of helper lipids in lipid nanoparticle formulations of siRNA. *Nanoscale.* 2019;11(45):21733-9.
69. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, Perez J, Chiesa J, Warrington S, Tranter E, Munisamy M, Falzone R, Harrop J, Cehelsky J, Bettencourt BR, Geissler M, Butler JS, Sehgal A, Meyers RE, Chen Q, Borland T, Hutabarat RM, Clausen VA, Alvarez R, Fitzgerald K, Gamba-Vitalo C, Nochur SV, Vaishnav AK, Sah DW, Gollob JA, Suhr OB. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med.* 2013;369(9):819-29.
70. Buxbaum JN. Oligonucleotide Drugs for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379(1):82-5.
71. Adamski-Werner SL, Palaninathan SK, Sacchettini JC, Kelly JW. Diflunisal analogues stabilize the native state of transthyretin. Potent inhibition of amyloidogenesis. *J Med Chem.* 2004;47(2):355-74.
72. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, Maurer MS, Shah SJ, Witteles RM, Grogan M, Selby VN, Jacoby D, Hanna M, Nativi-Nicolau J, Patel J, Rao S, Sinha U, Turtle CW, Fox JC. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(3):285-95.

73. Fox JC, Hellowell JL, Rao S, O'Reilly T, Lumpkin R, Jernelius J, Gretler D, Sinha U. First-in-Human Study of AG10, a Novel, Oral, Specific, Selective, and Potent Transthyretin Stabilizer for the Treatment of Transthyretin Amyloidosis: A Phase 1 Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study in Healthy Adult Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(1):115-29.
74. Niklasson U, Olofsson BO, Bjerle P. Autonomic neuropathy in familial amyloidotic polyneuropathy. A clinical study based on heart rate variability. *Acta Neurol Scand.* 1989;79(3):182-7.
75. Benson MD, Dasgupta NR, Monia BP. Inotersen (transthyretin-specific antisense oligonucleotide) for treatment of transthyretin amyloidosis. *Neurodegener Dis Manag.* 2019;9(1):25-30.
76. Dyck PJB, González-Duarte A, Obici L, Polydefkis M, Wiesman JF, Antonino I, Litchy WJ, Dyck PJ. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *J Neurol Sci.* 2019;405:116424.
77. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, Bettencourt BR, Gollob JA, Gandhi PJ, Litchy WJ, Dyck PJ. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology.* 2015;85(8):675-82.
78. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, Gjertsen H, Söderdahl G, Wikström L, Ando Y, Suhr OB, Ericzon BG. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant.* 2007;7(11):2597-604.
79. Coutinho CA, Conceição I, Almeida A, Cantinho G, Sargento L, Vagueiro MC. Early detection of sympathetic myocardial denervation in patients with familial amyloid polyneuropathy type I. *Rev Port Cardiol.* 2004;23(2):201-11.
80. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, Slama MS, Hazenberg BP, Coelho T. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2016;29 Suppl 1(Suppl 1):S14-26.
81. Singh R, Arbaz M, Rai NK, Joshi R. Diagnostic accuracy of composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in early detection of autonomic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:1735-42.
82. Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *Eur J Neurol.* 2015;22(7):1124-30.
83. Gonzalez-Duarte A, Berk JL, Quan D, Mauermann ML, Schmidt HH, Polydefkis M, Waddington-Cruz M, Ueda M, Conceicao IM, Kristen AV, Coelho T, Cauquil CA, Tard C, Merkel M, Aldinc E, Chen J, Sweetser MT, Wang JJ, Adams D. Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *J Neurol.* 2020;267(3):703-12.
84. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies IS, Packman J, Grogan DR, Coelho T. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19(2):104-14.
85. Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A, Bastyr E, Barlow P, Ford-Molvik SL, Vinik AI. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7(3):497-508.
86. de Gregorio C, Dattilo G, Casale M, Terrizzi A, Donato R, Di Bella G. Left Atrial Morphology, Size and Function in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Primary Hypertrophic Cardiomyopathy - Comparative Strain Imaging Study. *Circ J.* 2016;80(8):1830-7.

