

Aus dem Institut für Pathologie  
(Direktor: Prof. Dr. med. C. Röcken)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Amyloidosen der Lungen und Bronchien**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
Julius-Valentin Baumgart  
aus Hannover

Kiel 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Röcken  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Olav Jansen  
Tag der mündlichen Prüfung: 05.08.2022  
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 09.02.2022

gez.: Prof. Dr. med. Christoph Röcken  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSGLOSSAR .....</b>	<b>III</b>
<b>ANMERKUNGEN .....</b>	<b>IV</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1 AMYLOID UND AMYLOIDOSEN .....	1
1.1.1 <i>Definition</i> .....	1
1.1.2 <i>Aufbau und Bestandteile des Amyloids</i> .....	2
1.1.3 <i>Amyloidogenese</i> .....	3
1.1.4 <i>Übersicht über die verschiedenen Amyloidtypen</i> .....	4
1.2 EPIDEMIOLOGIE .....	4
1.3 DIAGNOSTIK VON AMYLOIDOSEN .....	5
1.4 THERAPIE VON AMYLOIDOSEN .....	7
1.4.1 <i>Therapie der AL-Amyloidose</i> .....	8
1.4.2 <i>Therapie der ATTR-Amyloidose</i> .....	9
1.4.3 <i>Therapie der AA-Amyloidose</i> .....	10
1.4.4 <i>Amyloidantikörper Therapie</i> .....	10
1.5 DAS AMYLOIDREGISTER KIEL .....	11
1.6 AMYLOIDOSEN IN LUNGEN UND BRONCHIEN .....	11
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>13</b>
2.1 ETHIKVOTUM .....	13
2.2 PATIENTEN .....	13
2.3 HISTOLOGISCHE AUSWERTUNG.....	14
2.4 IMMUNHISTOCHEMIE .....	14
2.5 STATISTIK .....	16
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>18</b>
3.1 AMYLOIDTYPEN .....	18
3.2 DEMOGRAPHISCHE ANALYSE DER PATIENTENKOHORTE.....	19
3.3 HISTOANATOMISCHE VERTEILUNGSMUSTER DER AMYLOIDTYPEN .....	20
3.4 KLINISCHE DATEN .....	24
3.4.1 <i>Systemische und lokale AL-Amyloidosen</i> .....	24
3.4.2 <i>Korrelation der klinischen Amyloidoseausprägung mit den histoanatomischen Verteilungsmustern</i> .....	24
3.4.3 <i>Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) in der Serumimmunfixationselektrophorese</i> .....	25

3.4.4	<i>Knochenmarksuntersuchungen</i> .....	26
3.4.5	<i>Lymphome in der Patientengeschichte</i> .....	26
3.4.6	<i>Ursprünglicher Untersuchungsgrund</i> .....	27
3.4.7	<i>Computertomographie-Befunde</i> .....	27
3.4.8	<i>Patienten mit amyloidosespezifischer Therapie</i> .....	31
3.4.9	<i>Überlebensdaten</i> .....	35
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>37</b>
4.1	SYSTEMISCHE UND LOKALE AL-AMYLOIDOSEN .....	38
4.2	KLINISCHE DATEN .....	39
4.2.1	<i>Untersuchungsgründe</i> .....	39
4.2.2	<i>Computertomographie-Befunde bei Amyloidose in Lungen und Bronchien</i> .....	39
4.2.3	<i>MGUS und hämatoonkologische Grunderkrankungen</i> .....	39
4.2.4	<i>Überlebensdaten</i> .....	40
4.2.5	<i>Histologisch tumorförmige AL-Amyloidosen</i> .....	41
4.2.6	<i>Entzündungsinfiltrat in Amyloidablagerungen</i> .....	41
4.2.7	<i>Ossifikationen in Amyloidablagerungen</i> .....	42
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>44</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>52</b>
7.1	VERÖFFENTLICHUNGEN .....	52
7.2	DANKSAGUNG.....	53

## **Abkürzungsglossar**

AA-Amyloidose: Serum-Amyloid A Amyloidose

AL-Amyloidose: Immunglobulinleichtketten Amyloidose

AL $\lambda$ -Amyloidose: Immunglobulinleichtketten Amyloidose Typ Lambda

AL $\kappa$ -Amyloidose: Immunglobulinleichtketten Amyloidose Typ Kappa

AL-Amyloidose n.o.s.: Immunglobulinleichtketten Amyloidose not otherwise specified

ATTR-Amyloidose: Transthyretin Amyloidose

B-NHL: B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom

CT: Computertomographie

FAB: Fettaspirationsbiopsie

IgG: Immunglobulin G

IgM: Immunglobulin M

MALT Lymphom: extranodales Marginalzonenlymphom vom Mucosa-assoziierten Typ

MGUS: monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

siRNA: small interfering Ribonukleinsäure

## **Anmerkungen**

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde nur die jeweils männliche Form eines Substantivs verwendet. Dies geschah ohne jegliche Wertung.

# 1 Einleitung

## 1.1 Amyloid und Amyloidosen

### 1.1.1 Definition

Amyloid ist charakterisiert durch die pathologische Ablagerung von fehlgefalteten Peptiden und Proteinen in unterschiedlichsten Geweben und Organen. Die Amyloid-bildenden Peptide und Proteine sind unlöslich, toxisch und in einer  $\beta$ -Faltblattstruktur ausgerichtet (Merlini und Bellotti 2003). Die Amyloidablagerungen beeinträchtigen die Funktion gesunder Gewebe und Organe. Die Mechanismen der Organ- und Gewebeschädigung sind noch nicht genau verstanden. Es wird davon ausgegangen, dass eine Kombination verschiedener Faktoren die Schädigung erzeugt. Die Amyloidablagerungen verdrängen nicht nur das gesunde Gewebe und führen somit zu einem Funktionsverlust des betroffenen Organs, sondern haben auch eine direkte Zytotoxizität, wie an Myokardzellen gezeigt werden konnte. Weiterhin scheinen die im Körper zirkulierenden, nicht in Amyloidablagerungen gebundenen, Amyloidproteine an dem Entstehen der Organdysfunktionen mit ursächlich zu sein (Dember et al. 2001; Palladini 2006; Palladini et al. 2010).

Die Erkrankungen, die durch die Ablagerung von Amyloid entstehen, werden als Amyloidosen bezeichnet. Zur Diagnosestellung erfolgt die histopathologische Untersuchung einer mit Kongorot gefärbten Gewebeprobe mit einem Polarisationsmikroskop (Benson et al. 2018; Howie und Brewer 2009; Merlini und Bellotti 2003; Puchtler et al. 1962; Röcken und Sletten 2003). Amyloidosen können jedes Gewebe und Organ betreffen. Je nach Amyloidtyp, histopathologischem Ablagerungsmuster und Organbeteiligung können Amyloidosen unterschiedliche Symptome bewirken und sich dadurch klinisch mit unterschiedlichen Krankheitsbildern präsentieren. Insbesondere muss auch zwischen lokalen und systemischen Amyloidosen unterschieden werden. Lokale Amyloidosen betreffen nur ein Organ. Systemische Amyloidosen betreffen mehrere Organe oder Gewebe gleichzeitig. Intrazerebrale Amyloidablagerungen sind zum Beispiel die Ursache des Morbus Alzheimer, während Amyloidablagerungen im Herzen zu Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen, in den Nieren zu Niereninsuffizienz und nephrotischem Syndrom und in den peripheren Nerven zu peripherer

Polyneuropathie (PNP) führen können. Generell kann jedes Organ von einer Amyloidose betroffen sein, sodass bei einer systemischen Amyloidose, mit Ablagerungen in mehreren Organen, Krankheitsbilder von großer Diversität entstehen können (Merlini und Bellotti 2003; Röcken und Eriksson 2009).

### 1.1.2 Aufbau und Bestandteile des Amyloids

Amyloidablagerungen bestehen zum größten Teil aus den in einer  $\beta$ -Faltblattstruktur ausgerichteten Amyloidfibrillen des amyloiddefinierenden Ursprungproteins. Weiterhin sind regelhaft in den Ablagerungen amyloidassoziierte Proteine nachweisbar. Die Amyloidvorläuferproteine bilden mit ihrer  $\beta$ -Faltblattstruktur und über Wasserstoffbrückenbindungen verbundene Protofilamente. Zwei oder mehr identische, zusammengelegte Protofilamente bilden durch Interaktionen an ihren Seitenketten eine Amyloidfibrille (Benson et al. 2018).

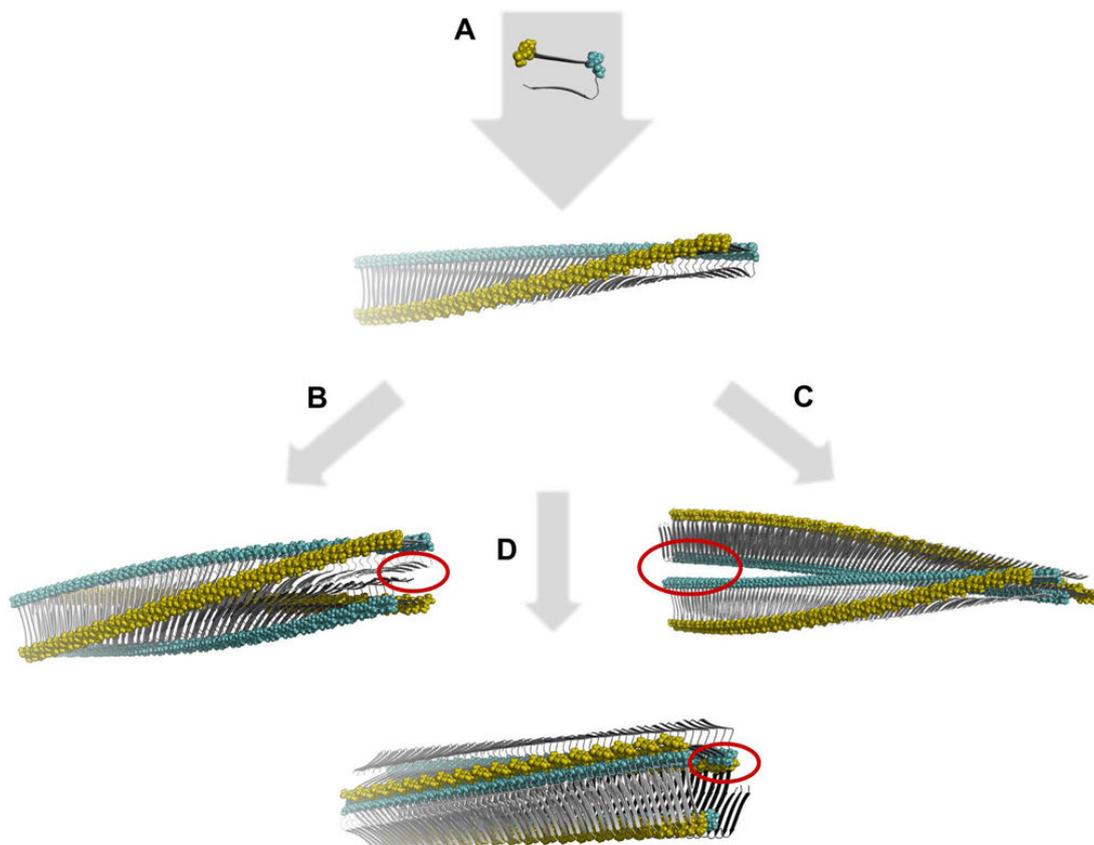


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Amyloidfibrillenbildung. A: einzelne identische Amyloidvorläuferproteine lagern sich linear mit ihrer  $\beta$ -Faltblattstruktur zusammen und bilden ein in sich gedrehtes Protofilament. B.D.C: mehrere Protofilamente lagern sich aneinander an und bilden eine Amyloidfibrille. Durch verschiedene Anlagerungsmuster können unterschiedliche Fibrillenstrukturen gebildet werden. Abbildung aus Fändrich et al. (2018) mit Genehmigung des John Wiley & Sons Verlag.

Zu den amyloidassoziierten Proteinen gehören insbesondere die Serum-Amyloid-P-Komponente, welche sich von Serum-Amyloid-P ableitet, sowie das Proteoglykan Heparansulfat. Weiterhin werden regelmäßig Apolipoprotein E sowie Kollagen Typ IV, Laminin, Perlecan, Entactin, Vitronectin und hochsulfatierte Glykosaminoglykane und Proteoglykane nachgewiesen. Das Vorhandensein verschiedener Kombinationen dieser amyloidassoziierten Proteine ist spezifisch für unterschiedliche Amyloidtypen (Winter et al. 2017). Serum-Amyloid-P Komponente ist in allen Amyloidablagerungen enthalten und bewirkt eine Stabilisierung der Amyloidfibrillen, durch Schutz vor Proteolyse. Heparansulfat bewirkt unter anderem die sauren Eigenschaften des Amyloids und beeinflusst somit das histopathologische Anfärbeverhalten. Zusammen mit Perlecan, Laminin, Entactin und Kollagen IV kann es die Amyloidfibrillenbildung erleichtern und wird mit der Lokalisation der Amyloidablagerungen im Gewebe in Zusammenhang gebracht (McLaurin et al. 2000; Merlini und Bellotti 2003; Pepys et al. 1997).

### 1.1.3 Amyloidogenese

Die Pathophysiologie der Amyloidentstehung ist noch nicht abschließend geklärt. Es gibt jedoch verschiedene in vitro untersuchte Modelle, die Erklärungsansätze liefern. Unterschiedliche Peptide sind unterschiedlich amyloidogen, also geneigt Amyloid zu bilden und die amyloidtypische  $\beta$ -Faltblattstruktur, anstatt ihrer physiologischen Struktur anzunehmen. Diese Neigung scheint durch unterschiedliche Faktoren wie eine geringe Polarität, also Hydrophobizität, und die Struktur der Proteine mit bedingt zu sein (Chiti und Dobson 2006). Weiterhin wirken sich Umgebungsfaktoren, wie Schwankungen des pH-Wertes, sowohl in niedrige saure als auch hohe alkalische Milieus, hohe Umgebungsdrücke, hohe Temperaturen und das Auftreten von organischen Lösungsmitteln, auf die Amyloidogenese aus (Chiti und Dobson 2006; Merlini und Bellotti 2003).

Generell wird angenommen das eine Kernpolymerisation den Grundmechanismus der Amyloidprotofibrillenbildung darstellt. In der einfachsten Form der Kernpolymerisation bilden komplett oder teilweise ungeordnete Monomere durch einen thermodynamischen Prozess sogenannte Nuclei. Von diesen Nuclei ausgehend findet dann die Fibrillenbildung durch das exponentielle Anlagern von weiteren Monomeren statt. Bei

globulären Proteinen sind physiologischerweise Bereiche, die eine solche Nucleusbildung ermöglichen würden, durch die kompakte Proteinstruktur verdeckt. Es kommt jedoch bei Schwankungen des pH-Wertes, Erhöhungen von Umgebungstemperatur und Umgebungsdruck, Abbauprozesse, sowie durch molekulare Interaktionen mit zum Beispiel Chaperonen zu Strukturänderungen, die diese verdeckten Strukturbereiche offenlegen können und so eine Nucleusbildung und Amyloidfibrillenbildung ermöglichen. Weitere, die Nucleusbildung begünstigende, Faktoren scheinen das Vorhandensein von dauerhaft hohen Konzentrationen des Amyloidvorläuferproteins bei der AA- und der AL-Amyloidose zu sein, sowie eine veränderte Proteinprimärstruktur durch z.B. Mutationen wie bei der hereditären ATTR-Amyloidose (Chiti und Dobson 2017).

Neben der Nucleusbildung scheint als sekundärer Mechanismus auch die Fragmentation von fibrillären Aggregaten, innerhalb des Amyloidbildungsprozesses, die Amyloidbildung zu verstärken. Durch die Fragmentierung scheinen neue amyloidogene Bereiche freigelegt zu werden, die wiederum eine neue Nucleusbildung zur Folge haben. Dies führt zu einer Vervielfachung der amyloidbildenden Strukturen und somit der Amyloidbildung (Chiti und Dobson 2017).

#### 1.1.4 Übersicht über die verschiedenen Amyloidtypen

Sechsenddreißig unterschiedliche Amyloidvorläuferproteine und daraus gebildete Amyloidtypen sind bisher bekannt. In Tabelle 1 ist die Amyloidklassifikation nach Amyloidvorläuferproteinen mit den dazugehörigen Amyloidtypen, den am häufigsten betroffenen Organen, der Entstehungsart, also hereditär oder erworben, und der Ausprägungsart (lokal oder systemisch) dargestellt. Die klinisch häufigsten extrazerebralen Amyloidosen sind insbesondere die AL-Amyloidose, die ATTR-Amyloidose und die AA-Amyloidose (Merlini et al. 2011; Röcken und Eriksson 2009).