87. Kleefeld F, Scherret E, Knebel F, Messroghli D, Heidecker B, Wetz C, Schatka I, Barzen G, Tschöpe C, Amthauer H, Hahn K. Same same, but different? The neurological presentation of wildtype transthyretin (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*. 2022;1-10.
88. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
89. Clement CG, Truong LD. An evaluation of Congo red fluorescence for the diagnosis of amyloidosis. *Hum Pathol*. 2014;45(8):1766-72.
90. Puchtler H, Sweat F, Levine M. ON THE BINDING OF CONGO RED BY AMYLOID. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1962;10(3):355-64.
91. Pepys MB, Rademacher TW, Amatayakul-Chantler S, Williams P, Noble GE, Hutchinson WL, Hawkins PN, Nelson SR, Gallimore JR, Herbert J, et al. Human serum amyloid P component is an invariant constituent of amyloid deposits and has a uniquely homogeneous glycostructure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(12):5602-6.
92. Scully PR, Morris E, Patel KP, Treibel TA, Burniston M, Klotz E, Newton JD, Sabharwal N, Kelion A, Manisty C, Kennon S, Ozkor M, Mullen M, Hartman N, Elliott PM, Pugliese F, Hawkins PN, Moon JC, Menezes LJ. DPD Quantification in Cardiac Amyloidosis: A Novel Imaging Biomarker. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(6):1353-63.
93. Lee J, Kim K, Choi JO, Kim SJ, Jeon ES, Choi JY. 99mTc-DPD scintigraphy and SPECT/CT in patients with AL and ATTR type amyloidosis: Potential clinical implications. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(4):e18905.
94. Hutt DF, Fontana M, Burniston M, Quigley AM, Petrie A, Ross JC, Page J, Martinez-Naharro A, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Quarta CC, Rezk T, Mahmood S, Sachchithanatham S, Youngstein T, Whelan CJ, Lane T, Gilbertson JA, Rowczenio D, Hawkins PN, Gillmore JD. Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1344-50.
95. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, Fontana M, Gheysens O, Gillmore JD, Glaudemans A, Hanna MA, Hazenberg BPC, Kristen AV, Kwong RY, Maurer MS, Merlini G, Miller EJ, Moon JC, Murthy VL, Quarta CC, Rapezzi C, Ruberg FL, Shah SJ, Slart R, Verberne HJ, Bourque JM. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *J Card Fail*. 2019;25(11):e1-e39.
96. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883-948.
97. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia Manzillo G, Menozzi C, Raviele A, Sutton R. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace*. 2000;2(4):339-42.
98. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G, Lolli G, Oddone D, Dinelli M, Mureddu R. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol*. 1995;76(4):267-72.
99. Foglia-Manzillo G, Giada F, Beretta S, Corrado G, Santarone M, Raviele A. Reproducibility of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol*. 1999;84(3):284-8.

100. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP, Chelimsky T, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz I, Schondorff R, Stewart JM, van Dijk JG. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21(2):69-72.
101. Escorihuela RM, Capdevila L, Castro JR, Zaragoza MC, Maurel S, Alegre J, Castro-Marrero J. Reduced heart rate variability predicts fatigue severity in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Transl Med.* 2020;18(1):4.
102. Franz C, Hoffmann K, Hinz U, Singer R, Hund E, Gotthardt DN, Ganten T, Kristen AV, Hegenbart U, Schönland S, Hinderhofer K, Büchler MW, Schemmer P. Modified body mass index and time interval between diagnosis and operation affect survival after liver transplantation for hereditary amyloidosis: a single-center analysis. *Clin Transplant.* 2013;27 Suppl 25:40-8.
103. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-317.
104. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(1):1-23; quiz 101-2.
105. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med.* 2015;47(8):625-38.
106. Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B. Polyneuropathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(6):83-90.
107. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *Jama.* 2015;314(20):2172-81.
108. Galant NJ, Westermarck P, Higaki JN, Chakrabartty A. Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(5):395-409.
109. Wajnsztajn Yungher F, Kim A, Boehme A, Kleyman I, Weimer LH, Maurer MS, Brannagan TH, 3rd. Peripheral neuropathy symptoms in wild type transthyretin amyloidosis. *J Peripher Nerv Syst.* 2020;25(3):265-72.
110. Russell A, Hahn C, Chhibber S, Korngut L, Fine NM. Utility of Neuropathy Screening for Wild-Type Transthyretin Amyloidosis Patients. *Can J Neurol Sci.* 2021;48(5):607-15.
111. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, Falk RH, Cheung KN, Patel AR, Pano A, Packman J, Grogan DR. 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;164(2):222-8.e1.
112. Goyal A, Lahan S, Dalia T, Ranka S, Bhattad VB, Patel RR, Shah Z. Clinical comparison of V122I genotypic variant of transthyretin amyloid cardiomyopathy with wild-type and other hereditary variants: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2021.
113. Obi CA, Mostertz WC, Griffin JM, Judge DP. ATTR Epidemiology, Genetics, and Prognostic Factors. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2022;18(2):17-26.
114. Obici L, Suhr OB. Diagnosis and treatment of gastrointestinal dysfunction in hereditary TTR amyloidosis. *Clin Auton Res.* 2019;29(Suppl 1):55-63.

115. González-Duarte A, Barroso F, Mundayat R, Shapiro B. Blood pressure and orthostatic hypotension as measures of autonomic dysfunction in patients from the transthyretin amyloidosis outcomes survey (THAOS). *Auton Neurosci*. 2019;222:102590.
116. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve*. 2007;36(4):411-23.
117. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1086-97.
118. Chisholm P, Anpalahan M. Orthostatic hypotension: pathophysiology, assessment, treatment and the paradox of supine hypertension. *Intern Med J*. 2017;47(4):370-9.
119. Kim Y, Seok JM, Park J, Kim KH, Min JH, Cho JW, Park S, Kim HJ, Kim BJ, Youn J. The composite autonomic symptom scale 31 is a useful screening tool for patients with Parkinsonism. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180744.
120. Palma JA, Gonzalez-Duarte A, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in hereditary transthyretin amyloidosis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Auton Res*. 2019;29(Suppl 1):33-44.
121. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:61.
122. González-Duarte A, Berk JL, Quan D, Mauermann ML, Schmidt HH, Polydefkis M, Waddington-Cruz M, Ueda M, Conceição IM, Kristen AV, Coelho T, Cauquil CA, Tard C, Merkel M, Aldinc E, Chen J, Sweetser MT, Wang JJ, Adams D. Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *J Neurol*. 2020;267(3):703-12.
123. Yaras A, Gertz MA, Dasgupta NR, Obici L, Pollock M, Ackermann EJ, Lovley A, Kessler AS, Patel PA, White MK, Guthrie SD. Burden of hereditary transthyretin amyloidosis on quality of life. *Muscle Nerve*. 2019;60(2):169-75.
124. Cuddy SAM, Falk RH. Amyloidosis as a Systemic Disease in Context. *Can J Cardiol*. 2020;36(3):396-407.
125. Aus dem Siepen F, Hein S, Prestel S, Baumgärtner C, Schönland S, Hegenbart U, Röcken C, Katus HA, Kristen AV. Carpal tunnel syndrome and spinal canal stenosis: harbingers of transthyretin amyloid cardiomyopathy? *Clin Res Cardiol*. 2019;108(12):1324-30.
126. Grunenberg A, Buske C. Monoclonal IgM Gammopathy and Waldenström's Macroglobulinemia. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(44):745-51.
127. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, Melton LJ, 3rd. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354(13):1362-9.
128. Phull P, Sanchorawala V, Connors LH, Doros G, Ruberg FL, Berk JL, Sarosiek S. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid*. 2018;25(1):62-7.
129. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, Grogan M, Kristen AV, Lousada I, Nativi-Nicolau J, Cristina Quarta C, Rapezzi C, Ruberg FL, Witteles R, Merlini G. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12(9):e006075.
130. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, Longhi S, Salvi F, Curti S, Foffi S, Caponetti AG, Lorenzini M, Ferlini A, Rimessi P, Mattioli S, Violante FS, Rapezzi C. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):507-15.