*Tabelle 1 Übersicht über die Amyloidproteine und Amyloidosen (Benson 2018). Abkürzungen: ZNS: zentrales Nervensystem, ANS: autonomes Nervensystem, PNS: peripheres Nervensystem, GSS-Syndrom: Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom, m.: mutiert, WT.: Wildtyp, CJD: Creutzfeld-Jakob-Krankheit; \* ADan ist ein Produkt des gleichen Gens wie Abri, \*\* noch nicht mit Aminosäuresequenzanalyse bewiesen, \*\*\* gesamte Aminosäuresequenz wird etabliert; Tabelle adaptiert nach Benson et al. (2018)*

Amyloidprotein	Vorläuferprotein	systemisch(S)/ lokal(L)	Hereditär (H)/ erworben (E)	Organbeteiligung
AL	Immunglobulinleichte-kette	S, L	E, H	Alle Organe, normalerweise ohne ZNS
AH	Immunglobulin-schwerkette	S, L	E	Alle Organe außer ZNS
AA	(Apo) Serum Amyloid A	S	E	Alle Organe außer ZNS
ATTR	Transthyretin WT.	S	E	Herz, Lunge, Ligamente, Sehenscheiden
	Transthyretin m.	S	H	PNS, ANS, Herz, Auge, Leptomeningen
Aβ2M	β 2 Mikroglobulin WT.	S	E	Muskuloskelettales System
	β 2 Mikroglobulin m.	S	H	ANS
AApoAI	Apolipoprotein A I, m.	S	H	Herz, Leber, Nieren, PNS, Hoden, Larynx, Haut (C-terminale Mutationsvarianten)
AApoAII	Apolipoprotein A II, m.	S	H	Nieren
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, WT.	S	E	Nieren, Knochenmark
AApoCII	Apolipoprotein C II, m.	S	H	Nieren
AApoCIII	Apolipoprotein C III, m.	S	H	Nieren
Agel	Gelsolin, m.	S	H	PNS, Kornea
Alys	Lysozym, m.	S	H	Nieren
ALECT2	Leukozyten-chemotaktischer Faktor 2	S	E	Vor allem Nieren
AFib	Fibrinogen α, m.	S	H	Vor allem Nieren
ACys	Cystatin C, m.	S	H	PNS, Haut
ABri	ABriPP, m.	S	H	ZNS

ADan*	ADanPP, m.	L	H	ZNS
A $\beta$	A $\beta$ Vorläuferprotein, WT.	L	E	ZNS
	A $\beta$ Vorläuferprotein, m.	L	H	ZNS
A $\alpha$ Syn	$\alpha$ -Synuklein	L	E	ZNS
ATau	Tau	L	E	ZNS
APrP	Prionenprotein, WT.	L	E	CJD, tödliche familiäre Schlaflosigkeit
	Prionenprotein, m.	L	H	CJD, tödliche familiäre Schlaflosigkeit, GSS-Syndrom
	Prionenprotein, m.	S	H	PNS
ACal	(Pro)Calcitonin	L	E	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
AIAPP	Amylin (Inselzellen-amyloidprotein)	L	E	Langerhans-Inseln, Insulinome
AANF	Atrialer natriuretischer Faktor	L	E	Herzvorhof
APro	Prolactin	L	E	Hypophysen Prolaktinome, alternde Hypophyse
AIns	Insulin	L	E	Iatrogen, lokale Injektionen
ASPC**	Surfactant-Protein	L	E	Lunge
AGal7	Galectin 7	L	E	Haut
ACor	Corneodesmosin	L	E	Verhornendes Epithel, Haarfollikel
AMed	Lactadherin	L	E	Senile Media der Aorta
AKer	Keratoepithelin	L	E	Kornea, hereditär
ALac	Laktoferrin	L	E	Kornea
AOAAP	Odontogenes ameloblasten-assoziiertes Protein	L	E	odontogene Tumoren
ASem1	Semenogelin 1	L	E	Bläschendrüsen
AEnf	Enfurvitide	L	E	Iatrogen
ACatK***	Kathepsin K	L	E	Tumorassoziiert

#### 1.1.4.1 AL-Amyloidosen

Amyloidosen, die Immunglobulin-Leichtketten als Vorläuferproteine haben (AL-Amyloidosen), können systemisch und lokal auftreten. Wobei systemisch die Ablagerung von Amyloid in mehreren verschiedenen Organen und lokal die Ablagerung in nur einem Organ bedeutet. Diese Unterscheidung ist relevant, da systemische AL-Amyloidosen eine sehr viel schlechtere Prognose als lokale AL-Amyloidosen haben. Systemische AL-Amyloidosen bedürfen gegebenenfalls einer aggressiveren Therapie. Während das mediane Überleben von Patienten mit systemischer AL-Amyloidose und Herzbeteiligung bei 15,7 Monaten liegt, beträgt bei Patienten mit einer lokalen AL-Amyloidose die mediane Überlebenszeit von über 70-jährigen Patienten 12,1 Jahre. Das 10-Jahres-Überleben beträgt bei lokalen AL-Amyloidose sogar 80,3% (Kristen et al. 2016; Mahmood et al. 2015). Bei AL-Amyloidosen kann fast jedes Organ betroffen sein. Am häufigsten findet man die Beteiligung von Nieren, Herz, Leber, Gastrointestinaltrakt, Milz und Lunge sowie in peripheren Nerven, Blutgefäßen und der Zunge. AL-Amyloidosen entstehen im Rahmen von hämato-onkologischen Grunderkrankungen, mit einer Vermehrung von klonalen Plasmazellen, die mit einer vermehrten Produktion von klonalen Antikörpern einhergehen. Typisch ist das Auftreten einer Amyloidose bei einem Multiplen Myelom, Plasmozytom, Immunozytom und der nichtmalignen Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). Von Patienten mit einem MGUS entwickelt sich bei 4 Prozent durchschnittlich innerhalb von 9 Jahren eine AL-Amyloidose. Ungefähr 10 Prozent der Patienten, welche an einem Multiplen Myelom erkrankt sind, sind auch an einer AL-Amyloidose erkrankt (Kyle et al. 2002; Röcken et al. 2006; Schönland et al. 2009). Die Therapie der AL-Amyloidosen umfasst Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation bei systemischen AL-Amyloidosen während bei lokalen AL-Amyloidosen meist eine restriktive, symptomatische und lokale Therapie angestrebt wird (Milani et al. 2017; Palladini und Merlini 2016).

#### 1.1.4.2 ATTR-Amyloidosen

Transthyretin (ATTR) Amyloidosen haben als Vorläuferprotein Transthyretin. Dieses ist ein Transportprotein von Schilddrüsen-Hormon und Vitamin A, das in der Leber gebildet wird. ATTR-Amyloidosen gibt es als hereditäre Erkrankung, aufgrund einer Punktmutation im *TTR*-Gen (ATTRm-Amyloidose), und als nicht hereditäre Wildtyp-

Variante, bei der keine Keimbahnmutation vorliegt (ATTRwt-Amyloidose). Klinisch imponiert die ATTR-Amyloidose mit sensomotorischer Polyneuropathie und Kardiomyopathie (Ando et al. 2013; Dubrey et al. 2015; Plante-Bordeneuve 2014).

#### 1.1.4.3 AA-Amyloidosen

Serum-Amyloid A Amyloidosen (AA-Amyloidosen) haben das Akut-Phase-Protein Serum-Amyloid A als Vorläuferprotein und bilden hauptsächlich Amyloidablagerungen in den Nieren. Dies führt zu Niereninsuffizienz, Proteinurie und nephrotischem Syndrom. AA-Amyloidosen treten gehäuft bei Patienten mit systemisch entzündlichen Erkrankungen auf. Insbesondere Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, rheumatoider Arthritis und hereditären periodischen Fiebersyndromen wie dem Familiärem Mittelmeerfieber sind betroffen (Merlini et al. 2011; Okuda et al. 2018; Röcken und Eriksson 2009)

## 1.2 Epidemiologie

Die Amyloidose ist eine seltene Erkrankung. Die epidemiologischen Daten zu Häufigkeiten, Altersverteilungen und Geschlechterverteilungen sind begrenzt. Die klinischen Symptome von Amyloidosen sind unspezifisch und überschneiden sich mit denen von häufigeren Erkrankungen. Dies führt dazu, dass insbesondere bei indolentem oder klinisch wenig einschränkendem Krankheitsverlauf keine Gewebeproben entnommen werden. Somit ist die Diagnosestellung einer Amyloidose häufig nicht möglich und es ist davon auszugehen, dass Amyloidosen unterdiagnostiziert sind (Röcken et al. 2006; Röcken und Eriksson 2009; Röcken und Sletten 2003; Ussavarungsi et al. 2017).

Die geschätzte Prävalenz aller Amyloidtypen in westlichen Ländern beträgt 14 pro Millionen Personenjahre (Magy-Bertrand et al. 2008). Für die AL-Amyloidose wird die Prävalenz auf 8,9 pro Millionen Personenjahre geschätzt (Kyle et al. 1992).

Die hereditären Amyloidosen treten in manchen Ländern endemisch auf wie z.B. in Portugal, Nordschweden und Japan. Es wird davon ausgegangen, dass die häufigste Mutation (p.Val50Met) bei Patienten mit einer ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie

in diesen Ländern eine Prävalenz von bis zu 1:1000 hat. (Hawkins et al. 2015) Für die ATTRwt-Amyloidose ist eine Prävalenz von bis zu 25% bei den über 85-jährigen sowie eine stetig mit dem Alter ansteigende Prävalenz beschrieben (Tanskanen et al. 2008).

Bei der AA-Amyloidose zeigt sich in Bezug auf die zugrundeliegenden entzündlichen Erkrankungen eine Abnahme der betroffenen Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis und eine Zunahme an Patienten mit chronischen Entzündungen durch Infektionen, durch intravenösen Drogenkonsum, nichtalkoholische Steatohepatitis und Patienten mit unbekannter Ursache der chronischen Entzündung (Blank et al. 2018; Lane et al. 2017).

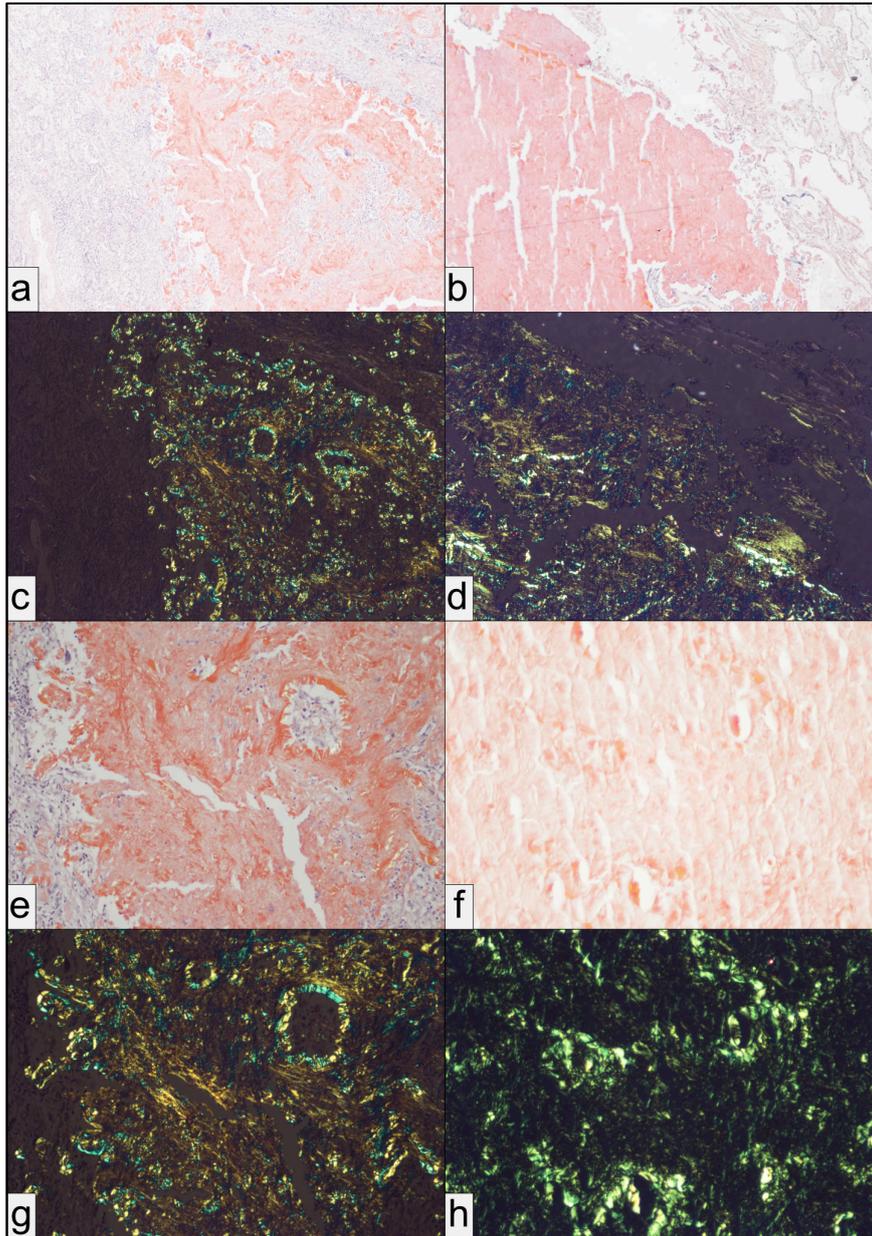
### **1.3 Diagnostik von Amyloidosen**

Amyloid kann nur von einem Pathologen diagnostiziert werden, da es eine morphologische Diagnose einer histologisch untersuchten Gewebeprobe ist. Der Goldstandard zur Diagnosestellung ist die histopathologische Untersuchung einer mit Kongorot gefärbten Gewebeprobe mit einem Polarisationsmikroskop. Hierbei wird unter polarisiertem Licht eine charakteristische anomale Polarisationsfarbe festgestellt (Benson et al. 2018; Howie und Brewer 2009; Puchtler et al. 1962; Röcken und Sletten 2003).

Da sich Amyloidosen klinisch unspezifisch präsentieren und andere Krankheiten mit ihren Symptomen imitieren können, dauert die Diagnosestellung einer AL-Amyloidose nach Auftreten der ersten Symptome in fast 40% der Fälle über ein Jahr (Lousada et al. 2015). Als Biomarker können das N-Terminale-Typ-B natriuretische Peptid, Troponin, Albuminurie, freie-Leichtketten im Serum und Urin, Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives-Protein, Alpha-2-Globulin sowie das Serum-Albumin verwendet werden. Diese sind jedoch alle nicht spezifisch und können nur den Verdacht auf eine Amyloidose erhärten und die Indikation zur Entnahme einer Gewebeprobe unterstützen (Palladini und Merlini 2016; Röcken et al. 2006).

Wenn eine Gewebeprobe entnommen werden soll, gibt es verschiedene Möglichkeiten, um amyloidhaltiges Gewebe zu gewinnen. Entweder kann aus einem vermutlich betroffenen Organ eine Probe entnommen werden oder bei Verdacht auf eine systemische Amyloidose auch eine Fettaspirationsbiopsie (FAB) aus subkutanem

Fettgewebe durchgeführt werden. Vorteile der FAB sind das geringe Nebenwirkungsprofil und der hohe prädiktive Wert für das Vorliegen einer systemischen AL-Amyloidose von fast 100% (Röcken et al. 2006). Nachdem Amyloid in einer Gewebeprobe bestätigt wurde, muss es klassifiziert werden, um genau zu sagen, welcher Amyloidtyp vorliegt. Bei Vorliegen einer ATTR-Amyloidose sollte anschließend eine Gensequenzierung stattfinden, um zu bestimmen, ob eine hereditäre Amyloidose vorliegt und welche Mutation genau die Krankheit bedingt. Nach der Diagnose einer AL-Amyloidose sollte möglichst eine Knochenmarksbiopsie entnommen werden, um festzustellen, ob die Amyloidose auf der Grundlage eines Multiplen Myeloms oder einer anderen hämatopoetischen Erkrankung entstanden ist. Hiernach erfolgt ein Staging, um festzustellen, ob eine systemische oder eine lokale Amyloidose vorliegt und welche Organe betroffen sind. Hierfür können unter anderem Echokardiographie, Magnetresonanztomographie, Computertomographie, Sonographie, Elektrokardiographie und Blutuntersuchungen hilfreich sein. Anhand dieser Informationen kann entschieden werden, welche Therapie für den jeweiligen Patienten am besten ist (Merlini et al. 2011; Palladini und Merlini 2016).



*Abbildung 2 Nachweis von Amyloidablagerungen mit Kongorotfärbung unter polarisiertem Licht. Zwei Fälle mit Amyloidablagerungen aus der Lunge; a, c, e, g: Fall 1 mit Übersicht unter nicht polarisiertem (a) und unter polarisiertem Licht (c), Ausschnittvergrößerung aus Fall 1 unter nicht polarisiertem (e) und unter polarisiertem Licht (g); Fall 2 mit Übersicht unter nicht polarisiertem (b) und unter polarisiertem Licht (d), Ausschnittvergrößerung aus Fall 2 unter nicht polarisiertem (f) und unter polarisiertem Licht (h); a, b, c und d in 40-facher Vergrößerung, e, f, g, h: in 200-facher Vergrößerung.*

#### **1.4 Therapie von Amyloidosen**

Die Therapie von Amyloidosen ist je nach Amyloidtyp unterschiedlich. Sie richtet sich meistens gegen die zugrundeliegenden Entstehungsmechanismen und verhindert

oder verlangsamt somit die Neubildung von Amyloidablagerungen und das Vorschreiten der Erkrankung.

#### 1.4.1 Therapie der AL-Amyloidose

Da die AL-Amyloidose lokal oder systemisch auftreten kann, und die Prognose der systemischen AL-Amyloidose sehr viel schlechter ist als die der lokalen AL-Amyloidose (Kourelis et al. 2017; Mahmood et al. 2015), muss zwischen lokalen und systemischen AL-Amyloidosen eine grundlegende Unterscheidung stattfinden. Für die lokalen AL-Amyloidosen wird aufgrund der guten Überlebensdaten generell keine systemische Therapie empfohlen, sondern symptomlindernde Therapien. Hierzu gehören zum Beispiel die operative Entfernung großer Amyloidknoten oder auch die Bestrahlung mittels perkutaner Strahlentherapie (Lang et al. 2015; Neben-Wittich et al. 2007; Piazza et al. 2003).

Für die systemischen AL-Amyloidosen wird normalerweise eine systemische zytoreduktive Therapie gewählt, die als Ziel eine Elimination der Plasmazellen hat, welche die amyloidogenen Immunglobulin-Leichtketten produzierenden. Eine Reduktion der freien amyloidogenen Immunglobulin-Leichtketten bewirkt eine Verbesserung der Organfunktion und der Überlebensprognose (Milani et al. 2018).