131. Hutt DF, Quigley AM, Page J, Hall ML, Burniston M, Gopaul D, Lane T, Whelan CJ, Lachmann HJ, Gillmore JD, Hawkins PN, Wechalekar AD. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(11):1289-98.
132. Rajani B, Rajani V, Prayson RA. Peripheral nerve amyloidosis in sural nerve biopsies: a clinicopathologic analysis of 13 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(1):114-8.
133. Prayson RA. Amyloid myopathy: clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol*. 1998;29(5):463-8.
134. Pinto MV, Milone M, Mauermann ML, Dyck PJB, Alhammad R, McPhail ED, Grogan M, Liewluck T. Transthyretin amyloidosis: Putting myopathy on the map. *Muscle Nerve*. 2020;61(1):95-100.
135. Adams D, Lozeron P, Theaudin M, Denier C, Fagniez O, Rerat K, Signate A, Corcia P, Lacroix C. Varied patterns of inaugural light-chain (AL) amyloid polyneuropathy: a monocentric study of 24 patients. *Amyloid*. 2011;18 Suppl 1:98-100.
136. Planté-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T, Zaros C, Lacroix C, Adams D, Said G. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology*. 2007;69(7):693-8.
137. van G, II, Hazenberg BP, Bijzet J, van Rijswijk MH. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):2015-21.
138. Röcken C, Ernst J, Hund E, Michels H, Perz J, Saeger W, Sezer O, Spuler S, Willig F, Schmidt HH. [Interdisciplinary guidelines on diagnosis and treatment for extracerebral amyloidoses--published by the German Society of Amyloid Diseases ([www.amyloid.de](http://www.amyloid.de))]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006;131(27 Suppl 2):S45-66.
139. Suhr OB, Lundgren E, Westermark P. One mutation, two distinct disease variants: unravelling the impact of transthyretin amyloid fibril composition. *J Intern Med*. 2017;281(4):337-47.
140. Suhr OB, Lindqvist P, Olofsson BO, Waldenström A, Backman C. Myocardial hypertrophy and function are related to age at onset in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid*. 2006;13(3):154-9.
141. Ihse E, Rapezzi C, Merlini G, Benson MD, Ando Y, Suhr OB, Ikeda S, Lavatelli F, Obici L, Quarta CC, Leone O, Jono H, Ueda M, Lorenzini M, Liepnieks J, Ohshima T, Tasaki M, Yamashita T, Westermark P. Amyloid fibrils containing fragmented ATTR may be the standard fibril composition in ATTR amyloidosis. *Amyloid*. 2013;20(3):142-50.
142. Bergström J, Gustavsson A, Hellman U, Sletten K, Murphy CL, Weiss DT, Solomon A, Olofsson BO, Westermark P. Amyloid deposits in transthyretin-derived amyloidosis: cleaved transthyretin is associated with distinct amyloid morphology. *J Pathol*. 2005;206(2):224-32.
143. 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.
144. Dong Y, Cui Y, Zhang H, Liu Z, Wang J. Orthostatic change in systolic blood pressure associated with cold pressor reflection and heart rate variability in the elderly. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(5):409-19.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Elise Scherret, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Charakterisierung des neurologischen Phänotyps der Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose (ATTRwt)/ The Neurological Characterization of the Wildtype-Transthyretin-Amyloidosis selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an erfolgten Publikationen**

Elise Scherret hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### Publikation 1:

Kleefeld F, Scherret E, Knebel F, Messroghli D, Heidecker B, Wetz C, Schatka I, Barzen G, Tschöpe C, Amthauer H, Hahn K. Same same, but different? The neurological presentation of Wildtype transthyretin amyloidosis (ATTRwt), Amyloid. 2022:1-10.

Beitrag im Einzelnen:

Planung und Durchführung des Studiendesigns (Neurologische Untersuchung, Untersuchung auf orthostatische Intoleranz, Graduierung der Aortenstenose, Graduierung der neuropathischen Manifestationen); Datenerhebung (Auswertung der Fragebögen, Auswertung der neurologischen, kardiologischen, elektrophysiologischen, laborchemischen und radiologischen Untersuchungen), Datenanalyse und -interpretation der neurologischen, elektrophysiologischen, radiologischen, kardiologischen, orthostatischen und laborchemischen Parameter; Darstellung der Ergebnisse in tabellarischer Form (Tabelle 1-3).

### Poster-Präsentation:

Scherret E, Kleefeld F, Knebel F, Messroghli D, Heidecker B, Wetz C, Schatka I, Barzen G, Tschöpe C, Amthauer H, Hahn K. The Neurological Manifestation Of Wild-Type Transthyretin Amyloidosis (ATTRwt). Posterpräsentation auf dem Annual Meeting der Peripheral Nerve Society (PNS) 2022 in Miami, United States Of America (USA).