Die Chemotherapie-Protokolle, die bei einer systemischen AL-Amyloidose zur Anwendung kommen, orientieren sich an denen für das multiple Myelom, welches auch eine der zugrundeliegenden Erkrankungen ist. Die Patienten werden risikoadaptiert je nach Organfunktionseinschränkung durch die Amyloidose behandelt. Bei Niedrigrisiko-Patienten ist durch eine autologe Stammzelltransplantation eine Heilung möglich. Als Niedrigrisiko-Patienten gelten Patienten mit einem NT-proBNP <5000 ng/l, cardialem Troponin T < 0,06 ng/ml, Alter unter 65 Jahren, „Performance Status“ nach „Eastern Cooperative Oncology Group“ von 0-2, eGFR >50 ml/Minute pro 1,73m<sup>2</sup> (außer bei Dialysepatienten), NYHA Stadium <III, Ejektionsfraktion >45%, systolischem Blutdruck im Stehen über 90 mmHg und Kohlenmonoxid-Transferfaktor über 50% (Palladini und Merlini 2016).

Bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko werden unterschiedliche Chemotherapieprotokolle genutzt. Beispiele an Wirkstoffkombinationen sind Melphalan und Dexamethason oder Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason oder Bortezomib, Melphalan und Dexamethason. Bei Patienten mit hohem Risiko werden diese

Wirkstoffkombinationen in niedrigeren Dosierungen verwendet (Milani et al. 2018; Palladini und Merlini 2016).

Bei therapierefraktären Patienten werden neben den schon genannten Chemotherapeutika Kombinationen auch Immunmodulatoren wie Lenalidomid und Pomalidomid verwendet. (Milani et al. 2018)

#### 1.4.2 Therapie der ATTR-Amyloidose

Da für die von einer ATTR-Amyloidose betroffenen Patienten die Linderung von Erkrankungssymptomen an erster Stelle steht, ist bei der Therapie der ATTR-Amyloidose eine von den betroffenen Organen abhängige Therapie von großer Wichtigkeit. Bei Patienten mit peripherer Amyloidneuropathie ist zum Beispiel die Behandlung von neuropathischen Schmerzen essentiell. Bei einer Beteiligung der, das Herz innervierenden Nerven kann eine Herzschrittmacherimplantation helfen und bei Patienten mit einer Herzbeteiligung eine Diuretikaeinstellung mit Schleifendiuretika (Ando et al. 2013).

Ein kausaler Therapieansatz bei einer hereditären ATTR-Amyloidose ist die Lebertransplantation. Da über 90% des, durch die Mutation veränderten, Transthyretin in der Leber gebildet werden. Die Lebertransplantation wird nur für Patienten in einem frühen Stadium der Amyloidose empfohlen, aufgrund der Größe des Eingriffs und der Operationsrisiken bei fortgeschrittener Erkrankung. Eine spezielle Form der Lebertransplantation bei der ATTR-Amyloidose ist die Domino-Lebertransplantation. Hierbei wird dem ATTR-Amyloidosepatienten eine gesunde Spenderleber transplantiert und die explantierte Leber des Amyloidosepatienten wird einem Patienten transplantiert, der die Lebertransplantation aufgrund einer anderen Grunderkrankung benötigt. Da die Leber der ATTR-Amyloidosepatienten abgesehen von dem Gendefekt im Transthyretin meistens gesund ist und die Entwicklung einer klinisch manifesten ATTR-Amyloidose über Jahre bis Jahrzehnte andauert, kann mit den Lebern der ATTR-Amyloidosepatienten gut älteren Patienten oder solchen, die sonst keine guten Aussichten auf eine Spenderleber hätten, geholfen werden. Die Patienten, die eine Leber von einem ATTR-Amyloidosepatienten erhalten haben, benötigen regelmäßige Kontrolluntersuchungen bezüglich des Auftretens einer ATTR-Amyloidose (Ando et al. 2013; Dubrey et al. 2015).

Da die Ergebnisse der Lebertransplantation nur bei einem gewissen Anteil der Patienten gut sind und somit nur diesen die Lebertransplantation sinnvoll als Therapie anzubieten ist und innerhalb der letzten Jahre die Pathomechanismen der Amyloidogenese weiter erforscht wurden, konnten auch Pharmakotherapeutika zur kausalen Behandlung der ATTR-Amyloidose entwickelt werden. Als therapeutische Ansätze gelten die Stabilisierung von Transthyretin-Tetrameren, durch Medikamente wie Tafamidis und Diflusal, oder die Unterdrückung der Produktion von Transthyretin in der Leber, durch Antisense-Nukleotide, wie Inotersen, und durch siRNA (small interfering RNA) Moleküle wie Patisiran (Dubrey et al. 2015; Gales 2019; Lamb und Deeks 2019; Maurer et al. 2018; Rizk und Tuzmen 2019).

#### 1.4.3 Therapie der AA-Amyloidose

Da AA-Amyloidosen durch eine chronische Entzündung und daraus folgender Überproduktion von dem Akut-Phase-Protein Serum Amyloid A entstehen, ist der Grundsätzliche Therapieansatz das Unterdrücken oder Beenden der zugrundeliegenden Entzündung. Hierfür haben sich mittlerweile verschiedene Biologika etabliert. Als besonders wirksam hat sich der Anti-Interleukin-6-Antikörper Tozilizumab herausgestellt, da Interleukin-6 eine Schlüsselrolle in der Stimulation der Serum Amyloid A Produktion einnimmt (Okuda et al. 2018). Anti-Tumornekrosefaktor-Antikörper wie Infliximab haben sich bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und AA-Amyloidose als ausschlaggebend erwiesen. (Okuda et al. 2018) Bei Patienten mit Familiärem Mediterranem Mittelmeerfieber haben sich Anti-Interleukin-1-Antikörper wie Anakinra als erfolgsversprechend bei Colchizin resistentem Krankheitsverlauf gezeigt (Özçakar et al. 2016).

#### 1.4.4 Amyloidantikörper Therapie

Ein weiterer Therapieansatz bei Amyloidosen ist die Entwicklung von Antikörpern gegen die Amyloidablagerungen. Diese sollen zu einem Abbau von bereits bestehenden Amyloidablagerungen führen. Ein Antikörper gegen Amyloid-P-Komponente, die ubiquitär in Amyloidablagerungen vorkommt und die Ablagerungen vor dem Abbau schützt, kombiniert mit dem Molekül CPHPC, welches die Bindungsstelle von Amyloid-P-Komponente an Amyloidfibrillen blockiert, wurde in klinischen Studien

(NCT03044353) getestet und soll nun weiterentwickelt werden (Hawkins et al. 2015; Milani et al. 2018; Popkova et al. 2020).

Der Antikörper CAEL101, welcher an AL-Amyloidfibrillen bindet und neutrophile Granulozyten aktiviert, wird derzeit in klinischen Studien untersucht (Popkova et al. 2020; Valent et al. 2020)

## **1.5 Das Amyloidregister Kiel**

Das Amyloidregister Kiel besteht seit 2009 am Institut für Pathologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und ist ein Referenzzentrum für die Amyloiddiagnostik und Klassifikation. Es ist eines der weltweit größten Register für Amyloidosefälle mit über 6700 Fällen von Amyloidosen aus unterschiedlichsten Organen und Geweben. Aufgrund der großen Fallzahlen sind einmalige Untersuchungen und Einblicke in die Pathologie der Amyloidosen möglich (Röcken 2018).

## **1.6 Amyloidosen in Lungen und Bronchien**

Lungen und Bronchien können von systemischen und lokalen Amyloidosen betroffen sein. Die Beteiligung der Lungen, im Rahmen einer systemischen Amyloidose, ist relativ häufig, wobei die meisten Patienten hierdurch keine klinische Beschwerdesymptomatik haben. Somit sind Amyloidosen in Lungen und Bronchien häufig eine Zufallsdiagnose (Khor und Colby 2017; Milani et al. 2017). Es ist jedoch auch von einer hohen Dunkelziffer an nicht diagnostizierten Fällen auszugehen, aufgrund der großen Symptomvariabilität und der Problematik, dass die Diagnosestellung nur Anhand einer Gewebeprobe erfolgen kann (Hagmeyer et al. 2012; Ussavarungsi et al. 2017). Eine exakte Diagnosestellung und Klassifikation von Amyloidtyp und Differenzierung zwischen systemischen und lokalen Amyloidosen ist essentiell, da hiervon die Prognose und Therapieoptionen der Patienten abhängen (Kourelis et al. 2017; Mahmood et al. 2015; Milani et al. 2017).

Patienten mit Amyloidose der Lungen und Bronchien können als klinische Symptome Dyspnoe, Husten, Hämoptysen, Pleuraergüsse, Pneumonien und einen pulmonal arteriellen Hypertonus haben. In Röntgen- und Computertomographieaufnahmen des Thorax lassen sich in den Lungen Knoten, bronchiale Wandverdickungen, Zysten, Kalzifikationen, alveolär-septale Verdickungen, Atelektasen und Milchglasverdichtungen finden. Da diese klinischen Symptome und die Befunde der bildgebenden Verfahren sehr unspezifisch sind, umfassen die Differentialdiagnosen der pulmonalen Amyloidosen viele im klinischen Alltag sehr relevante Erkrankungen wie zum Beispiel benigne und maligne Neoplasien, infektiöse, interstitielle und granulomatöse Lungenerkrankungen (Hagmeyer et al. 2012; Khor und Colby 2017; Milani et al. 2017; Renapurkar und Kanne 2013).

Histopathologisch werden häufig eine noduläre pulmonale Amyloidose, eine diffus alveolär-septale und eine tracheobronchiale Amyloidose voneinander unterschieden. Die nodulär pulmonale Amyloidose besteht aus einer oder mehreren knotigen Amyloidablagerungen während die diffus alveolär-septale Amyloidose aus kleinen parenchymal in den Alveolarsepten und Gefäßen abgelagerten Amyloidplaques besteht. Die tracheobronchiale Amyloidose zeigt sich meistens durch submuköse Amyloidablagerungen an mehreren Stellen. Diese drei Ausprägungsformen können auch radiologisch mittels Computertomographie-Untersuchungen (CT-Untersuchungen) unterschieden werden (Khor und Colby 2017; Milani et al. 2017; Renapurkar und Kanne 2013).

In dieser Doktorarbeit sollten die Hypothesen geprüft werden, dass (1) sich die Prognose von Patienten mit lokaler und systemischer pulmonaler AL-Amyloidose unterscheidet und (2) dass es histopathologische Unterschiede zwischen den beiden Formen der pulmonalen AL-Amyloidose gibt. Um meine Hypothesen zu prüfen, habe ich alle Fälle von Patienten mit einer Amyloidose der Lungen und Bronchien aus dem Amyloidregister Kiel herausgesucht und auf folgende klinisch-pathologischen Eigenschaften hin untersucht: Amyloidtyp, Amyloidverteilungsmuster, Patientenalter und Geschlecht, systemische oder lokale Ausprägung der Amyloidose, klinische Symptome, Therapie, hämatologische Grunderkrankung und Überlebenszeit nach Diagnosestellung.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Ethikvotum**

Diese Studie wurde, der Deklaration von Helsinki folgend, von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität genehmigt (AZ.: D 581/15 – 585/15)

### **2.2 Patienten**

Aus dem Amyloid Register Kiel wurden 227 Fälle mit einer Biopsie oder einem Resektat der Lungen und Bronchien herausgesucht. Diese Gewebeproben wurden zwischen Januar 2006 und Januar 2017 zum Zwecke der Einholung einer Zweitmeinung und ggf. Bestätigung der Diagnose an das Amyloidregister Kiel geschickt. 20 Gewebeproben von 20 Patienten wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen, da die Diagnose Amyloid nicht bestätigt werden konnte.

Bei allen gesicherten Fällen mit einer bronchialen oder pulmonalen AL-Amyloidose wurden die einsendenden Pathologien kontaktiert und um Überlassung der Kontaktinformationen der behandelnden Ärzte, gebeten. Die behandelnden Ärzte wurden daraufhin angeschrieben und gebeten, einen Fragebogen auszufüllen sowie den letzten Arztbrief einzuschicken. Der Fragebogen wurde entworfen, um Informationen über die klinische Präsentation, die Ausprägung hinsichtlich lokaler oder systemischer AL-Amyloidose, das Follow-up der Patienten, die gewählte Behandlungsform, das Auftreten von Lymphomen und anderen hämatologischen Erkrankungen sowie Monoklonaler Gammopathien unklarer Signifikanz in der Serumimmunofixations-Elektrophorese (MGUS) zu erfahren.

Nach Einschluss der Patienten und Erhebung der klinischen Daten wurden die Patienten pseudonymisiert und die Auswertung erfolgte nur noch in kumulativer Form.

### **2.3 Histologische Auswertung**

Alle Gewebeprobe­n waren in Formalin fixiert und in Paraffin (FFPE) eingebettet worden. Von jedem Paraffinblock wurden 2 µm dicke Serienschnitte angefertigt, die mit Hämato­xilin-Eosin (HE), Kongorot und immunhistochemisch gefärbt wurden (siehe Immunhistochemie). Das Vorliegen von Amyloid wurde bestätigt, wenn eine charakteristische anomale Polarisationsfarbe nach Kongorotfärbung im Polarisationsmikroskop nachgewiesen wurde. Das histoanatomische Verteilungsmuster der Amyloidablagerungen wurde für jede Gewebeprobe, in Bezug auf alveolär-septale, noduläre, tumor­förmige, vaskuläre sowie interstitielle Ablagerungen ermittelt. Als alveolär-septale Amyloidablagerungen wurden Amyloidablagerungen innerhalb der Alveolarsepten gewertet, die der vorgegebenen Grundstruktur der Alveolen folgten. Vaskuläre Ablagerungen wurden als Amyloidablagerungen innerhalb von Gefäßwänden definiert und noduläre als aus kleinen Knoten bestehende Amyloidablagerungen ohne diffuse Beteiligung des umliegenden Gewebes. Als tumorförmig wurden große solitäre Amyloidmassen bezeichnet und als interstitiell kleine diffus verteilte Amyloidablagerungen außerhalb der Alveolarwände, z.B. peribronchial.

Weiterhin wurden histologische Auffälligkeiten wie das Vorhandensein eines Entzündungsinfiltrats, mehrkerniger histiozytärer Riesenzellen und Ossifikationen dokumentiert.

### **2.4 Immunhistochemie**

Die immunhistochemischen Färbungen wurden mit kommerziell erhältlichen monoklonalen Antikörpern gegen AA-Amyloid (MC1-Klon; Code M0759; 1:2000) und polyklonalen Antikörpern gegen Amyloid-P-Komponente (Code A0302; 1:2000), Fibrinogen (Code A0080; 1:1000), Kappa-Leichtkette (Code A0191; 1:100000), Lambda-Leichtkette (Code A0193; 1:1:50000), Lysozym (Code A0099; 1:2000) und Prealbumin (Code A0002; 1:3000; alle von DAKO, Glostrup, Dänemark) durchgeführt. Weiterhin wurden nicht kommerziell erhältliche polyklonale Antikörper gegen Apolipoprotein A1 (anti-apo A1; 1:1000), Lambda-Leichtketten Amyloidproteine (AL1-Antikörper, 1:250),

Lambda-Leichtketten Amyloidpeptide (AL3, 1:250; AL7, 1:200), Transthyretin (TTR3, 1:2000) und Kappa-Leichtketten Amyloidpeptide (AK3, 1:1000) verwendet. Die Immunfärbungen wurden an formalinfixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebeschnitten mit dem BenchMark<sup>®</sup>XT Immunfärbeautomaten unter Verwendung des ultraView<sup>™</sup> Universal Alkaline Phosphatase Red (in älteren Fällen Brown) Detection Kit (beide von Ventana Medical Systems, Inc. Tucson, Arizona) oder mit dem Bond Max Leica Immunfärbeautomaten unter Verwendung des Bond Polymer Refine Red Detection Kit (Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland) vollautomatisiert durchgeführt. Die Antigen-Demaskierung wurde mit der ER2-Bond Epitope Retrieval Solution 2 (für Amyloid-P-Komponente, lambda-Leichtkette, kappa-Leichtkette, TTR3 und Prealbumin), der ER1-Bond Epitope Retrieval Solution 1 (für Apo A1 und Fibrinogen) oder Enzyme 1 (für AL7), alle von Leica Microsystems aus Wetzlar, Deutschland, nach den Herstelleranweisungen durchgeführt.

Der Nachweis des Amyloidproteins wurde als positiv gewertet, wenn die Immunreaktion stark und homogen über das gesamte Amyloiddepot ausfiel. Undeutliche schwache Färbungen von nur einzelnen Ablagerungen oder Teilen eines Amyloiddepots wurden als negativ und nicht beweisend für das jeweilige Amyloidprotein gewertet. Bei eindeutig positiven Färbungen gegen mehr als ein Amyloidvorläuferprotein wurde der Fall als gemischte Amyloidose gewertet. AL-Amyloidablagerungen mit positivem Färbeverhalten mit Antikörpern gegen lambda- und kappa-Leichtketten wurden als AL-Amyloid n.o.s. (*not otherwise specified*) diagnostiziert.

Die Immunfärbungen mit Antikörpern gegen Fibrinogen und Lysozym wurden bis 2011 routinemäßig durchgeführt. Danach wurden diese Färbungen nur noch durchgeführt, wenn eine AFib- oder ALys-Amyloidose als Differentialdiagnosen erwogen wurden. Der Anti-Prealbumin-Antikörper wurde 2010 durch den Anti-TTR-Peptidantikörper (TTR3) ersetzt. Der Anti-lambda-Leichtketten-Antikörper AL7 wurde 2007 eingeführt und der Antikörper gegen AL3 routinemäßig bis 2011 eingesetzt. Der Anti-kappa-Leichtketten-Antikörper AK3 wurde 2011 eingeführt und wird seitdem routinemäßig verwendet. Innerhalb jeder Färberunde wurden auf die Objektträger aufgebrachte Positiv- und Negativkontrollen, mittels eines *Tissue Microarrays* bestehend aus 16 Gewebestücken aus AA-, AL $\lambda$ - und ATTR-Amyloid sowie nicht-neoplastischem Lebergewebe, genutzt.

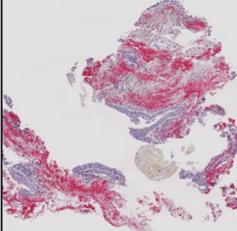
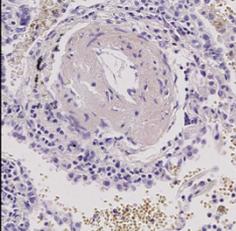
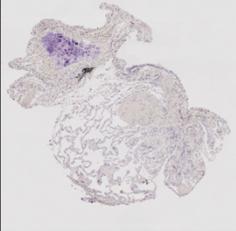
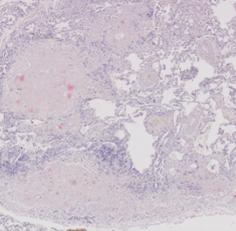
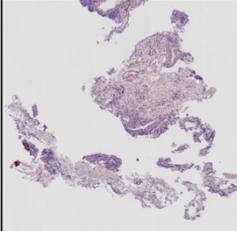
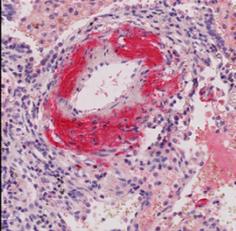
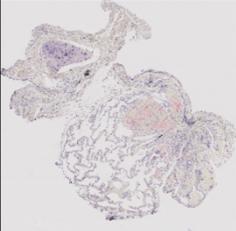
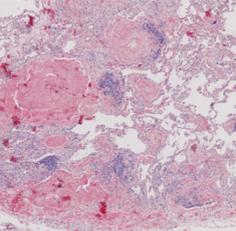
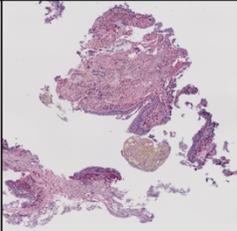
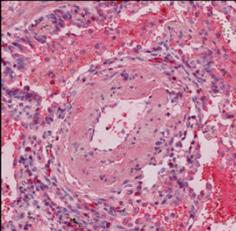
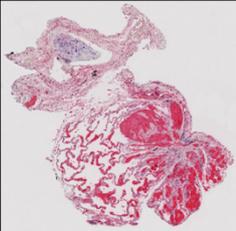
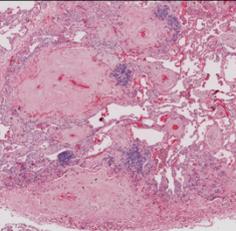
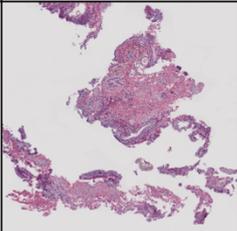
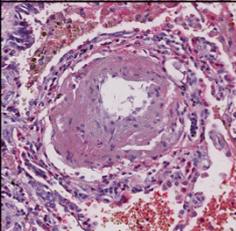
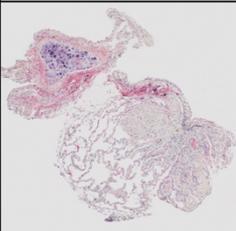
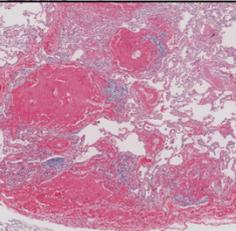
	AA-Amyloid	ATTR-Amyloid	AL $\lambda$ -Amyloid	AL $\kappa$ -Amyloid
anti-AA-Amyloid Antikörper				
anti-Transthyretin Antikörper				
anti- $\lambda$ -Leichtketten Antikörper				
anti- $\kappa$ -Leichtketten Antikörper				

Abbildung 3 Immunhistochemische Klassifikation der Amyloidtypen. Das AA-Amyloid zeigt bei Färbung mit dem AA-Amyloid Antikörper eine Immunreaktion. Die Färbung mit den Antikörpern gegen Transthyretin,  $\lambda$ -Leichtkette und  $\kappa$ -Leichtkette zeigt keine Immunreaktivität. Das ATTR-Amyloid zeigt eine Immunreaktivität mit dem gegen Transthyretin gerichteten Antikörper. Die anderen Antikörper sind immunnegativ. Die AL-Amyloidose  $\lambda$ -Leichtkette und  $\kappa$ -Leichtkette zeigen eine Immunreaktion mit dem zugehörigen Leichtketten-Antikörper. Immunreaktivität mit anderen Antikörpern ist nicht vorhanden. Vergrößerungen: AA-Amyloid: 50-fach vergrößert, ATTR-Amyloid 200-fach vergrößert, AL-Amyloid  $\lambda$ -Leichtkette: 40-fach vergrößert, AL-Amyloid  $\kappa$ -Leichtkette: 30-fach vergrößert.

## 2.5 Statistik

Die Analysen und statistische Tests wurden mit IBM SPSS Statistics Version 24 (International Business Machines, Armonk, New York, USA) durchgeführt. Fälle mit AA-

oder gemischter Amyloidose wurden von den diagnosespezifischen Tests aufgrund zu geringer Fallzahlen (AA-Amyloidose: 3 Patienten; gemischte Amyloidose: ein Patient) ausgeschlossen. Signifikanzen von Zusammenhängen zwischen Variablen in Kreuztabellen wurden mit dem Fisher's Exakt-Test untersucht. Zur Ermittlung der Signifikanzen von Unterschieden des Erkrankungsalters der einzelnen Amyloidosetypen wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten von Patienten mit unterschiedlichen AL-Amyloidosetypen wurden mittels des Log-Rank Tests (Mantel-Cox Test) geprüft.

Alle p-Werte werden nicht adjustiert angegeben. Ein p-Wert von  $p \leq 0.05$  wurde als statistisch signifikant gewertet. Einflüsse durch multiples Testen wurden beachtet durch gruppenweise Anwendung der Simes (Benjamini-Hochberg) Prozedur zur Kontrolle der Falscherkennungsrate.

### **3 Ergebnisse**

In 207 Gewebeproben (Biopsate und Resektate) von 205 Patienten konnten Amyloidablagerungen nachgewiesen werden. Da von zwei Patienten zweimal Gewebeproben als einzelne Einsendungen zum Amyloidregister Kiel geschickt wurden, wurden diese Einsendungen als unterschiedliche Fälle aber von gleichen Patienten analysiert. Die 207 Gewebeproben beinhalteten 97 Resektate, 66 Lungengewebebiopsate und 44 Bronchialschleimhautbiopsate.

#### **3.1 Amyloidtypen**

In 183 Fällen (88,4%) wurde AL-Amyloid nachgewiesen. AL $\lambda$ -Amyloid war in 141 (68,1% von allen Fällen, 77,0% der AL-Amyloidfälle) und AL $\kappa$ -Amyloid in 27 Fällen (13,0% von allen Fällen, 14,8% der AL-Amyloidfälle) vorhanden. In 15 Fällen (7,2% von allen Fällen, 8,2% der AL-Amyloidfälle) mit AL-Amyloidose war die Subklassifikation des Leichtkettentyps, also ob die amyloidbildenden Leichtketten vom Typ Kappa oder Lambda waren, nicht möglich. Diese Fälle wurden als AL-Amyloid n.o.s. (*not otherwise specified*) kategorisiert. ATTR-Amyloid konnte in 20 (9,6%) und AA-Amyloid in 3 (1,4%) Fällen nachgewiesen werden. In einem einzelnen Fall (0,5%) konnte eine gemischte Amyloidose diagnostiziert werden. Bei diesem Fall zeigten die Amyloidablagerungen eindeutig positive Immunreaktionen mit Antikörpern gegen  $\kappa$ -Leichtketten und mit Antikörpern gegen Transthyretin. In einem von den beiden Fällen mit 2 separaten Einsendungen von je 2 Patienten wurden bei einem Patienten die Amyloidablagerungen in dem ersten Fall als AL-Amyloid n.o.s. klassifiziert, da der Leichtkettentyp nicht festzustellen war, und in der zweiten Gewebeprobe konnte dann das Amyloid als AL $\lambda$ -Amyloid klassifiziert werden. Bei dem zweiten Patienten konnte in beiden Gewebeproben AL $\lambda$ -Amyloid nachgewiesen werden.

Von 10 Patienten waren zusätzlich zu Lungen- und Bronchialgewebe noch weitere Gewebeproben aus anderen Organen vorhanden. In allen Fällen mit zusätzlichen Gewebeproben, aus anderen Organen, stimmte der klassifizierte Amyloidtyp, von Lungen- und Bronchialgewebe, mit dem Amyloidtyp der anderen Gewebeproben überein.

Die Gewebeproben setzten sich zusammen aus sechs Herzbiopsien, von denen drei mit Nierengewebe und eine mit Gewebe aus dem Magen-Darm-Trakt kombiniert waren. Von zwei Patienten wurden zusätzlich Lymphknotengewebe, von einem Rektumgewebe und von einem Brustdrüsengewebe in das Amyloidregister eingeschickt.

### 3.2 Demographische Analyse der Patientenkohorte

Die folgende Tabelle 2 fasst die Alters- und Geschlechterverteilungen der Patienten nach Amyloidtyp zusammen. In der Altersanalyse der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose konnte für Patienten mit Amyloidose in Lungen und Bronchien ein medianes Patientenalter von 67 Jahren ermittelt werden. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 24 Jahre alt und der älteste Patient 88 Jahre alt.

*Tabelle 2 Alters- und Geschlechterverteilungen bei Patienten mit Amyloidose in Lungen und Bronchien. <sup>a</sup>: signifikanter Unterschied zu AA-Amyloid und AL-Amyloid gesamt,  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup> signifikanter Unterschied zu AL-Amyloid gesamt und AL $\kappa$ -Amyloid,  $p < 0,05$ .*

		AA-Amyloid	ATTR-Amyloid	gemischte Amyloidose	AL-Amyloid				gesamt
					lambda	kappa	n.o.s.	gesamt	
Patientenanzahl		3 (1,5%)	20 (9,8%)	1 (0,5%)	139 (67,8%)	27 (13,2%)	15 (7,3%)	181 (88,3%)	205
Alter (Jahre)	Median	57	79 <sup>a</sup>	74	67	63	69	67	67
	Spanne	51 - 67	61 - 88	74 - 74	24 - 85	50 - 82	49 - 84	24 - 85	24 - 88
Geschlecht m/w		0,5	4 <sup>b</sup>	1	1,3	0,7	1,5	1,3	1,3

In der Analyse der Altersverteilung nach Amyloidtyp wurde das höchste mediane Alter bei Patienten mit ATTR-Amyloidose festgestellt. Sie waren im Median 79 Jahre alt. Nach absteigendem medianen Patientenalter kamen danach Patienten mit AL-Amyloidose n.o.s. mit 69 Jahren, AL $\lambda$ -Amyloidose mit 67 Jahren, AL $\kappa$ -Amyloidose mit 63 Jahren und AA-Amyloidose mit 58 Jahren.

Die Altersunterschiede konnten als signifikant für den Unterschied zwischen AA- und ATTR-Amyloidosepatienten ( $p=0,005$ ) sowie für den Unterschied zwischen AL- und

ATTR-Amyloidosepatienten ( $p < 0,001$ ) ermittelt werden. Der Altersunterschied zwischen AL- und AA-Amyloidose war nicht signifikant.

In der Analyse der Patientengeschlechter zeigte sich, dass von den 205 Patienten, 117 Patienten männlich und 88 Patienten weiblich waren. Dies entspricht einem prozentualen Verhältnis von 57,1% Männern zu 42,4% Frauen. In der Geschlechterverteilungsanalyse in Bezug auf die unterschiedlichen Amyloidtypen konnte für die an einer AA-Amyloidose erkrankten Patienten ein Geschlechterverhältnis von 33,3% Männern zu 66,7% Frauen festgestellt werden. Für ATTR-Amyloidose Patienten konnte ein Geschlechterverhältnis von 80% Männern zu 20% Frauen und bei AL-Amyloidose ein Geschlechterverhältnis von 54,7% Männern zu 45,3% Frauen festgestellt werden. Innerhalb der unterschiedlichen AL-Amyloidose-Subtypen fand sich unter den Patienten mit AL $\kappa$ -Amyloidose eine Geschlechterverteilung von 40,7% Männern zu 59,3% Frauen, für AL $\lambda$ -Amyloidosen betrug das Verhältnis 56,8% zu 43,2% und für die AL-Amyloidosen n.o.s. 60% zu 40%. Der Unterschied für das Geschlechterverhältnis zwischen den Amyloidtypen war signifikant für den Vergleich zwischen AL- und ATTR-Amyloidosepatienten ( $p = 0,033$ ) sowie für den Vergleich von AL $\kappa$ - mit ATTR-Amyloidosepatienten ( $p = 0,009$ ).

Weiterhin wurde überprüft, ob ein Unterschied in der Geschlechterverteilung der systemischen und lokalen AL-Amyloidosen bestand. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

### **3.3 Histoanatomische Verteilungsmuster der Amyloidtypen**

Bei der histologischen Auswertung wurden die Gewebeproben in Bezug auf das Vorliegen der verschiedenen Amyloidverteilungsmuster, das Vorhandensein von Endzündungszellinfiltraten, Riesenzellen und Ossifikationen untersucht.

Interstitielle und vaskuläre Amyloidablagerungen konnten in fast allen (99,0%) Gewebeproben gefunden werden. Alveolär-septale Amyloiddepots wurden in 105 Fällen (50,7%) gefunden. In 18 Fällen (90% der ATTR-Amyloidosen) der ATTR-Amyloidose Fälle wurde ein alveolär-septales Amyloidverteilungsmuster nachgewiesen. Im Vergleich zwischen den verschiedenen Amyloidtypen konnte ein signifikanter Unterschied

zwischen den ATTR- und AL-Amyloidosefällen hinsichtlich des Vorhandenseins von alveolär-septalen Amyloidablagerungen festgestellt werden ( $p < 0,001$ ).

Noduläre Amyloidablagerungen wurden in 83 Fällen (40,1%) und tumorförmige in 116 Fällen (56,0%) in den Gewebeproben gefunden. Tumorförmiges Amyloid konnte nur in Fällen von AL-Amyloidosen nachgewiesen werden. Innerhalb dieser waren tumorförmige Amyloidablagerungen in 63,4% der Fälle vorhanden.

Ein Entzündungsinfiltrat konnte in 198 Fällen (95,7%) und Riesenzellen in 87 Fällen (42,0%) gesehen werden. Nahezu alle Fälle ( $n=85$ ; 98,8%) in denen Riesenzellen vorhanden waren, waren AL-Amyloidosen. Der Unterschied im Vorhandensein von Riesenzellen in den Gewebeproben war zwischen AL- und ATTR-Amyloidosen signifikant ( $p < 0,001$ ).

In 29,5% der Fälle ( $n=61$ ) lagen Ossifikationen innerhalb der Amyloidablagerungen vor. Siehe hierzu Abbildung 4i. Hierunter waren keine Fälle mit AA-Amyloid.

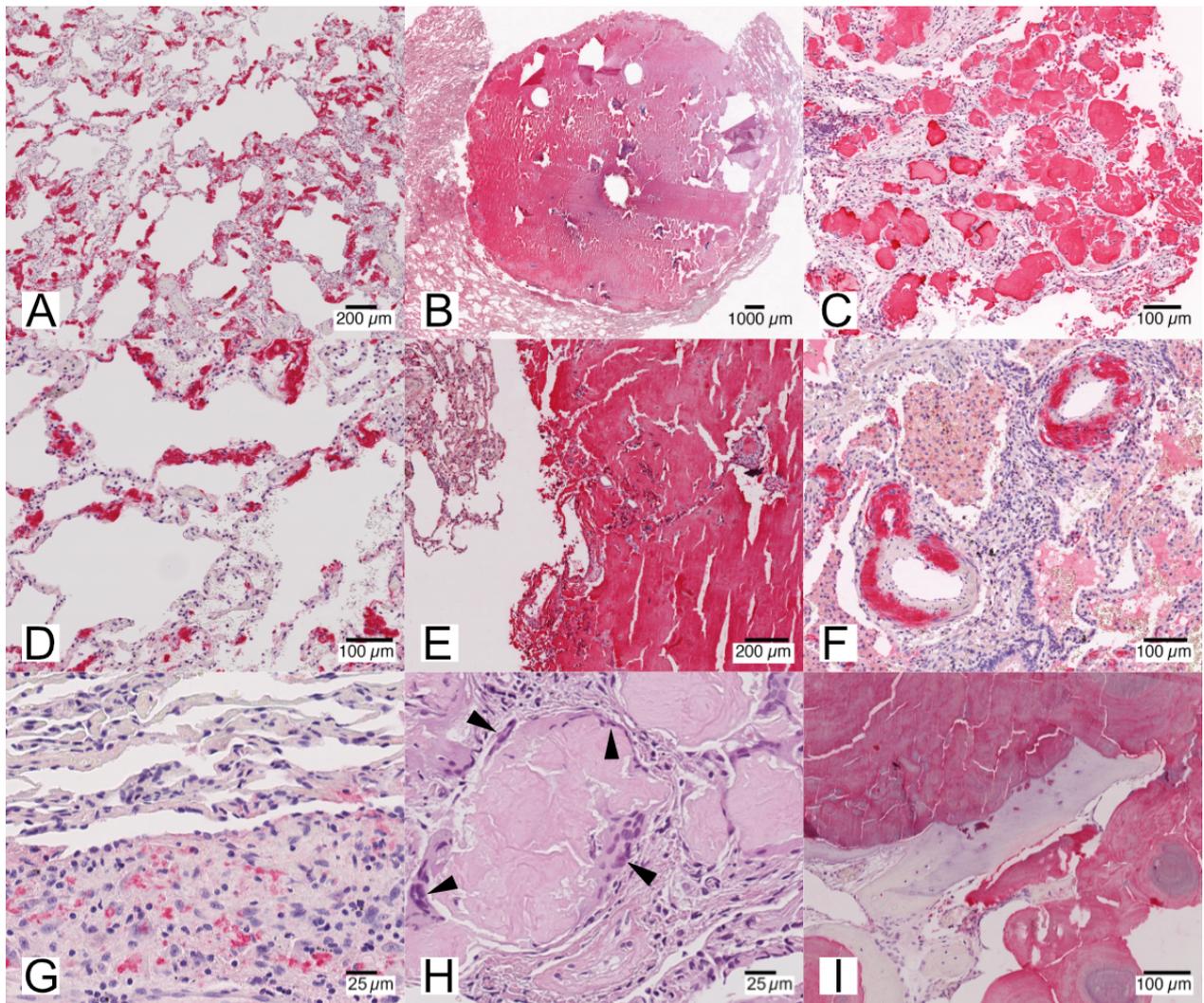


Abbildung 4 Histoanatomische Verteilungsmuster und besondere Befunde. A und D: Alveolärseptale Amyloidablagerungen in Übersicht und Nahbild in Anti-TTR-Antikörper-Färbung. A in 70-facher Vergrößerung und D in 150-facher Vergrößerung. B und E: tumorförmige Amyloidablagerung in Übersicht und Nahbild mit Anti-Lambda Leichtketten-Antikörperfärbung. B in 6,3-facher Vergrößerung und E in 70-facher Vergrößerung. C: noduläre Amyloidablagerungen in 120-facher Vergrößerung mit Anti-Lambda Leichtketten-Antikörperfärbung. F: Vaskuläre Amyloidablagerungen in 140-facher Vergrößerung mit Anti-ATTR-Antikörperfärbung. G: interstitiell n.o.s. Amyloidablagerungen in 400-facher Vergrößerung und Anti-Lambda Leichtketten-Antikörperfärbung. Riesenzellen mit Pfeilen markiert, die einen kleinen Amyloidnodus umgeben in 400-facher Vergrößerung und HE-Färbung. I: trabekuläre Ossifikation in AL-Lambda-Leichtketten-Amyloid positivem Amyloidtumor in 150-facher Vergrößerung mit Anti-Lambda Leichtketten-Antikörperfärbung. Hämalaun-Gegenfärbung.

Tabelle 3 Histoanatomische Verteilungsmuster der unterschiedlichen Amyloidtypen. n/n gesamt: Fallzahl/Fallzahl gesamt, <sup>a</sup>: signifikanter Unterschied zu AL-Amyloid gesamt,  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>: signifikanter Unterschied zu ATTR-Amyloid,  $p < 0,05$

		Fallzahl	interstitiell n.o.s.	alveolär-septal	nodulär	vaskulär	tumorförmig	Entzündungsinfiltrat	Riesenzellen	Ossifikationen	
AA	n/n gesamt	3/207	3/3	1/3	3/3	3/3	0/3	3/3	0/3	0/3	
	%	1,4%	100%	33,0%	100%	100%	0%	100%	0%	0%	
ATTR	n/n gesamt	20/207	19/20	18 <sup>a</sup> /20	9/20	20/20	0 <sup>a</sup> /20	19/20	1 <sup>a</sup> /20	3/20	
	%	9,7%	95,0%	90,0%	45,0%	100%	0%	95,0%	5,0%	15,0%	
gemischtes Amyloid	n/n gesamt	1/207	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	
	%	0,5%	100%	100%	100%	100%	0%	100%	100%	0%	
AL	lambda	n/n gesamt	141/207	140/141	69/141	56/141	140/141	86/141	136/141	62/141	46/141
		%	68,1%	99,3%	48,9%	39,7%	99,3%	61,0%	96,5%	44,0%	32,6%
	kappa	n/n gesamt	27/207	27/27	11/27	9/27	27/27	18/27	26/27	16/27	8/27
		%	13,0%	100%	40,7%	33,3%	100%	66,7%	96,3%	59,3%	29,6%
	n.o.s.	n/n gesamt	15/207	15/15	5/15	5/15	14/15	12/15	13/15	7/15	4/15
		%	7,2%	100%	33,3%	33,3%	93,3%	80,0%	86,7%	46,7%	26,7%
	gesamt	n/n gesamt	183/207	182/183	85 <sup>b</sup> /183	70/183	181/183	116 <sup>b</sup> /183	175/183	85 <sup>b</sup> /183	58/183
		%	88,4%	99,5%	46,4%	38,3%	98,9%	63,4%	95,6%	46,4%	31,7%
	Gesamt	n/n gesamt	207/207	205/207	105/207	83/207	205/207	116/207	198/207	87/207	61/207
		%	100%	99,0%	50,7%	40,1%	99,0%	56,0%	95,7%	42,0%	29,5%

### 3.4 Klinische Daten

Für 118 Patienten mit AL-Amyloidose erhielt ich klinische Daten von den, die Patienten behandelnden, Hausärzten, Fachärzten und Kliniken. 117 dieser Patienten hatten als Diagnose eine reine AL-Amyloidose (62,5% der AL-Amyloidose Patienten). Bei einem Patienten wurde eine gemischte Form bestehend aus AL $\kappa$ - und ATTR-Amyloid diagnostiziert.

#### 3.4.1 Systemische und lokale AL-Amyloidosen

Von 111 Patienten mit AL-Amyloidose lagen genauere Informationen vor, ob diese anhand der klinischen Präsentation einer systemischen oder lokalen AL-Amyloidose zuzuordnen waren. Bei 100 Patienten (90,1%) wurde klinisch eine lokale und bei 11 (9,9%) eine systemische AL-Amyloidose diagnostiziert. Von den Patienten mit einer systemischen AL-Amyloidose konnte histologisch bei zwei Patienten eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes, bei zwei eine Beteiligung des Herzens und bei jeweils einem eine Beteiligung von Lymphknoten, Fettgewebe, Brustgewebe, Rektum, Schilddrüse und Knochenmark nachgewiesen werden. In drei Fällen konnte der histologische Nachweis der Beteiligung weiterer Organe nicht nachverfolgt werden.

#### 3.4.2 Korrelation der klinischen Amyloidoseausprägung mit den histoanatomischen Verteilungsmustern

Die beiden klinischen Ausprägungen der AL-Amyloidosen (lokal oder systemisch) wurden mit den histoanatomischen Amyloidverteilungsmustern verglichen. Alle Fälle mit tumorförmigen Amyloidablagerungen (73 Fälle mit klinischen Informationen) waren klinisch als lokale AL-Amyloidosen diagnostiziert worden. Bei 8 von diesen Fällen wurden auch noduläre Amyloidablagerungen gefunden. Von den 38 Patienten ohne tumorförmiges Amyloid in den Gewebeproben wurden klinisch bei 27 eine lokale Amyloidose und bei 11 eine systemische AL-Amyloidose diagnostiziert. Diese Unterschiede zeigten sich als statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Noduläre Amyloidablagerungen wurden bei 44 Patienten mit nachverfolgbaren klinischen Informationen gefunden. Bei 35 dieser Patienten wurde die Diagnose einer

lokalen AL-Amyloidose gestellt. Bei 9 Patienten wurde eine systemische AL-Amyloidose diagnostiziert. Diese Zusammenhänge sind in der Abbildung 5 graphisch dargestellt. Von den 67 Patienten ohne noduläre Amyloidablagerungen wurde bei 65 Patienten eine lokale und bei zwei Patienten eine systemische AL-Amyloidose diagnostiziert. Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,006$ ).

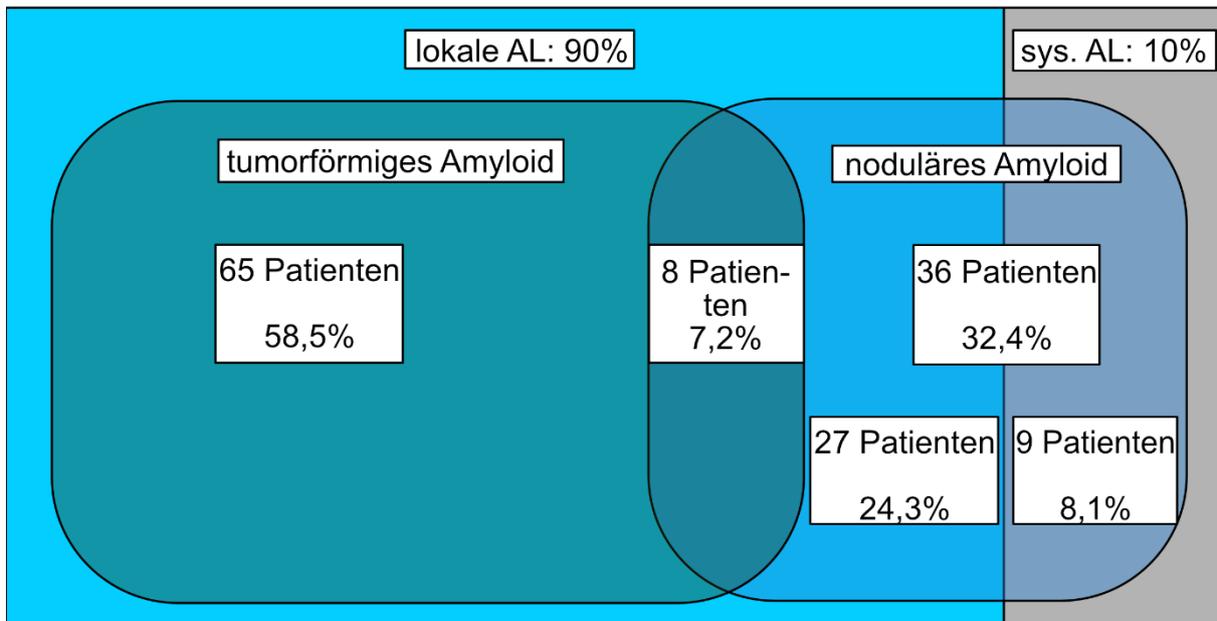


Abbildung 5 Lokale und systemische AL-Amyloidosen in Bezug zu histoanatomischen Verteilungsmustern. Innerhalb der Patienten, die an einer lokalen AL-Amyloidose erkrankt waren, konnten tumorförmige Amyloidablagerungen in 73 Fällen gefunden werden. Bei 8 dieser Patienten konnten weiterhin auch noduläre Amyloidablagerungen gefunden werden. Bei Patienten mit systemischer AL-Amyloidose konnten keine tumorförmigen Amyloidablagerung gefunden werden. Noduläre Amyloidablagerungen konnten bei 44 Patienten gefunden werden. Bei 35 von diesen lag eine lokale AL-Amyloidose vor. Bei 27 von diesen konnten keine tumorförmigen Amyloidablagerungen nachgewiesen werden. Bei 9 Patienten mit nodulären Amyloidablagerungen wurde eine systemische Amyloidose diagnostiziert.

### 3.4.3 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) in der Serumimmunfixationselektrophorese

Informationen über das Vorhandensein einer MGUS in der Serumimmunfixationselektrophorese waren von 109 Patienten verfügbar. Bei 30 dieser Patienten (27,5%) wurde eine MGUS nachgewiesen und bei einem Patienten wurde eine MGUS klinisch vermutet. Für 25 dieser Patienten bekamen wir weitere Informationen bezüglich des

MGUS Typs. Neun Patienten hatten eine IgG $\lambda$  MGUS, fünf eine reine Leichtketten MGUS (2 vom  $\kappa$ - und 3 vom  $\lambda$ -Leichtkettensubtyp), drei eine IgG $\kappa$  MGUS, zwei eine IgM $\kappa$  MGUS, einer eine IgM $\lambda$  MGUS und einer eine IgA $\lambda$  MGUS. Bei 16 dieser Patienten war der MGUS Leichtkettensubtyp übereinstimmend mit dem AL-Amyloid-Leichtkettensubtyp. Bei 3 Patienten wurde das Amyloid als n.o.s. klassifiziert und bei 2 Patienten war der MGUS Leichtkettensubtyp nicht mit dem der AL-Amyloidablagerungen übereinstimmend. Für einen Patienten gab es nur die Information, dass es sich um einen IgA MGUS handelt und bei 3 Patienten wurde eine biklonale Gammopathie gefunden. Diese präsentierten sich als IgM $\kappa$ / IgM $\lambda$ , IgM $\lambda$ / IgG $\kappa$  und IgG $\lambda$ / IgG $\kappa$  Gammopathien.

#### 3.4.4 Knochenmarksuntersuchungen

Bei 71 (61,1%) Patienten mit einer AL-Amyloidose konnten Informationen zu Knochenmarksuntersuchungen von den klinisch behandelnden Ärzten bekommen werden. Bei 60 dieser Patienten lagen in Knochenmarkstanzen keine Hinweise auf eine Plasmazellerkrankung vor. Bei zwei Patienten wurde ein erhöhter Anteil  $\lambda$ -positiver Plasmazellen, bei einem Patienten ein erhöhter Anteil  $\kappa$ -positiver Plasmazellen und bei einem Patienten wurde ein generell erhöhter Anteil polyklonaler Plasmazellen nachgewiesen. Bei fünf Patienten wurde ein Multiples Myelom und bei zwei ein Marginalzonenlymphom diagnostiziert. Von einem Patienten waren keine weiteren Informationen bezüglich der Art von Plasmazellveränderungen verfügbar. In neun Fällen stimmten, die von den Plasmazellen exprimierten Leichtkettentypen mit dem AL-Amyloid-Subtyp überein.

#### 3.4.5 Lymphome in der Patientengeschichte

Zehn Patienten (8,5%) wiesen in ihrer Krankheitsgeschichte ein Lymphom auf. Bei 3 Patienten wurde ein extranodales Marginalzonenlymphom vom Mucosa-assoziierten Typ (MALT-Lymphom) und bei 2 Patienten ein Multiples Myelom diagnostiziert. Ein diffuses großzelliges B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL), ein folliculäres B-NHL, ein klassisches Hodgkin-Lymphom und ein indolentes B-NHL mit dem Immunphänotyp

einer chronischen Lymphozytenleukämie und ein lymphoplasmazytisches Lymphom (Waldenströms Makroglobulinämie) wurden bei jeweils einem Patienten gefunden.

#### 3.4.6 Ursprünglicher Untersuchungsgrund

Der ursprüngliche Grund, die Patienten zu untersuchen und eine Lungengewebeprobe zu entnehmen, konnte von 30 Patienten ermittelt werden. Zwölf Patienten hatten Zufallsbefunde von multiplen knotigen Veränderungen in der Lunge, bei einem Patienten in Kombination mit Zystenbildung, die zu einer weiteren Abklärung führten. Bei einem Patienten wurde eine einzelne knotige Veränderung des Lungengewebes gefunden. Vier Patienten stellten sich mit einer Dyspnoe vor. Einer dieser Patienten beschrieb weiterhin eine starke Verschlechterung seines Allgemeinzustandes und seiner körperlichen Leistungsfähigkeit. Bei drei Patienten war die ursprünglich gestellte Verdachtsdiagnose Lungenkrebs und bei zwei Patienten wurde ein häufig rezidivierender Husten untersucht. Zwei Patienten hatten Hämoptysen. Bei einem von diesen zeigten sich im Röntgenbild Milchglastrübungen und bei dem anderen zeigten sich immer wiederkehrende Infiltrate und von der klinischen Symptomatik eine Bronchitis. Weitere Indikationen zur weitergehenden Abklärung waren: Verschlechterung des Allgemeinzustands, radiologisch infiltrative pulmonale Veränderungen, Pleuraergüsse, Verdacht auf Chondromalazie, Verdacht auf Mykobakteriose, Verdacht auf Sarkoidose und ein intraoperativer Zufallsbefund bei zeitgleich vorliegendem Lungenkrebs.

#### 3.4.7 Computertomographie-Befunde

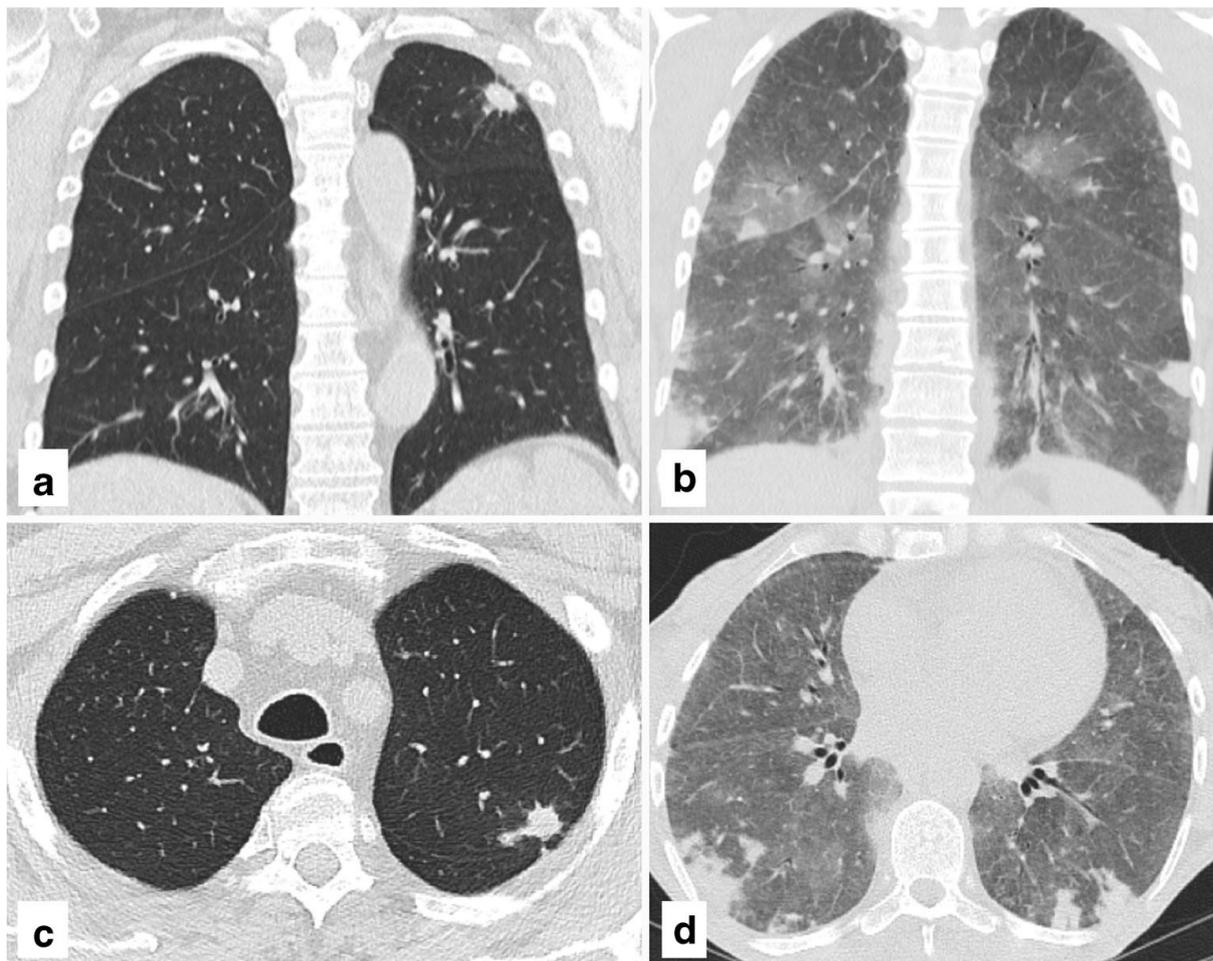
Zu 59 Patienten erhielten wir die Befunde der computertomographischen (CT) Untersuchungen von den klinisch behandelnden Ärzten. Von 32 dieser Patienten lagen genaue Befunde der CT-Bilder in Bezug auf die Amyloidosen sowie die zugehörigen Amyloidverteilungsmuster vor. Wie in der nachfolgenden Tabelle 4 zu sehen ist, waren systemische AL-Amyloidosen häufiger mit Mikronoduli, Milchglasverschattungen, verstärkter retikulärer Zeichnung, alveolär-septalen Verdickungen, Lymphadenopathie mit Klazifikationen, pleuralen Verdickungen und Lungenzysten assoziiert. Lokale AL-Amyloidosen zeigten vorrangig ein noduläres Veränderungsbild. Abbildung 6 zeigt eine Gegenüberstellung von CT-Bildern einer lokalen mit einer systemischen AL-Amyloidose.

Tabelle 4 CT-Befunde von 32 Patienten mit bestätigter AL-Amyloidose der Lungen. Bei 27 der Patienten lag eine lokale und bei 5 eine systemische AL-Amyloidose vor.

	Alle Patienten n (%)		Lokal n (%)		Systemisch n (%)	
<b>Fälle</b>	32		27		5	
<b>Große Ablagerungen (&gt;3cm)</b>	12	(38)	9	(33)	3	(60)
<b>Noduli (&gt;5mm)</b>	25	(78)	21	(78)	4	(80)
Anzahl: 1	2	(6)	2	(7)	0	
Anzahl: 2-9	11	(34)	10	(37)	1	(20)
Anzahl: =/>10	12	(38)	9	(33)	3	(60)
<b>Morphologie der Noduli</b>						
Scharf begrenzt	24	(75)	21	(78)	3	(60)
lobuliert	24	(75)	20	(74)	4	(80)
spikuliert	11	(34)	10	(37)	1	(20)
Unscharf begrenzt	5	(16)	4	(15)	1	(20)
Mit Aushöhlung	3	(9)	3	(11)	0	
<b>Pleurale Ablagerungen</b>	16	(50)	12	(75)	4	(80)
<b>Kalzifikation von Ablagerungen</b>	14	(44)	11	(41)	3	(60)
<b>Micronoduli (&lt;5mm)</b>	13	(41)	9	(33)	4	(80)
<b>Milchglassverschattungen</b>	9	(28)	7	(26)	2	(40)
<b>Retikuläre Verschattungen</b>	9	(28)	6	(22)	3	(60)
<b>Konsolidierung</b>	16	(50)	13	(48)	3	(60)
<b>Alveolär-septale Verdickungen</b> (intra-lobulär und/oder interlobulär)	4	(13)	2	(7)	2	(40)
<b>Lymphadenopathie</b>	9	(28)	7	(26)	2	(40)
Mit Kalzifikationen	6	(19)	4	(15)	2	(40)
<b>Tracheobronchiale Verdickungen</b>						
bronchiale Verdickung	4	(13)	4	(15)	0	
tracheale Verdickung	3	(9)	3	(11)	0	
<b>Bronchiektasien</b>	6	(19)	5	(19)	1	(20)
<b>Pleuraergüsse</b>	3	(9)	2	(7)	1	(20)
<b>Pleura Verdickungen</b>	10	(31)	6	(22)	4	(80)
<b>Lungenzysten (&gt;10mm)</b>	12	(38)	8	(22)	4	(80)

Predominantes Ablagerungsmuster						
nodulär	22	(69)	20	(74)	2	(40)
alveolär-septal	2	(6)	0		2	(40)
tracheobronchial	4	(13)	4	(15)	0	
gemischt	4	(13)	3	(11)	1	(20)

Abbildung 6 CT-Aufnahmen einer lokalen(a+c) und einer systemischen AL-Amyloidose (b+d). Die CT-Untersuchung eines Patienten mit einer lokalen AL-Amyloidose in der Lunge zeigt einen solitären Nodus im linken Lungenoberlappen mit einem kleinen Satellitennodus. Die CT-Untersuchung eines Patienten mit systemischer Amyloidose zeigt diffuse Milchglasverschattungen, Bereiche mit konsolidiertem Gewebe, kleine Noduli mit perilymphatischer Verteilung sowie interlobuläre Verdickungen.



Im Vergleich der Histopathologie der Gewebeproben mit den CT-Aufnahmen der dazugehörigen Patienten zeigte sich, dass 24 von 25 Patienten (96%) mit nodulären Amyloidablagerungen über 5 mm Größe in den CT-Bildern ähnliche Befunde in der Histopathologie aufwiesen. 13 der Patienten hatten tumorförmige Amyloidablagerungen und 11 noduläre Amyloidablagerungen. Der Patient ohne histopathologische Befunde von nodulären oder tumorförmigen Ablagerungen war an einer systemischen AL-Amyloidose mit histopathologisch alveolär-septalen, interstitiell n.o.s. und vaskulären Amyloidablagerungen erkrankt. Möglicherweise konnten keine dem CT-Befund entsprechenden Ablagerungen histopathologisch nachgewiesen werden aufgrund der geringen Gewebemenge der Probe, da nur eine Biopsie bei diesem Patienten durchgeführt worden war.

Das Auffinden von Mikronoduli, also Amyloidablagerungen mit <5 mm Durchmesser, in den CT-Befunden war mit Befunden von histopathologisch nodulären Amyloidablagerungen [in 9 von 13 Fällen (69,2%)] und tumorförmigen Amyloidablagerungen [in 4 von 13 Fällen (30,8%)] assoziiert. Die Massenläsionen in den CT-Befunden waren zu 50% mit tumorförmigen (6 von 12 Patienten) und zu 50% mit nodulären Ablagerungen (6 von 12 Patienten) in den histopathologisch untersuchten Gewebeproben assoziiert.

Bei sieben Patienten waren in den CT-Untersuchungen weder noduläre noch mikronoduläre Amyloidablagerungen gefunden worden. Alle dieser Patienten hatten in der histopathologischen Untersuchung Amyloidablagerungen mit vaskulärem und interstitiell n.o.s. Ablagerungsmuster. Bei 5 dieser 7 Patienten waren histopathologisch noduläre Amyloidablagerungen vorhanden. Drei von diesen hatten weiterhin alveolär-septale Amyloidablagerungen. In den Gewebeproben von zwei dieser Patienten konnten tumorförmige Amyloidablagerungen gefunden werden.

Für die 27 weiteren Patienten waren nur die Hauptbefunde aus den CT-Untersuchungen verfügbar. Fünfzehn dieser Patienten hatten Befunde von multiplen pulmonalen Noduli. Einer von diesen in Verbindung mit Zystenbildung und einer mit verstärkter retikulärer Zeichnung. Fünf Patienten hatten Befunde von Raumforderungen, drei von alveolär-septaler Verdickung und zwei von solitären Rundherden. Zeichen von Chondromalazie und Verkalkungen wurden bei jeweils einem Patienten gesehen.

#### 3.4.8 Patienten mit amyloidosespezifischer Therapie

Fünfzehn Patienten bekamen eine spezifisch gegen die Amyloidose gerichtete Therapie. Diese sind in der nachfolgenden Tabelle 3 dargestellt. Acht dieser Patienten waren an einer systemischen und sechs an einer lokalen Form der AL-Amyloidose erkrankt. Von einem Patienten ist unbekannt, ob er an einer lokalen oder einer systemischen AL-Amyloidose erkrankt war, da weitere Staging-Untersuchungen abgelehnt worden waren. Zwölf dieser Patienten erhielten eine Chemotherapie. Von diesen hatten acht eine systemische und drei eine lokale AL-Amyloidose. Von diesen drei Patienten mit lokaler AL-Amyloidose hatten zwei Patienten eine zugrundeliegende hämatologische Erkrankung. Die anderen drei Patienten mit lokaler AL-Amyloidose wurden mittels einer lokalen perkutanen Strahlentherapie behandelt. Patient #6 wurde in einem Fallbericht veröffentlicht (Lang et al. 2015).

Patienten Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Nachverfolgung (Jahre)	Todesursache	AL-Amyloid Typ	Amyloid Ablagemuster	Systemisch (S) /lokal (L)	Systemische Organbefunde	Untersuchungsgrund	CT-Befunde	Lymphom in Krankengeschichte	Knochenmarksbiopsie	MGUS	Freie LK ratio im Serum K/L	Amyloidosespezifische Therapie	Therapie Ergebnisse
1	m	61	10	-	$\lambda$ -LK	int, alv, vask	S	Thyroidea	-	-	nein	normal	IgG $\lambda$	0,92	6 Zyklen Lenalidomid, Melphalan Dexamethason	PR
2	m	51	23	Herzamyloidose	$\lambda$ -LK	int, nod, vask	S	Duodenum Herz	-	-	nein	$\kappa$ -positive PZ	IgG $\lambda$	-	4 Zyklen VAD; Cyclophosphamid und Stammzell-sammlung	SD
3	m	36	8	-	$\lambda$ -LK	int, nod, vask	S	Lymphknoten	-	-	nein	Multiples Myelom	IgG $\lambda$	0,00	21 Zyklen VD	VGPR
4	m	75	4	-	1.: n.o.s. 2.: $\lambda$ -LK †	int, alv, vask	S	Fettgewebe	-	-	nein	normal	-	0,19	6 Zyklen VD zu 1. und 4. Zyklus Rituximab Gabe	PR
5	m	74	1	Amyloidose	$\lambda$ -LK	int, nod, alv, vask	S	-	-	-	nein	5% $\lambda$ -positive PZ	IgG $\lambda$	0,03	2 Zyklen VD	PR
6*	w	50	4	-	$\lambda$ -LK	int, tum, vask	L	-	Hämoptysen, Bronchitis, pulmonale Infiltrate	Noduläre Verdickungen	nein	normal	-	-	Perkutane Strahlentherapie	SD

7	w	64	5	-	λ-LK	int, tum, alv, vask	L	-	Dyspnoe	Fibrose, Milchglasverschattungen	nein	normal	-	1,3	26x Melphalan, Prednisolon über 7 Jahre	SD
8	m	59	2	-	λ-LK	int, tum, vask	L	-	-	-	nein	normal	κ-LC	-	Perkutane Strahlentherapie	PR
9	m	54	7	-	λ-LK	int, tum, vask	L	-	-	-	nein	normal	ja	-	Perkutane Strahlentherapie	PR
10	m	56	1	Sepsis nach HTx	λ-LK	int, nod, vask	S	Herz	-	-	nein	Schwellendes Myelom	ja	-	VD; LD; HTx	PR
11	m	78	1	-	λ-LK	int, nod, vask	S	Haut	-	Pulmonale Knoten	B-NHL	normal	nein	-	Melphalan, Dexamethason, (R-CHOP-21 ohne Vincristin)	PR
12	m	54	1	-	λ-LK	int, nod, vask	L	-	Dyspnoe, körperliche Leistungsminderung	Milchglasverschattungen	nein	Marginalzonen Lymphom	IgG λ	0,07	3 Zyklen VCD; autologe Stammzelltransplantation	CR
13	m	77	1	Pneumonie und Nierenversagen	κ-LK	int, nod, vask	-	-	-	-	nein	-	0	-	Bortezomib, Melphalan Prednisolon	PD
14	f	76	1	-	λ-LK	int, nod, alv, vask	L	-	Dyspnoe	Retikuläre Verdichtungen	nein	Multipl. Myelom	λ-LK	0,00	VD	SD
15	f	50	0,16	Amyloidose	λ-LK	int, alv, vask	S	-	-	-	nein	Multipl. Myelom	-	0,00	VD	-

*Tabelle 5 Patienten mit amyloidosespezifischer Therapie. -: Daten nicht verfügbar; m: männlich; w: weiblich; LK: Immunoglobulin-Leichtketten; PZ: Plasmazelle; int.: interstitielle n.o.s. Amyloidablagerungen; alv.: alveolar-septale Amyloidablagerungen; tum: tumorförmige Amyloidablagerungen; vask.: vaskuläre Amyloidablagerungen; nod: noduläre Amyloidablagerungen; K/L: Kappa/Lambda Quotient im Serum; HTx: Herztransplantation; Amyloidosetherapie: VAD: Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason; VD: Bortezomib, Dexamethason; VCD: Cyclophosphamid, Bortezomib Dexamethason; LD: Lenalidomid, Dexamethason; CR: complete remission; VGPR: very good partial remission; PR: partial remission; SD: stable disease; PD: progressive disease; \* Fall bereits als Case-Report publiziert von Lang et al. (2015) in Respiratory Medicine Case Reports; † Patient mit 2 Gewebeproben: die erste aus 2009, die zweite aus 2011*

### 3.4.9 Überlebensdaten

Von 99 Patienten mit AL-Amyloidose lagen Überlebensdaten vor (Abbildung 7). Die Überlebensdaten wurden bezüglich des Gesamtüberlebens der Patienten und des krankheitsspezifischen Überlebens, also nur mit Amyloidose als Todesursache, untersucht. Aufgrund fehlender Informationen über die genaue Todesursache konnten vier Patienten nicht in die krankheitsspezifische Überlebensanalyse aufgenommen werden. Bei der Analyse des Gesamtüberlebens ergab sich ein 10-Jahres-Überleben von 75,6% und bei der krankheitsspezifischen Analyse von 90,6%.

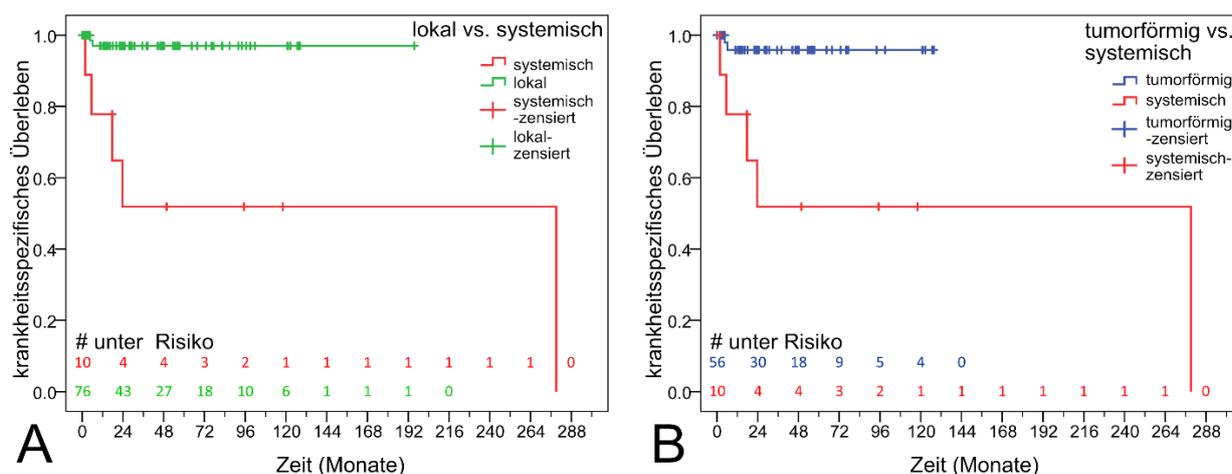


Abbildung 7 Krankheitsspezifisches Überleben von Patienten mit AL-Amyloidose. A: Vergleich des krankheitsspezifischen Überlebens von Patienten mit lokaler und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose. B: Vergleich des krankheitsspezifischen Überlebens von Patienten mit tumorförmigen AL-Amyloidablagerungen und Patienten mit systemischer AL-Amyloidose

Als nächstes wurde das Überleben in Abhängigkeit von systemischer und lokaler AL-Amyloidose untersucht. Hierfür standen Informationen von 93 Patienten zu Verfügung: 11 mit systemischer und 82 mit lokaler AL-Amyloidose. Um die Auswertung der Überlebensdaten nicht zu verfälschen, wurden drei Patienten mit chemotherapeutisch behandelte lokaler AL-Amyloidose ausgeschlossen. Wieder wurden das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben ermittelt. Vier Patienten mit unklarer Todesursache wurden wieder in der krankheitsspezifischen Analyse ausgeschlossen. Das 10-Jahres Gesamtüberleben betrug für Patienten mit systemischer AL-Amyloidose 45,7% und mit lokaler 79,5% ( $p=0,012$ ). In der krankheitsspezifischen

Analyse ergab sich ein 10-Jahres Überleben von 51,9% bei systemischer und von 97,0% bei lokaler AL-Amyloidose ( $p < 0,001$ ).

Wie bereits in der Analyse der histoanatomischen Amyloidablagerungsmuster (4.3) gezeigt, konnten tumorförmige Amyloidablagerungen nur in Gewebeproben von Patienten mit lokaler AL-Amyloidose gefunden werden. Aber nicht bei allen Patienten mit lokalen AL-Amyloidosen konnten tumorförmige Ablagerungen gefunden werden. Deshalb wurde das Überleben von Patienten mit tumorförmigen Amyloidablagerungen untersucht und mit dem Überleben von Patienten mit einer systemischen Amyloidose verglichen. Für diese Analyse standen Überlebensdaten von 59 Patienten mit tumorförmigen Amyloidablagerungen zur Verfügung. Ein Patient wurde aufgrund von Chemotherapie von der Analyse ausgeschlossen und drei Patienten in der krankheitsspezifischen Analyse aufgrund fehlender Informationen bezüglich der Todesursache. Patienten mit einer tumorförmigen Amyloidose hatten ein signifikant besseres 10-Jahres Gesamtüberleben (80,3%) und 10 Jahre krankheitsspezifisches Überleben (95,8%) verglichen mit den an einer systemischen AL-Amyloidose erkrankten Patienten (Gesamtüberleben:  $p = 0,007$ ; krankheitsspezifisches Überleben:  $p < 0,001$ ).

## 4 Diskussion

In dieser Arbeit konnten die folgenden Hypothesen bestätigt werden:

1. Ein Großteil der klinisch biopsierten Amyloidosen in Lungen und Bronchien sind AL-Amyloidosen.
2. Patienten mit einer Amyloidose der Lungen und Bronchien haben häufig keine oder sehr unspezifische Symptome.
3. Patienten mit ATTR-Amyloidose sind signifikant älter als Patienten mit einer AA- oder AL-Amyloidose.
4. Die meisten AL-Amyloidosen in Lungen und Bronchien sind lokale AL-Amyloidosen.
5. Systemische AL-Amyloidosen haben eine schlechtere Überlebensprognose als lokale AL-Amyloidosen.
6. Histopathologisch tumorförmige AL-Amyloidosen in Lungen und Bronchien sind eine lokale Form der AL-Amyloidose.

Amyloidosen sind seltene Erkrankungen mit einer geschätzten Prävalenz für westliche Länder von 14 pro Millionen Personenjahre (Magy-Bertrand et al. 2008) und 8,9 pro Millionen Personenjahre für AL-Amyloidosen (Kyle et al. 1992). Die zentralisierte Sammlung von Gewebeproben, wie im Amyloidregister Kiel, bietet die Möglichkeit große Patientenkohorten zu untersuchen und Erkenntnisse über diese sonst seltene Erkrankung zu gewinnen. Somit konnte in dieser Arbeit die bisher größte bekannte Patientenkohorte zu Amyloidosen in Lungen und Bronchien untersucht werden (Laohawetwanit et al. 2020; Rech et al. 2019).

Demographisch sind Amyloidosen der Lungen und Bronchien eher eine Erkrankung der älteren Menschen mit mehr erkrankten Männern als Frauen. In der Kohorte dieser Arbeit fanden sich Patienten mit AA-, ATTR- und AL-Amyloidosen. AL $\lambda$ -Amyloid war der am häufigsten gefundene Amyloidtyp gefolgt von AL $\kappa$ -, ATTR- und AL n.o.s. Amyloid. AA-Amyloidosen und gemischte Amyloidosen sind Raritäten, zumindest in dieser Fallserie. Diese Funde decken sich mit den Ergebnissen von anderen Studien (Milani et al. 2017; Ussavarungsi et al. 2017; Utz 1996). Generell wäre eine Beteiligung von

Lungen und Bronchien bei AA-, ALys-, AL-, ATTR-, AApoI-, und AApoIV-Amyloidosen zu erwarten. Es scheinen jedoch nur die Erkrankung mit AL-, ATTR- und AA-Amyloidosen klinisch relevant in Bezug auf diagnostische Gewebeprobenentnahmen zu sein.

#### **4.1 Systemische und lokale AL-Amyloidosen**

Während die meisten Patienten in dieser Arbeit an einer lokalen AL-Amyloidose erkrankt waren, berichtet die Studie von Ussavarungsi et al. (2017) von einem überwiegenden Anteil systemischer AL-Amyloidosen. Dieser Unterschied könnte darin begründet liegen, dass die in dieser Arbeit untersuchten Gewebeproben aus der klinischen „Abklärungsdiagnostik“ stammen, während Ussavarungsi et al. Autopsiefälle untersucht haben. Daraus lässt sich folgern, dass das Patientenkollektiv dieser Arbeit wahrscheinlich nicht die natürlichen allgemeinen Häufigkeiten, Verteilungsformen und Eigenschaften der unterschiedlichen Amyloidtypen widerspiegelt. Stattdessen wird eher die klinische Häufigkeit und Relevanz der Amyloidtypen dargestellt, da im klinischen Alltag Gewebeproben zur genauen histologischen Diagnostik entnommen werden und Amyloid nur eine von mehreren möglichen Differentialdiagnosen ist. Diese Differentialdiagnosen schließen Lungenkrebs, Lungenfibrose, interstitielle, granulomatöse und infektiöse Lungenerkrankungen mit ein. Dementsprechend ist die Indikation zur Entnahme einer Lungengewebeprobe meistens die Abklärung unklarer Symptome sowie unklarer Befunde aus bildgebenden Untersuchungsverfahren. Weiterhin mag sich der geringe Anteil systemischer Amyloidosen dadurch erklären, dass bei Patienten mit vorbekannter systemischer Amyloidose i.d.R. keine Lungengewebeprobe mehr entnommen wird außer bei dringendem Verdacht auf Lungenkrebs oder eine der anderen häufigeren Differentialdiagnosen.

Dies könnte auch die Erklärung für den hohen Anteil lokaler Amyloidosen in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit sein. Lokale Amyloidosen lassen sich nur durch die Entnahme einer Gewebeprobe des betroffenen Organs diagnostizieren. Sie weisen keine spezifischen klinischen Befunde auf, die eine Diagnosestellung ohne Histopathologie ermöglichen würden und müssen insbesondere auch gegen die viel häufigeren Tumoren abgegrenzt werden: Lungenkrebs ist viel häufiger als die tumorförmige Amyloidose der Lunge.

## 4.2 Klinische Daten

### 4.2.1 Untersuchungsgründe

Anhand der ermittelten initialen Untersuchungs- und Probenentnahmegründe zeigt sich, dass eine Amyloidose der Lungen und Bronchien häufig ein Zufallsbefund ist. Insbesondere bei der Abklärung von unklaren Rundherden, Parenchymverdichtungen und Verschattungen der Lunge, die in Röntgenuntersuchungen oder CT-Untersuchungen gefunden wurden, sowie von generell unklaren Symptomen einer Lungenerkrankung.

### 4.2.2 Computertomographie-Befunde bei Amyloidose in Lungen und Bronchien

Bei der Auswertung der CT-Untersuchungsbefunde konnte gezeigt werden, dass die meisten erkrankten Patienten mehr als einen Nodus mit einer scharf begrenzten und lobulierten Struktur in der Lunge hatten. Sowohl bei systemischen als auch bei lokalen Amyloidosen wurden mehrere Noduli in den Lungen gefunden. Es scheint also nicht anhand der Anzahl der einzelnen Amyloidnodi eine Differenzierung zwischen systemischer und lokalisierter AL-Amyloidose möglich zu sein. Ein prädominant alveolär-septales Ablagerungsmuster, sowie Mikronoduli, Milchglasverschattungen, verstärkte retikuläre Zeichnung, alveolär-septale Verdickungen, Lymphadenopathie mit Kalzifikationen, pleurale Verdickungen und Lungenzysten scheinen jedoch mit einer systemischen AL-Amyloidose assoziiert. In der Studie von Brandelik et al. (2020), konnten diese Befunde weiter spezifiziert und bestätigt werden. Hierzu wurden die Befunde von 29 der Patienten aus Tabelle 4 um weitere 38 Fälle aus dem Heidelberger Amyloidosezentrum erweitert und radiologisch analysiert.

### 4.2.3 MGUS und hämatoonkologische Grunderkrankungen

Wie auch von Merlini et al. (2011) beschrieben, konnte eine Assoziation zwischen AL-Amyloidosen und dem Auftreten von Monoklonalen Gammopathien in der Serum Immunofixation sowie hämatoonkologischen Erkrankungen wie dem Multiplen Myelom gefunden werden.

#### 4.2.4 Überlebensdaten

Wenn eine Amyloidose der Lungen und Bronchien diagnostiziert wird, ist die weitere Klassifikation und Differenzierung zwischen lokaler und systemischer Amyloidose wichtig, da die Therapie und Prognose von diesen Aspekten abhängen (Kourelis et al. 2017; Mahmood et al. 2015). In dieser Arbeit konnte ich zeigen, dass im klinischen Alltag die lokalen AL-Amyloidosen der Lungen und Bronchien sehr viel häufiger sind als die systemischen AL-Amyloidosen und eine sehr gute Prognose haben (97,0% 10-Jahres krankheitsspezifisches Überleben). In meine Überlebenszeitanalysen der lokalen AL-Amyloidosen waren nur Patienten ohne Chemotherapie eingeschlossen worden. Auf Grund der von mir nachgewiesenen guten Prognose kann die Empfehlung abgeleitet werden, dass eine lokale, tumorförmige AL-Amyloidose der Lunge nur sehr restriktiv, und symptomorientiert behandelt werden sollte (Howie und Brewer 2009). Sie stellt keine Indikation für eine systemische onkologische Therapie dar.

Ähnlich gute Prognosewerte konnten auch durch Basset et al. (2020) sowie Rech et al. (2019) gezeigt werden. Basset et al. (2020) untersuchten eine Kohorte mit 293 Patienten, die mit lokalen Amyloidosen in verschiedenen Organen erkrankt waren. Unter diesen befanden sich 63 Patienten mit Amyloidose der Lungen und es konnte ein Fünf-Jahres Gesamtüberleben für Patienten mit lokaler Lungenamyloidose von 79% gezeigt werden. Dies war signifikant schlechter als bei Patienten mit lokaler Amyloidose in einem anderen Organ. Ein krankheitsspezifisches Überleben wurde nicht analysiert. Es wird jedoch angegeben, dass nur bei einem Patienten in der gesamten Kohorte die lokale Amyloidose als Todesursache festgestellt wurde.

Rech et al. (2019) untersuchten eine Kohorte von 73 Patienten mit Amyloidose der unteren Atemwege. In dieser Studie konnte bei 29 Patienten nicht das Amyloidvorläuferprotein klassifiziert werden. Das 10-Jahres Gesamtüberleben betrug bei Patienten mit lokaler Amyloidose 69% und für Patienten mit systemischer Amyloidose 53%. Ein signifikanter Unterschied der Überlebensdaten konnte nicht nachgewiesen werden. Eine Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens wurde auch in dieser Studie nicht durchgeführt.

#### 4.2.5 Histologisch tumorförmige AL-Amyloidosen

Durch die Kombination von histopathologischen und klinischen Informationen, konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass nur lokale AL-Amyloidosen histopathologisch tumorförmige Amyloidablagerungen in Lungen und Bronchien bilden. Mit diesem Wissen wäre es möglich gewesen, bei über 60% der Patienten im Patientenkollektiv dieser Arbeit, die Diagnose einer lokalen AL-Amyloidose direkt durch den Pathologen zu stellen. Somit kann dieses Wissen, in der zukünftigen Diagnostik von Amyloidosen der Lungen und Bronchien helfen, schnell die richtige Diagnose zu stellen und somit den Patienten weitere und invasivere Staging-Untersuchungen zu ersparen. Die Therapieentscheidung wird dadurch vereinfacht. Andere histopathologische Merkmale wie vaskuläre oder noduläre Amyloidablagerungen scheinen hingegen sowohl bei systemischen als auch lokalen Amyloidosen aufzutreten und somit keine sichere Unterscheidung zwischen lokaler und systemischer AL-Amyloidose zu ermöglichen.

#### 4.2.6 Entzündungsinfiltrat in Amyloidablagerungen

Weiterhin konnte in den meisten Gewebepropen ein Entzündungsinfiltrat nachgewiesen werden. Dies könnte wie von Xiang et al. (2015) und Gillmore und Hawkins (1999) berichtet eine vorliegende lokale Plasmazell Dyskrasie darstellen, von der vermutet wird, dass sie die AL-Amyloid-bildenden Lichtketten produziert. Um dies zu untermauern, müssten weiter Untersuchungen bezüglich der Klonalität und einer möglichen Assoziation zu systemischen hämatologischen Erkrankungen durchgeführt werden.

Möglicherweise stellen das Entzündungsinfiltrat sowie das Auftreten der mehrkernigen Riesenzellen aber auch ein Korrelat einer körpereigenen Immunreaktion auf die Amyloidablagerungen und eine Regression des Amyloids dar. Diese Vermutung liegt darin begründet, dass in einigen Fällen mit starkem Entzündungsinfiltrat die Amyloidablagerungen nur eine geringe Kongophilie aufwiesen. Diesbezüglich konnten Basset et al. (2020) bei Vorhandensein von Entzündungsinfiltrat und/ oder mehrkernigen Riesenzellen ein längeres Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit lokaler Amyloidose der Lungen nachweisen. Die weitere Untersuchung dieser Ergebnisse wäre sehr interessant in Bezug auf die Entwicklung neuer Therapiemethoden unter Einbeziehung der körpereigenen Abwehrmechanismen.

#### 4.2.7 Ossifikationen in Amyloidablagerungen

Die histopathologisch gefundenen Ossifikationen der Amyloidablagerungen werden auch in den CT-Untersuchungen beschrieben. Dies deckt sich mit vorherigen Untersuchungen zu Amyloidosen in Lungen und Bronchien (Ohdama et al. 1996; Thompson und Citron 1983; Xiang et al. 2015). Bei Befunden von pulmonalen Ossifikationen, besonders in Verbindung mit pulmonalen Noduli, in CT-Untersuchungen sollte also eine mögliche Amyloidose in den differentialdiagnostischen Überlegungen bedacht werden.

## 5 Zusammenfassung

Amyloid besteht aus fehlgefalteten fibrillären Polypeptidablagerungen mit einer Cross- $\beta$ - Struktur, die intra- und/oder extrazellulär auftreten. Amyloidosen sind die durch Amyloidablagerungen verursachten Erkrankungen, die sich in jedem Organ manifestieren können. Eine Amyloidose kann nur durch einen Pathologen anhand einer Gewebeprobe diagnostiziert werden. 36 verschiedene Proteine, die Amyloid in verschiedenen Organen bilden können, sind identifiziert.

Im Rahmen meiner Promotionsarbeit habe ich alle Fälle einer Amyloidose der Lunge und Bronchien (207 Fälle) aus dem Amyloidregister Kiel systematisch neu ausgewertet. Die Auswertung erfolgte hinsichtlich Alter und Geschlecht, sowie Vorkommen und Häufigkeitsverteilungen der verschiedenen Amyloidtypen, dem histoanatomischen Verteilungsmuster der Amyloidablagerungen und allen weiteren histologischen Auffälligkeiten. Weiterhin kontaktierte ich die behandelnden klinischen Kollegen der Patienten mit AL-Amyloidose bezüglich klinischer Informationen.

Anhand meiner Daten konnte ich in dieser Arbeit folgendes zeigen. Amyloidosen der Lungen und Bronchien sind eine seltene Erkrankung, die eher bei älteren Männern auftritt. Da sie klinisch in verschiedensten Symptomkonstellationen imponieren können, sollte bei der Differentialdiagnostik der meisten pulmonalen Erkrankungen auch an eine Amyloidose gedacht werden. In Lungen und Bronchien treten hauptsächlich ATTR- und AL-Amyloidosen auf. Andere Amyloidtypen sind Raritäten. Die genaue Klassifikation und Differenzierung zwischen lokalen und systemischen AL-Amyloidosen sind sehr wichtig, da sich Prognose und Therapie vollkommen unterscheiden. Während lokale, also auf die Lunge begrenzte, AL-Amyloidosen eine sehr gute Überlebensprognose haben ist die Prognose bei einer systemischen AL-Amyloidose sehr begrenzt. Bezüglich der Therapie lässt sich anhand der Überlebensraten bei lokalen Amyloidosen ohne spezielle Amyloidosetherapie eine symptomatische Therapie empfehlen. Insbesondere bei der Differenzierung zwischen systemischer und lokaler AL-Amyloidose, können histopathologische Befunde, wie das Vorhandensein von tumorförmigen Amyloidablagerungen helfen, die richtige Entscheidung bezüglich der weiteren Therapie und Staging-Untersuchungen zu treffen.

## 6 Literaturverzeichnis

Ando, Y., Coelho, T., Berk, J. L., Cruz, M. W., Ericzon, B.-G., Ikeda, S., Lewis, W. D., Obici, L., Planté-Bordeneuve, V., Rapezzi, C., Said, G., Salvi, F. (2013). Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8, 31. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-31>

Basset, M., Hummedah, K., Kimmich, C., Veelken, K., Dittrich, T., Brandelik, S., Kreuter, M., Hassel, J., Bosch, N., Stuhlmann-Laeisz, C., Blank, N., Müller-Tidow, C., Röcken, C., Hegenbart, U., Schönland, S. (2020). Localized immunoglobulin light chain amyloidosis: Novel insights including prognostic factors for local progression. *American Journal of Hematology*, 95(10), 1158–1169. <https://doi.org/10.1002/ajh.25915>

Benson, M. D., Buxbaum, J. N., Eisenberg, D. S., Merlini, G., Sekijima, Y., Sipe, J. D., Westermark, P. (2018). Amyloid nomenclature 2018: Recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*, 25(4), 215–219. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1549825>

Blank, N., Hegenbart, U., Dietrich, S., Brune, M., Beimler, J., Röcken, C., Müller-Tidow, C., Lorenz, H.-M., Schönland, S. O. (2018). Obesity is a significant susceptibility factor for idiopathic AA amyloidosis. *Amyloid*, 25(1), 37–45. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1429391>

Brandelik, S. C., Heussel, C. P., Kauczor, H.-U., Röcken, C., Huber, L., Basset, M., Kimmich, C., Schönland, S. O., Hegenbart, U., Nattenmüller, J. (2020). CT features in amyloidosis of the respiratory system – Comprehensive analysis in a tertiary referral center cohort. *European Journal of Radiology*, 129, 109123. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109123>

Chiti, F., Dobson, C. M. (2006). Protein Misfolding, Functional Amyloid, and Human Disease. *Annual Review of Biochemistry*, 75(1), 333–366. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.101304.123901>

Chiti, F., Dobson, C. M. (2017). Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade. *Annual Review of Biochemistry*, 86(1), 27–68. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045115>

Dember, L. M., Sanchorawala, V., Seldin, D. C., Wright, D. G., LaValley, M., Berk, J. L., Falk, R. H., Skinner, M. (2001). Effect of Dose-Intensive Intravenous Melphalan and Autologous Blood Stem-Cell Transplantation on AL Amyloidosis–Associated Renal Disease. *Annals of Internal Medicine*, 134, 746–753. [https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-9\\_Part\\_1-200105010-00011](https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-9_Part_1-200105010-00011)

Dubrey, S., Ackermann, E., Gillmore, J. (2015). The transthyretin amyloidoses: Advances in therapy. *Postgraduate Medical Journal*, 91(1078), 439–448. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2014-133224>

Fändrich, M., Nyström, S., Nilsson, K. P. R., Böckmann, A., LeVine, H., Hammarström, P. (2018). Amyloid fibril polymorphism: A challenge for molecular imaging and therapy. *Journal of Internal Medicine*, 283(3), 218–237. <https://doi.org/10.1111/joim.12732>

Gales, L. (2019). Tegsedi (Inotersen): An Antisense Oligonucleotide Approved for the Treatment of Adult Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Pharmaceuticals*, 12(2), 78. <https://doi.org/10.3390/ph12020078>

Gillmore, J., Hawkins, P. (1999). Amyloidosis and the respiratory tract. *Thorax*, 54(5), 444–451.

Hagmeyer, L., Stieglitz, S., Röcken, C., Randerath, W. (2012). Amyloidosis in pneumology. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 66(8), 483–492. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1309811>

Hawkins, P. N., Ando, Y., Dispenzeri, A., Gonzalez-Duarte, A., Adams, D., Suhr, O. B. (2015). Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Annals of Medicine*, 47(8), 625–638. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1068949>

Howie, A. J., Brewer, D. B. (2009). Optical properties of amyloid stained by Congo red: History and mechanisms. *Micron*, 40(3), 285–301. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2008.10.002>

Khoor, A., Colby, T. V. (2017). Amyloidosis of the Lung. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 141(2), 247–254. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0102-RA>

Kourelis, T. V., Kyle, R. A., Dingli, D., Buadi, F. K., Kumar, S. K., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Kapoor, P., Go, R. S., Gonsalves, W. I., Warsame, R., Lust, J. A., Hayman, S. R., Rajkumar, S. V., Zeldenrust, S. R., Russell, S. J., Lin, Y., Leung, N., Dispenzieri, A. (2017). Presentation and Outcomes of Localized Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(6), 908–917. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.02.016>

Kristen, A. V., Brokbals, E., aus dem Siepen, F., Bauer, R., Hein, S., Aurich, M., Riffel, J., Behrens, H.-M., Krüger, S., Schirmacher, P., Katus, H. A., Röcken, C. (2016). Cardiac Amyloid Load. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(1), 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.035>

Kyle, R. A., Linos, A., Beard, C. M., Linke, R. P., Gertz, M. A., O’Fallon, W. M., Kurland, L. T. (1992). Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989 [see comments]. *Blood*, 79(7), 1817–1822.

Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. F., Melton, L. J. (2002). A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *New England Journal of Medicine*, 346(8), 564–569. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa01133202>

Lamb, Y. N., Deeks, E. D. (2019). Tafamidis: A Review in Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy. *Drugs*, 79(8), 863–874. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01129-6>

Lane, T., Pinney, J. H., Gilbertson, J. A., Hutt, D. F., Rowczenio, D. M., Mahmood, S., Sachchithanatham, S., Fontana, M., Youngstein, T., Quarta, C. C., Wechalekar, A. D., Gillmore, J. D., Hawkins, P. N., Lachmann, H. J. (2017). Changing epidemiology of AA amyloidosis: Clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid*, 24(3), 162–166. <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1342235>

Lang, S. M., Täuscher, D., Füller, J., Müller, A. H., Schiffel, H. (2015). Multifocal primary amyloidosis of the airways: Case report and review of the literature. *Respiratory Medicine Case Reports*, 15, 115–117. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2015.05.004>

- Laohawetwanit, T., Tanaka, K., Zaizen, Y., Tabata, K., Ando, K., Ishimoto, H., Mukae, H., Miyazaki, Y., Bychkov, A., Fukuoka, J. (2020). A case report of pulmonary amyloidosis recognized by detection of AA amyloid exclusively in alveolar macrophages. *Respiratory Medicine Case Reports*, 30, 101046. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101046>
- Lousada, I., Comenzo, R. L., Landau, H., Guthrie, S., Merlini, G. (2015). Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Advances in Therapy*, 32(10), 920–928. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0250-0>
- Magy-Bertrand, N., Dupond, J. L., Manny, F., Dupond, A. S., Duchene, F., Gil, H., Kantelip, B. (2008). Incidence of amyloidosis over 3 years: The AMYPRO study. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 26(6), 1074.
- Mahmood, S., Bridoux, F., Venner, C. P., Sachchithanatham, S., Gilbertson, J. A., Rowczenio, D., Wagner, T., Sayed, R., Patel, K., Fontana, M., Whelan, C. J., Lachmann, H. J., Hawkins, P. N., Gillmore, J. D., Wechalekar, A. D. (2015). Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: A long-term observational study. *The Lancet Haematology*, 2(6), e241–e250. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00068-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00068-X)
- Maurer, M. S., Schwartz, J. H., Gundapaneni, B., Elliott, P. M., Merlini, G., Waddington-Cruz, M., Kristen, A. V., Grogan, M., Witteles, R., Damy, T., Drachman, B. M., Shah, S. J., Hanna, M., Judge, D. P., Barsdorf, A. I., Huber, P., Patterson, T. A., Riley, S., Schumacher, J., Stewart, M., Sultan, M. B., Rapezzi, C. (2018). Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, 379(11), 1007–1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
- McLaurin, J., Yang, D.-S., Yip, C. M., Fraser, P. E. (2000). Review: Modulating Factors in Amyloid- $\beta$  Fibril Formation. *Journal of Structural Biology*, 130(2–3), 259–270. <https://doi.org/10.1006/jsbi.2000.4289>
- Merlini, G., Bellotti, V. (2003). Molecular Mechanisms of Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 349(6), 583–596. <https://doi.org/10.1056/NEJMra023144>

Merlini, G., Seldin, D. C., Gertz, M. A. (2011). Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options. *Journal of Clinical Oncology*, 29(14), 1924–1933. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2271>

Milani, P., Basset, M., Russo, F., Foli, A., Palladini, G., Merlini, G. (2017). The lung in amyloidosis. *European Respiratory Review*, 26(145), 170046. <https://doi.org/10.1183/16000617.0046-2017>

Milani, P., Merlini, G., Palladini, G. (2018). Novel Therapies in Light Chain Amyloidosis. *Kidney International Reports*, 3(3), 530–541. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.11.017>

Neben-Wittich, M. A., Foote, R. L., Kalra, S. (2007). External Beam Radiation Therapy for Tracheobronchial Amyloidosis. *Chest*, 132(1), 262–267. <https://doi.org/10.1378/chest.06-3118>

Ohdama, S., Akagawa, S., Matsubara, O., Yoshizawa, Y. (1996). Primary diffuse alveolar septal amyloidosis with multiple cysts and calcification. *European Respiratory Journal*, 9(7), 1569–1571. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09071569>

Okuda, Y., Yamada, T., Ueda, M., Ando, Y. (2018). First Nationwide Survey of 199 Patients with Amyloid A Amyloidosis in Japan. *Internal Medicine*, 57(23), 3351–3355. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1099-18>

Özçakar, Z. B., Özdel, S., Yılmaz, S., Kurt-Şükür, E. D., Ekim, M., Yalçınkaya, F. (2016). Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. *Clinical Rheumatology*, 35(2), 441–446. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2772-2>

Palladini, G. (2006). Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood*, 107(10), 3854–3858. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-11-4385>

Palladini, G., Merlini, G. (2016). What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood*, 128(2), 159–168. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-629790>

Palladini, G., Barassi, A., Klersy, C., Pacciolla, R., Milani, P., Sarais, G., Perlini, S., Albertini, R., Russo, P., Foli, A., Bragotti, L. Z., Obici, L., Moratti, R., Melzi d'Eril, G. V., Merlini, G. (2010). The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood*, *116*(18), 3426–3430. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-286567>

Pepys, M. B., Booth, D. R., Hutchinson, W. L., Gallimore, J. R., Collins, I. M., Hohenester, E. (1997). Amyloid P component. A critical review. *Amyloid*, *4*(4), 274–295. <https://doi.org/10.3109/13506129709003838>

Piazza, C., Cavaliere, S., Foccoli, P., Toninelli, C., Bolzoni, A., Peretti, G. (2003). Endoscopic management of laryngo-tracheobronchial amyloidosis: A series of 32 patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *260*(7), 349–354. <https://doi.org/10.1007/s00405-003-0592-0>

Plante-Bordeneuve, V. (2014). Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of Neurology*, *261*(6), 1227–1233. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7373-0>

Popkova, T., Hajek, R., Jelinek, T. (2020). Monoclonal antibodies in the treatment of AL amyloidosis: Co-targetting the plasma cell clone and amyloid deposits. *British Journal of Haematology*, *189*(2), 228–238. <https://doi.org/10.1111/bjh.16436>

Puchtler, H., Sweat, F., Levine, M. (1962). On the Binding of Congo Red by Amyloid. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, *10*(3), 355–364. <https://doi.org/10.1177/10.3.355>

Rech, J., Arnulf, B., Margerie-Mellon, C., Talbot, A., Malphettes, M., Vignon, M., Royer, B., Lavergne, D., Kambouchner, M., Meignin, V., Bergeron, A., Prevot, G., Brillet, P., Martinod, E., Bridoux, F., Nunes, H., Jaccard, A., Valeyre, D., Uzunhan, Y. (2019). Lower respiratory tract amyloidosis: Presentation, survival and prognostic factors. A multicenter consecutive case series. *American Journal of Hematology*, *94*(11), 1214–1226. <https://doi.org/10.1002/ajh.25608>

- Renapurkar, R. D., Kanne, J. P. (2013). Metabolic and storage lung diseases: Spectrum of imaging appearances. *Insights into Imaging*, 4(6), 773–785. <https://doi.org/10.1007/s13244-013-0289-x>
- Rizk, M., Tuzmen, S. (2019). Patisiran for the treatment of patients with familial amyloid polyneuropathy. *Drugs of Today*, 55(5), 315. <https://doi.org/10.1358/dot.2019.55.5.2958475>
- Röcken, C. (2018). Das Amyloid Register Kiel: Eine Zwischenbilanz. *Der Pathologe*, 39(S2), 301–305. <https://doi.org/10.1007/s00292-018-0515-x>
- Röcken, C., Eriksson, M. (2009). Amyloid und Amyloidosen. *Der Pathologe*, 30(3), 182–192. <https://doi.org/10.1007/s00292-009-1128-1>
- Röcken, C., Ernst, J., Hund, E., Michels, H., Perz, J., Saeger, W., Sezer, O., Spuler, S., Willig, F., Schmidt, H. (2006). Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der extrazerebralen Amyloidosen. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 131(S 2), S45–S66. <https://doi.org/10.1055/s-2006-947836>
- Röcken, C., Sletten, K. (2003). Amyloid in surgical pathology. *Virchows Archiv*, 443(1), 3–16. <https://doi.org/10.1007/s00428-003-0834-y>
- Schönland, S., Moos, M., Bochtler, T., Ho, A., Hegenbart, U. (2009). Systemische Leichtketten-Amyloidose – Molekulare Grundlagen und klinische Perspektiven. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 134(39), 1949–1952. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237538>
- Tanskanen, M., Peuralinna, T., Polvikoski, T., Notkola, I., Sulkava, R., Hardy, J., Singleton, A., Kiuru-Enari, S., Paetau, A., Tienari, P. J., Myllykangas, L. (2008). Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in *alpha2-macroglobulin* and *tau*: A population-based autopsy study. *Annals of Medicine*, 40(3), 232–239. <https://doi.org/10.1080/07853890701842988>
- Thompson, P. J., Citron, K. M. (1983). Amyloid and the lower respiratory tract. *Thorax*, 38(2), 84–87.

Ussavarungsi, K., Yi, E. S., Maleszewski, J. J., Kurtin, P. J., Dasari, S., Theis, J. D., Dispenzieri, A., Ryu, J. H. (2017). Clinical relevance of pulmonary amyloidosis: An analysis of 76 autopsy-derived cases. *European Respiratory Journal*, 49(2), 1602313. <https://doi.org/10.1183/13993003.02313-2016>

Utz, J. P. (1996). Pulmonary Amyloidosis. The Mayo Clinic Experience from 1980 to 1993. *Annals of Internal Medicine*, 124(4), 407-413. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-124-4-199602150-00004>

Valent, J., Silowsky, J., Kurman, M. R., Daniel, E., Jobes, J., Harnett, M., Ziola, M., Roviwong, J., Fada, S., Spector, M., Sobolov, S. B. (2020). Cael-101 Is Well-Tolerated in AL Amyloidosis Patients Receiving Concomitant Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyborD): A Phase 2 Dose-Finding Study (NCT04304144). *Blood*, 136(Supplement 1), 26–27. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-139323>

Winter, M., Tholey, A., Kristen, A., Röcken, C. (2017). MALDI Mass Spectrometry Imaging: A Novel Tool for the Identification and Classification of Amyloidosis. *PROTEOMICS*, 17(22), 1700236. <https://doi.org/10.1002/pmic.201700236>

Xiang, H., Wu, Z., Wang, Z., Yao, H. (2015). Nodular pulmonary amyloidosis and obvious ossification due to primary pulmonary MALT lymphoma with extensive plasmacytic differentiation: Report of a rare case and review of the literature. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(6), 7482-7487.

## 7 Anhang

### 7.1 Veröffentlichungen

06/2017: Posterpräsentation auf der 101. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) in Erlangen mit dem Titel: „Verteilungsmuster und Typen der Amyloidosen in Lungen und Bronchien“. Posterpreis der Arbeitsgemeinschaft Thoraxpathologie der DGP für diesen Beitrag.

03/2018 Vortrag und Posterpräsentation auf dem XVIth International Symposium on Amyloidosis (ISA) in Kumamoto (Japan) mit dem Titel: „Amyloid of the lung and bronchi“

03/2018: Coautor von Posterbeitrag auf dem XVIth International Symposium on Amyloidosis (ISA) in Kumamoto (Japan) mit dem Titel: „Local AL amyloidosis is associated with an on-site clonal plasmacytic differentiated B-cell population – report on 20 cases of diverse anatomical origin“

08/2018: Baumgart, J.-V., Stuhlmann-Laeisz, C., Hegenbart, U., Nattenmüller, J., Schönland, S., Krüger, S., Behrens, H.-M., & Röcken, C. (2018). Local vs. Systemic pulmonary amyloidosis - Impact on diagnostics and clinical management. *Virchows Archiv*, 473(5), 627-637. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2442-x>

01/2019: Stuhlmann-Laeisz, C., Schönland, S. O., Hegenbart, U., Oshlies, I., Baumgart, J.-V., Krüger, S., & Röcken, C. (2019). AL amyloidosis with a localized B cell neoplasia. *Virchows Archiv*, 474(3), 353-363. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02527-7>

## 7.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Christoph Röcken, für die großartige, zuverlässige und ausdauernde Betreuung bei der Umsetzung dieser Dissertation.

Dem Team des Instituts für Pathologie danke ich für die Unterstützung bei jeglichen Problemen. Insbesondere Frau Sandra Krüger und Frau Dr. med. Christiane Stuhlmann-Laisz sowie Frau Susanne Burghardt für die organisatorische und fachliche Unterstützung.

Herrn Dr. rer. medic. Hans-Michael Behrens danke ich für die intensive Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Frau Prof. Dr. med. Ute Hegenbart und Herrn Prof. Dr. med. Stefan Schönland aus dem Amyloidose-Zentrum Heidelberg danke ich für die Unterstützung mit zahlreichen klinischen Daten. Frau Dr. med. Johanna Nattenmüller aus dem Amyloidose-Zentrum Heidelberg danke ich für die erneute Auswertung und Bereitstellung der CT-Befunde aus Heidelberg.

Weiterhin möchte ich den, in das Amyloidregister einsendenden, Pathologen und den klinischen Kollegen, für die Unterstützung mit so vielen klinischen Daten, danken.

Dem Kieler Ärzteverein und der Amyloid Foundation möchte ich für die großzügige Unterstützung, meiner Teilnahme am XVIth International Symposium on Amyloidosis, danken.

Anne Hoffmann, die ich ohne diese Arbeit vielleicht nie getroffen hätte, danke ich für all die Liebe, Motivation und Unterstützung.

Meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere Antje Baumgart, Wolfgang Baumgart, Kim Li Weiß, Anne Weiß, Maximilian Thieme und Anna Steffen danke ich für die anhaltende emotionale Unterstützung, die Motivation und dafür, dass sie in allen Lebenslagen für mich da sind.