Beitrag im Einzelnen:

Planung und Durchführung des Studiendesigns (Neurologische Untersuchung, Untersuchung auf orthostatische Intoleranz, Graduierung der Aortenstenose, Graduierung der neuropathischen Manifestationen); Datenerhebung (Auswertung der Fragebögen, Auswertung der neurologischen, kardiologischen, elektrophysiologischen, laborchemischen und radiologischen Untersuchungen), Datenanalyse und -interpretation der neurologischen, elektrophysiologischen, radiologischen, kardiologischen, orthostatischen und laborchemischen Parameter; Darstellung der Ergebnisse in tabellarischer Form (Tabelle 1); Anfertigung des Posters; Präsentation der Studienergebnisse als Vortrag in Person und in Form einer Online-Posterpräsentation

Unterschrift:

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## **Publikationsliste und Konferenzbeiträge**

### Publikation:

Kleefeld F, Scherret E, Knebel F, Messroghli D, Heidecker B, Wetz C, Schatka I, Barzen G, Tschöpe C, Amthauer H, Hahn K. Same same, but different? The neurological presentation of Wildtype transthyretin amyloidosis (ATTRwt), Amyloid. 2022:1-10.

### Konferenzbeitrag:

Scherret E, Kleefeld F, Knebel F, Messroghli D, Heidecker B, Wetz C, Schatka I, Barzen G, Tschöpe C, Amthauer H, Hahn K. The Neurological Manifestation Of Wild-Type Transthyretin Amyloidosis (ATTRwt).

Posterpräsentation auf dem Annual Meeting der Peripheral Nerve Society (PNS) 2022 in Miami, United States of America (USA).

## **Danksagung**

Zuallererst möchte ich meiner Mentorin und Betreuerin Frau PD Dr. Katrin Hahn danken, welche mich durch den gesamten Prozess der Promotion begleitet hat. Besonders danke ich Frau PD Dr. Hahn für die stetige Unterstützung und ihr inspirierendes Engagement. Ich danke ihr für das in mich gesetzte Vertrauen, die Beantwortung zahlreicher Fragen über die Zeit der Promotion und die Möglichkeit an diesem Thema zu forschen. Ich danke Dir Katrin für die großartige Zusammenarbeit über die vergangenen Jahre und freue mich auf alle weiteren gemeinsamen Projekte mit Dir!

Zudem möchte ich Dr. Felix Kleefeld danken, welcher dieses Projekt mit mir zusammen durchgeführt hat und mir mit vielen hilfreichen Tipps und Ratschlägen zur Seite stand. Ich danke ihm für die stetige Motivation, Kritik und Hilfe. Lieber Felix, herzlichen Dank an Dich!

Darüber hinaus danke ich Prof. Dr. Fabian Knebel, Dr. Christoph Wetz, PD Daniel Messroghli, PD Dr. Bettina Heidecker, Dr. Gina Barzen, Dr. Imke Schatka, Prof. Dr. Carsten Tschöpe und Prof. Dr. Holger Amthauer. Ohne dieses interdisziplinäre Team wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Mein Dank gilt darüber hinaus allen unseren Patient\*innen, welche Teil dieser Studie waren.

Zu guter Letzt möchte ich noch meiner Familie und meinen Freund\*innen danken, dass sie an mich geglaubt haben und mich nicht nur durch die Promotion, sondern auch durch das gesamte Medizinstudium, begleitet haben.



# Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

**Name, Vorname:** Scherret, Elise  
**Emailadresse:** elise.scherret@charite.de  
**Matrikelnummer:** 222852  
**PromotionsbetreuerIn:** PD Dr. Katrin Hahn  
**Promotionsinstitution / Klinik:** Charite Campus Mitte,  
**Neurologie mit Experimenteller Neurologie**

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin  
Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Elise Scherret innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 04.11.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Primär deskriptive Auswertung der Daten; Darstellung anhand von Mittelwert + Standardabweichung, Median + IQR oder Anzahl + Prozente
- Visuelle Darstellung der Daten über Boxplots, Scatterplots, etc.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 02.12.2021

Name des Beraters/der Beraterin:

Digital unterschrieben  
von Miriam Sieg  
Datum: 2021.12.02  
10:55:09 +01'00'

\_\_\_\_\_  
Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel