

Aus der  
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin III  
(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Prognostische Bedeutung des Amyloidproteins  
bei der Aortenklappenstenose**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Didra, Sophia Maria Annabelle**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. K. Müller

2. Berichterstatter: Professor Dr. U. F. Franke

Tag der Disputation: 20.12.2022

## Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellen</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abbildungen</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Die Aortenklappenstenose .....	1
1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie der Erkrankung .....	1
1.1.2. Histologischer Aufbau der Aortenklappe.....	1
1.1.3. Pathologie der kalzifizierenden Aortenklappenstenose .....	2
1.1.4. Pathophysiologie, klinische Aspekte und deren Einfluss auf die Prognose und den Verlauf der AS.....	5
1.1.5. Diagnostik der Aortenklappenstenose .....	6
1.1.5.1. Klinische Untersuchung, Elektrokardiogramm und Röntgen ..	7
1.1.5.2. Echokardiographie .....	7
1.1.5.3. Weitere diagnostische Aspekte.....	8
1.1.6. Therapie der Aortenklappenstenose .....	9
1.1.6.1. Konservative Therapie und Ballonvalvuloplastie .....	9
1.1.6.2. Interventionsindikationen und Risikostratifizierungen .....	9
1.2. Die kardiale Amyloidose.....	11
1.2.1. Die Koexistenz der CA bei der AS .....	12
1.2.2. Pathologie und Zusammenhänge des Amyloidproteins mit der Förderung und Entstehung der kalzifizierenden AS .....	12
1.2.3. Klinische Aspekte und Organmanifestation der kardialen Amyloidose .....	15
1.2.3.1. Kardiale und extrakardiale klinische Merkmale.....	15
1.2.3.2. EKG, Biomarker und Echokardiographie .....	15
1.2.3.3. Die kardiale Magnetresonanztomographie .....	17
1.2.3.4. Diagnosebestätigung einer CA bei AS-Patienten .....	18
1.2.4. Management von kardialer Amyloidose und koexistierender AS ..	19
1.2.4.1. Behandlung der CA bei AS-Patienten.....	19
1.2.4.2. Behandlung der AS bei koexistierender CA.....	21
1.2.5. Prognose.....	21
1.3. Fragestellung und Ziele der Arbeit .....	22
<b>2. Methoden und Material</b> .....	<b>23</b>

2.1.	Studiendesign und Patientenkollektiv.....	23
2.2.	Datenerhebung und Ethikvotum.....	24
2.3.	Klinische und apparative Untersuchungen.....	25
2.3.1.	Anamnese, klinische Untersuchungen und Laborparameter .....	25
2.3.2.	Echokardiographie .....	26
2.4.	Bestimmung der Risikoprofile.....	27
2.4.1.	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>C</sub> -Score und HAS-BLED-Score.....	27
2.4.2.	Society of Thoracic Surgeons-Score und EuroSCOREs .....	28
2.4.3.	Der Framingham-Score.....	29
2.5.	Histologische und immunhistochemische Aufarbeitung der humanen, explantierten Aortenklappen .....	29
2.5.1.	Erstellung von Paraffin-Schnitten.....	30
2.5.2.	Histologische Färbungen .....	30
2.6.	Studienendpunkte und Follow-Up .....	31
2.7.	Statistische Analyse .....	32
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
3.1.	Beschreibung der Patientenkohorte .....	33
3.2.	Baseline-Charakteristika .....	33
3.3.	Untersuchungsbefunde der Echokardiographie .....	43
3.4.	Histopathologische Befunde der extrahierten Aortenklappen .....	47
3.5.	Korrelationen der histopathologischen und statistischen Analysen ....	53
3.6.	Kardiovaskuläre Ereignisse und klinisches Follow-up.....	54
3.6.1.	Kardiovaskuläre Ereignisse.....	54
3.6.2.	Klinisches Follow-up .....	55
3.7.	Es gibt keinen signifikanten Unterschied des Outcomes von Amyloid-positiven und Amyloid-negativen Patienten .....	56
3.8.	Für das Überleben ist der Amyloidnachweis signifikant.....	58
3.9.	Einfluss einer koronaren Herzkrankheit auf das Outcome Amyloid-positiver Patienten.....	60
<b>4.</b>	<b>Diskussionsteil .....</b>	<b>63</b>
4.1.	Amyloidablagerungen lassen sich an der kalzifizierten Aortenklappe nachweisen .....	63
4.2.	Eine präinterventionelle ASS-Einnahme begünstigt signifikant valvuläre Amyloidablagerungen .....	67
4.3.	Der positive Amyloidnachweis bei einer AS korreliert signifikant mit der koronaren Herzkrankheit.....	69

4.4. Der positive Amyloidnachweis bei einer AS bessert das Gesamtüberleben signifikant.....	71
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>74</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....</b>	<b>92</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>93</b>

## Tabellen

**Tabelle 1:** Quantifizierung der Aortenklappenstenose im Doppler

**Tabelle 2:** Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer

**Tabelle 3:** Kardiologische Untersuchungsergebnisse der Studienteilnehmer

**Tabelle 4:** Klinische Endpunkte der Studienteilnehmer

**Tabelle 5:** Follow-Up

## Abbildungen

**Abbildung 1:** Pathologie der Aortenklappenstenose

**Abbildung 2:** Verteilungen der Amyloidablagerungen und Kalzifikationen in Aortenklappen

**Abbildung 3:** Keine Kalzifikationen und Amyloidablagerungen im Aortenklappengewebe nachweisbar

**Abbildung 4:** Verteilung der Amyloidablagerung in kalzifizierten Aortenklappengewebe

**Abbildung 5:** Innere Struktur der kalzifizierten Aortenklappe

**Abbildung 6:** Keine Amyloidablagerung in kalzifizierten Aortenklappengewebe

**Abbildung 7:** Eventrate der kardiovaskulären Ereignisse der einzelnen Subgruppen

**Abbildung 8:** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des kombinierten Endpunkts, zusammengesetzt aus Apoplex, Myokardinfarkt, Mortalität, Perikarderguss, progredienter Dyspnoe, hypertensiver Entgleisung, kardialer Dekompensation, AV-Block oder Vorhofflimmern im Nachverfolgungszeitraum

**Abbildung 9.** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des kombinierten Endpunkts, zusammengesetzt aus Apoplex, Myokardinfarkt, Mortalität, Perikarderguss, progredienter Dyspnoe, hypertensiver Entgleisung, kardialer Dekompensation, AV-Block und Vorhofflimmern im Nachverfolgungszeitraum von einem Jahr

**Abbildung 10.** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des Studienendpunktes Gesamtmortalität in Abhängigkeit des Amyloidnachweis im Nachverfolgungszeitraum

**Abbildung 11.** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des Studienendpunktes Gesamtmortalität in Abhängigkeit des Amyloidnachweis im Nachverfolgungszeitraum von einem Jahr

**Abbildung 12.** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens der gesamten Endpunkte in Abhängigkeit einer vorhandenen KHK und eines Amyloidproteins im gesamten Nachverfolgungszeitraum

**Abbildung 13.** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens aller kombinierten Endpunkte in Abhängigkeit einer vorhandenen KHK und eines Amyloidproteins im Nachverfolgungszeitraum von einem Jahr

**Abbildung 14.** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des Studienendpunktes Gesamtmortalität in Abhängigkeit einer vorhandenen KHK und eines Amyloidproteins im gesamten Zeitraum

**Abbildung 15.** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des Studienendpunktes Gesamtmortalität in Abhängigkeit einer vorhandenen KHK und eines Amyloidproteins im Nachverfolgungszeitraum von einem Jahr

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AHA/ACC	American Heart Association/American College of Cardiology
AHT	Arterielle Hypertonie
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AL	Leichtketten-Amyloidose
AP	Alkalische Phosphatase
Apo-A1	Apolipoprotein A1
APP	Amyloid precursor protein
AS	Aortenklappenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure
ATTR	Transthyretin Amyloidose
AVA	Aortic valve area
BMP	Bone morphogenetic protein
BNP	natriuretisches Peptid vom B-Typ
BMI	Body Mass Index
BP	Blutdruck
BZW	Beziehungsweise
BZ	Blutzucker
CA	Kardiale Amyloidose
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
CD	Cluster of differentiation
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> und CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score	Klinische Risikoanalyse zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern
CK	Creatininkinase
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reactive Protein
CWD	Continuous-wave-Doppler
DM	Diabetes mellitus
ECV	extrazelluläres Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardbiopsie
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GFR-MDRD	Glomeruläre Filtrationsrate und Modification of Diet in Renal Disease
HAS-BLED-Score	Klinische Entscheidungshilfe zur Abschätzung des Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation bei Vorhofflimmern
HB	Hämoglobin
HbA1C	Glycated Hemoglobin

HDL	High density Lipoproteine
HE	Hämatoxylin-Eosin
HF	Herzfrequenz
HFmrEF	Heart Failure with a mid-range Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure preserved Ejection Fraction
HFrrEF	Heart Failure with a reduced Ejection Fraction
HK	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen
HI	Herzinsuffizienz
HLP	Hyperlipoproteinämie
ICR	Intercostalraum
IDF	International Diabetes Federation
IQA	Interquartalsabstand
KG	Kontinuitätsgleichung
KH	Krankenhaus
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LDL	Low-density Lipoprotein
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LPA	Lysophosphatidsäure
Lrp5	Low-density lipoprotein receptor-related protein 5
LV	Linksventrikulär
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MK	Mitralklappe
MKE	Mitralklappenersatz
MKrek	Mitralklappenrekonstruktion
MMP	Matrix-Metalloproteasen
MS	Mitralklappenstenose
MSCT	Multisclice-Computertomographie
Non-STEMI	Non-ST-segment elevation myocardial infarction
NT-proBNP	N-terminal probrain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PAPsys	Systolischer Pulmonalarteriendruck
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktions-Nachweis
SMC	Smooth Muscle Cell
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
STS	Society of Thoracic Surgeons Score
SVI	Schlagvolumenindex
TAG	Triacylglycerides
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TGF- $\beta$	Transforming growth factor beta
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TK	Trikuspidalklappe



TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor alpha
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
VEC	Valve Endothelial Cell
VIC	Valve Interstitial Cell
Wnt3	Protoonkogen Wnt3



## **1. Einleitung**

### **1.1. Die Aortenklappenstenose**

#### **1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie der Erkrankung**

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose (AS) ist der häufigste Herzklappenfehler in der westlichen Welt.<sup>1</sup> Die degenerative AS ist nach der koronaren Herzkrankheit und der arteriellen Hypertonie die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung. Die Prävalenz liegt bei 0,4% in der Allgemeinbevölkerung, welche allerdings mit steigendem Lebensalter stark zunimmt und bei den über 65-jährigen 4-5% beträgt.<sup>2-5</sup>

Die häufigste Ursache der AS ist auf eine progressive Fibrosierung und Verkalkung der Aortenklappensegel zurückzuführen, die sich über Jahre hinweg entwickelt.<sup>2, 6</sup> Der fortschreitende fibrokalzifizierende Umbau kann an einer trikuspiden Aortenklappe (AK) oder an einer angeborenen bikuspiden AK, welche statt drei nur zwei Kuppen aufweist, auftreten.<sup>2</sup> Die bikuspidale AK ist aufgrund der abnormalen Klappen­geometrie und der Verteilung der mechanischen Belastung weniger effizient als eine trikuspidale Klappe, was zu einer früheren Entwicklung der Stenose führt.<sup>7, 8</sup>

Die rheumatische AS ist dank konsequenter antibiotischer Behandlung der zugrundeliegenden Streptokokkeninfektion in der westlichen Welt sehr selten geworden, tritt jedoch häufiger in Entwicklungsländern auf. Am häufigsten ist die Mitralklappe (MK), seltener die AK betroffen, wobei es sich meistens um ein kombiniertes Vitium aus Stenose und Insuffizienz handelt.<sup>2, 9, 10</sup>

Zusätzlich kann die AS von einer Vielzahl an Risikofaktoren, ähnlich der Atherosklerose, wie Alter, männliches Geschlecht, Tabakkonsum, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 oder durch ein metabolisches Syndrom begünstigt werden.<sup>4, 11</sup>

#### **1.1.2. Histologischer Aufbau der Aortenklappe**

Histologisch ist die AK aus drei Schichten aufgebaut, welche unterschiedliche Matrixzusammensetzungen aufweisen. Die Lamina ventricularis, die dem linksventrikulären Ausflusstrakt zugewandt ist, besteht aus elastinreichen

Kollagenfasern. Die mittig gelegene Lamina spongiosa weist einen hohen Proteoglykananteil auf, und die aortal gelegene Lamina fibrosa enthält dichtes, kernarmes Bindegewebe ohne elastische Fasern.<sup>2, 12, 13</sup> Die Schichten sind mit klappeninterstitiellen Zellen (VICs) besiedelt, enthalten glatte Muskelzellen (SMC) und sind von Klappenendothelzellen (VECs) vollständig überzogen. VICs sind die vorherrschenden Zellen in der AK, während SMCs an der Basis der Ventrikularis ansässig sind.<sup>2, 14, 15</sup> Sie arbeiten zusammen, um Zugfestigkeit und Biegsamkeit für jahrzehntelange, sich wiederholende Bewegungen zu gewährleisten.<sup>13</sup>

### **1.1.3. Pathologie der kalzifizierenden Aortenklappenstenose**

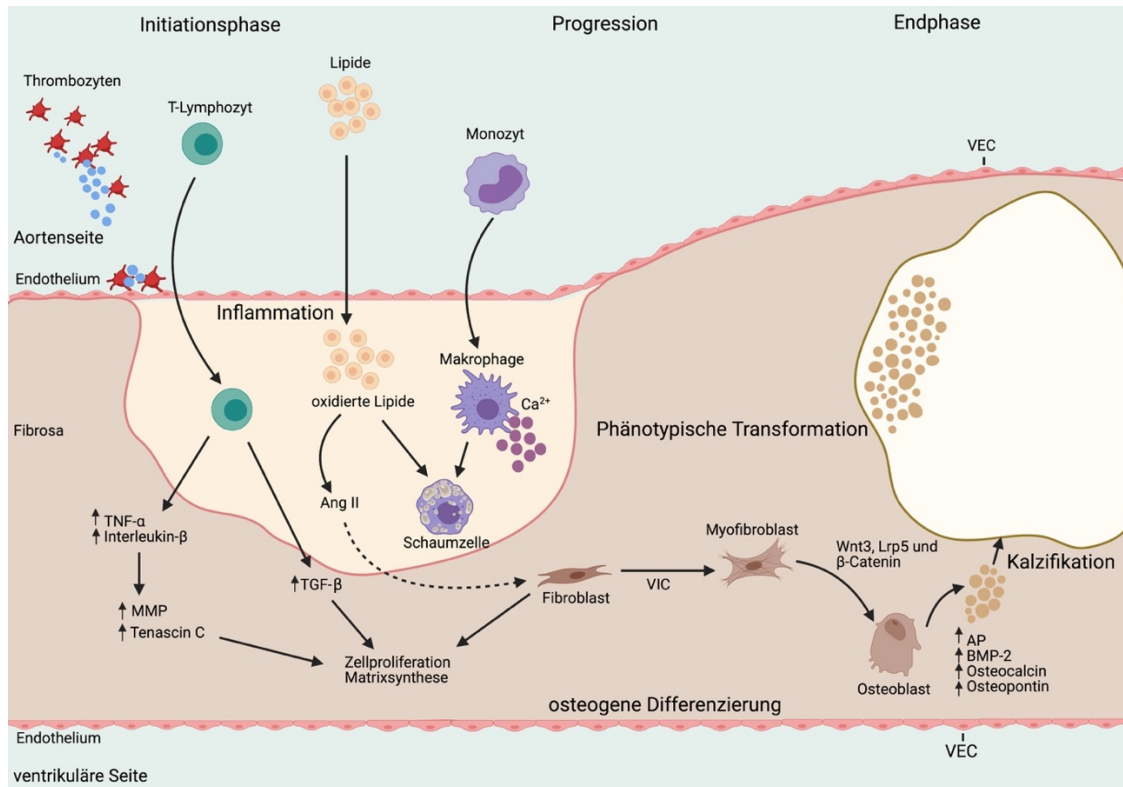
Bei der Entstehung und dem Voranschreiten der Aortenklappenkalzifikation und der daraus resultierenden Stenose handelt es sich nicht wie ursprünglich angenommen um einen passiven, degenerativen Vorgang, sondern um einen aktiven, komplexen und hochgradig regulierten pathobiologischen Prozess. Dieser umfasst eine chronische Entzündung, die Ablagerung und Oxidation von Lipoproteinen, die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), die osteoblastische Transformation von Zellen des interstitiellen Herzklappenbereichs, die aktive Kalzifikation sowie die Ossifikation.<sup>4, 13, 16-18</sup> Die verschiedenen Prozesse führen vorerst zu der sogenannten Aortensklerose, einer leichten Klappenverkalkung ohne signifikante Obstruktion. Diese weist ähnliche epidemiologische und histopathologische Befunde wie bei der Atherosklerose (unter anderem Lipoprotein-Akkumulation, Inflammation, Remodeling der extrazellulären Matrix und anschließender Kalzifizierung sowie Ossifikation) auf.<sup>4, 13, 16, 19</sup> Mit der Zeit kann sich daraus eine schwere Verkalkung mit eingeschränkter Segelbewegung und einer ausgedehnten Behinderung des Blutflusses entwickeln, die pathognomonisch für die kalzifizierte AS ist.<sup>2</sup>

Als auslösendes Ereignis der Initiationsphase der AS wird eine Schädigung des Klappenendothels durch mechanische Belastung angenommen.<sup>13, 19</sup> Entzündung und oxidativer Stress verursachen eine endotheliale Dysfunktion und vermindern die Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid.<sup>20</sup> Die Endothelschädigung ermöglicht

die Infiltration, Retention und Oxidation von Lipiden in der Fibrosa und die Rekrutierung von Makrophagen, T-Lymphozyten und Mastzellen in die AK.<sup>2, 3</sup> Die eingewanderten Entzündungszellen setzen proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1 $\beta$ , den Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) und den Tumorstromungsfaktor beta (TGF- $\beta$ ) frei, welche die Produktion von Metalloproteasen (MMPs) in Makrophagen und interstitiellen Zellen der AK stimulieren. Ebenfalls kommt es zur Akkumulation von Tenascin C, das an der Wachstumsförderung, Stimulation der Knochenbildung und der Mineralisierung beteiligt ist.<sup>21</sup> Die endothelprotektiven Effekte von high density Lipoproteinen (HDL) können sich unter oxidativem Angriff in proatherogene Eigenschaften umwandeln. Die Bildung von oxidiertem HDL induziert die Proliferation von glatten Muskelzellen, verursacht eine Dysfunktion von Endothelzellen und fördert oxidativen Stress und Apoptose in Makrophagen.<sup>22-24</sup> Komponenten des RAAS können zur Bildung von Angiotensin II führen, einem starken Promotor von Entzündung und Fibrose.<sup>25</sup> Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang zwischen der AS und der Aktivierung von Thrombozyten gezeigt werden. Es wird angenommen, dass der mit der AS assoziierte Scherstress und das turbulente Flussmuster das Endothel aktivieren und die Adhäsion und Aktivierung von Thrombozyten an der Oberfläche der AK fördern.<sup>26</sup> Thrombozyten setzen eine Vielzahl von Mediatoren frei, darunter auch bioaktive Lipide wie Lysophosphatidsäure (LPA), die in der AK die osteogene Transition der VIC fördern.<sup>26, 27</sup> Ob Thrombozyten jedoch aktiv an der Mineralisierung der AK und dem Fortschreiten der AS beteiligt sind, ist derzeit unbekannt.<sup>26</sup>

In normalen AK sind VICs ruhende, fibroblastenähnliche Zellen.<sup>19</sup> Die im entzündlichen Milieu aktivierten VICs differenzieren sich in Myofibroblasten oder Osteoblasten, die beide zur Proliferation, osteogenen Differenzierung, Kollagenproduktion und Sekretion von Proteasen angeregt werden und so aktiv den Umbau der extrazellulären Matrix regulieren. Die Differenzierung dieser osteoblastenähnlichen Zellen wird in späten Stadien durch verschiedene Wege wie den Wnt3-Lrp5- $\beta$ -Catenin-Signalweg reguliert.<sup>14, 25</sup> Analog zur Bildung von Skelettknochen koordinieren VICs die Kalzifizierung der AK und sezernieren

mehrere Proteine wie Osteopontin, Osteocalcin und das knochenmorphogenetische Protein 2 (BMP-2), welche die Gewebeverkalkung vermitteln und auch im Knochengewebe stark exprimiert werden.<sup>16, 25, 28</sup> Das produzierte desorganisierte Kollagen bietet ein Gerüst, auf dem die Bildung von Kalziumphosphatkristallen beginnen kann.<sup>29</sup> Zudem findet sich im Interstitium ein hoher Gehalt an Kalziumphosphat, hervorgerufen durch eine erhöhte alkalische Phosphatase-Aktivität (AP) und dem dadurch induzierten Abbau von Pyrophosphat. Dies führt zur Angiogenese mit Ablagerung von Lipiden, Proteoglykanen und Zelltrümmern, die das Segel verformen.<sup>14</sup> Die Neovaskularisierung wiederum erhöht die Rekrutierung von Entzündungszellen als auch aus dem Knochenmark stammende Osteoprogenitorzellen.<sup>2</sup> Weiter bilden apoptotische Reste einiger VICs und Entzündungszellen einen Ausgangspunkt für die Apoptose-vermittelte Verkalkung.<sup>30</sup> Sobald die Verkalkung in der Klappe etabliert ist, scheint sie eine weitere Kalziumbildung zu initiieren. Die fortschreitende Verkalkung der AK führt zu einer Fehlanpassung der Compliance, was zu einer erhöhten mechanischen Belastung und verletzungsinduzierten Aktivierung der Signalwege, Osteoblasten-Differenzierung und Apoptose führt. Dieser sich selbst wiederholende Zyklus von Verkalkung und Klappenschädigung ist vermutlich der zentrale Treiber für das Fortschreiten der Erkrankung und die Ausbreitungsphase der AS. In Abbildung 1 sind die Veränderungen der histologischen Merkmale der AK graphisch dargestellt.<sup>3</sup>



**Abbildung. 1: Darstellung der pathophysiologischen Prozesse bei der Aortenklappenstenose.** Hergestellt mit BioRender.com. Ang II – Angiotensin II, VEC – valvular endothelial cell, VIC – valvular interstitial cell, TNF- $\alpha$  – Tumornekrosefaktor  $\alpha$ , TGF- $\beta$  – Transforming growth factor  $\beta$ , MMP – Matrix-Metalloproteinasen, Ca<sup>2+</sup> – Calcium, Wnt3 – Protoonkogen Wnt-3, Lrp5 – Low-density lipoprotein receptor-related protein 5, AP – alkalische Phosphatase, BMP-2 – Bone morphogenetic protein 2.

#### 1.1.4. Pathophysiologie, klinische Aspekte und deren Einfluss auf die Prognose und den Verlauf der AS

Die Erkrankung gilt als langsam voranschreitend mit heterogenen klinischen Manifestationen, die von einer leichten asymptomatischen Verdickung der Taschenklappen über ausgeprägte fibrokalzifizierende Veränderungen bis hin zur symptomatischen hochgradigen AS reichen.<sup>13</sup> Im Laufe der Jahre kommt es zu einer fortschreitenden Obstruktion der linksventrikulären Ausstrombahn, was zu einer Entleerungsbehinderung des linken Ventrikels führt.<sup>31</sup> Diese Obstruktion manifestiert sich meistens valvulär und führt zu einem systolischen Druckgefälle zwischen dem linken Ventrikel und der ascendierenden Aorta.<sup>31, 32</sup> Ab einer Klappenöffnungsfläche (KÖF) von < 1,0 cm<sup>2</sup> wird von einer schweren Stenose ausgegangen.<sup>33</sup> Durch eine verstärkte Kammerkontraktion des linken Ventrikels wird versucht, den hohen Strömungswiderstand der Stenose und die

resultierende, erhöhte Nachlast zu überwinden, womit zunächst das Herzzeitvolumen (HZV) aufrecht erhalten werden kann. Die anhaltende, chronische Drucküberlastung des linken Ventrikels führt zur Ausbildung einer konzentrischen Hypertrophie.<sup>3</sup> Eine AS kann über Jahre hinweg kompensiert werden und wird häufig erst spät erkannt, da die Symptome ausbleiben. Mit Progredienz der AS sind die Kompensationsmechanismen erschöpft, es entsteht eine Herzinsuffizienz (HI) mit zunehmend eingeschränkter Ejektionsfraktion (EF), während die Drücke im linken Vorhof und in der Lungenarterie ansteigen.<sup>3, 5, 34</sup> Im Spätstadium resultiert eine reduzierte koronare Flussreserve, eine Myokardfibrose, eine diastolische Dysfunktion und eine verminderte systolische Längsverkürzung.<sup>35</sup> Durch die Erkrankung kann eine sekundäre pulmonale Hypertonie entstehen und zu einer Rechtsherzinsuffizienz führen.<sup>3</sup>

Belastungsdyspnoe, Angina Pectoris und Synkopen zählen zu den klassischen Symptomtrias der Erkrankung.<sup>5, 36, 37</sup> Typischerweise beginnen die Symptome bei Patienten mit bikuspider AS im Alter von 50-70 Jahren, bei Patienten mit trikuspider AS im Alter von über 70 Jahren.<sup>38, 39</sup> Die Erkrankung zeichnet sich insbesondere bei höhergradiger Stenose durch eine lange asymptomatische Phase aus.<sup>5, 37, 40</sup> Sobald Symptome auftreten beträgt das ereignisfreie Überleben nach 2 Jahren nur 30-50%, was die schlechte Prognose ohne Intervention verdeutlicht. Eine weitere schwerwiegende Komplikation ist der plötzliche Herztod, der bei Patienten mit symptomatischer AS häufiger vorkommt als bei asymptomatischen (< 1% pro Jahr).<sup>39-43</sup>

#### **1.1.5. Diagnostik der Aortenklappenstenose**

Da auch eine schwere AS über längere Zeit symptomlos verlaufen kann, wird der Verdacht und die Diagnose für eine vorhandene AS häufig im Rahmen einer routinemäßigen, körperlichen oder echokardiographischen Untersuchung gestellt.<sup>2, 3</sup>



#### **1.1.5.1. Klinische Untersuchung, Elektrokardiogramm und Röntgen**

Bei der klinischen Untersuchung imponiert meist ein charakteristisches spindelförmiges, raues Systolikum mit Punctum maximum im 2. Intercostalraum (ICR) rechts parasternal und Fortleitung in beide Carotiden.<sup>6, 32, 44</sup> Der palpatorische Pulsbefund zeigt typischerweise eine geringe Amplitude mit gleichzeitig langsamen Anstieg, der sogenannte Pulsus parvus et tardus.<sup>6</sup> Bei einer höhergradigen Stenose finden sich im Elektrokardiogramm (EKG) in den linkspräkordialen Ableitungen T-Negativierungen und Zeichen der Linksherzhypertrophie als Folge der linksventrikulären Druckbelastung, die weder spezifisch noch sensitiv für das Vorliegen einer AS sind.<sup>32, 44</sup> Vorhofflimmern (VHF) kann in einem späten Stadium auftreten und auf eine koexistierende Mitralklappenerkrankung oder koronare Erkrankung hinweisen.<sup>3</sup> Im Röntgenthorax sind typische Befunde die konzentrische Hypertrophie, die poststenotische Dilatation der Aorta und die Verkalkung der Aortenklappensegel. Im Allgemeinen ist die Aussagekraft dieser Methoden bezüglich der AS jedoch gering.<sup>3</sup>

#### **1.1.5.2. Echokardiographie**

Die transthorakale und transösophageale Echokardiographie ist die wichtigste diagnostische Methode zur Beurteilung der Klappenfunktion.<sup>3</sup> Um den Schweregrad korrekt einschätzen zu können, erfordert es ein integratives Vorgehen und mehrere spezifische Parameter müssen erhoben werden. Die Doppler-Echokardiographie ist die bevorzugte Technik zur korrekten Bestimmung flussabhängiger Parameter, wie die maximale Flussgeschwindigkeit ( $v_{\max}$  in m/s) über der Klappe und der mittlere transvalvuläre Druckgradient ( $\Delta P_{\text{mean}}$  in mmHg).<sup>2, 33, 45</sup> Die KÖF (in  $\text{cm}^2$ ) kann entweder mittels Kontinuitätsgleichung (KG) errechnet werden oder alternativ transösophageal planimetrisch gemessen werden.<sup>33</sup> Die transösophageale Echokardiographie hat hauptsächlich zur Beurteilung der Anulusgröße, der Anatomie des linksventrikulären Ausflusstraktes und der Aortenwurzel besonders vor einem geplanten transkathetergestützten Aortenklappenersatz (TAVI; transcatheter aortic valve implantation) an Bedeutung gewonnen.<sup>46</sup> Eine hochgradige AS (KÖF

$< 1 \text{ cm}^2$ ,  $\Delta P_{\text{mean}} > 40 \text{ mmHg}$ ) kann unabhängig davon angenommen werden, ob die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) und der Schlagvolumenindex (SVI) normal oder reduziert sind.<sup>33, 47</sup> Eine schwere AS ist jedoch unwahrscheinlich, wenn der SVI normal, also  $> 35 \text{ ml/min}^2$  ist und ein mittlerer Druckgradient von weniger als 40 mmHg vorliegt. Hierbei handelt es sich um eine „Normal-Flow, Low-Gradient AS“.<sup>48, 49</sup> Eine diagnostische Herausforderung stellt die sogenannte „Low Flow, Low-Gradient AS“ dar. Sie zeigt eine KÖF  $< 1 \text{ cm}^2$  bei gleichzeitig vorhandenen normwertigen Druckgradient von  $\Delta P_{\text{mean}} < 40 \text{ mmHg}$  und reduziertem SVI von weniger als  $35 \text{ ml/min}^2$ .<sup>5, 33</sup> Diese AS kann eine erhaltene ( $> 50\%$ ) oder reduzierte ( $< 50\%$ ) LV-EF vorweisen. Wenn der mittlere Gradient  $< 40 \text{ mmHg}$  beträgt, bestätigt eine kleine KÖF jedoch nicht definitiv eine schwere AS, da leicht bis mäßige erkrankte Klappen sich bei niedrigem Fluss möglicherweise nicht vollständig öffnen, was zu einer „funktionell kleinen Klappenfläche“ führt, die sogenannte „pseudo-schwere AS“.<sup>50</sup> Laut Leitlinie wird hierfür die Durchführung einer Dobutamin-Stress-Echokardiographie empfohlen, um zwischen einer „pseudo-schweren AS“ und einer echten, behandlungsbedürftigen AS zu unterscheiden. Bei einer echten hochgradigen AS würde der mittlere transvalvuläre Gradient steigen, während sich die KÖF nicht signifikant ändert.<sup>34, 50, 51</sup>

### **1.1.5.3. Weitere diagnostische Aspekte**

Des Weiteren werden Belastungstests bei körperlich aktiven Patienten zur Demaskierung der Symptome und zur Risikostratifizierung bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS empfohlen.<sup>52, 53</sup> Die klinische Relevanz dieser Befunde wurde jedoch durch neuere Daten in Frage gestellt.<sup>54</sup> Natriuretische Peptide können für die Risikostratifizierung und den Zeitpunkt der Intervention, vor allem bei asymptomatischen Patienten nützlich sein.<sup>55-57</sup> Es zeigte sich, dass ein BNP-Verhältnis (natriuretisches Peptid vom B-Typ) von  $> 1$  ein aussagekräftiger unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei der AS ist.<sup>2, 57</sup> Die invasive Herzkatheteruntersuchung wird nicht routinemäßig durchgeführt, kann aber zur Ergänzung der Aortenklappenbeurteilung im Falle nicht eindeutiger nicht-invasiver Untersuchungen indiziert sein.<sup>51</sup>

## **1.1.6. Therapie der Aortenklappenstenose**

### **1.1.6.1. Konservative Therapie und Ballonvalvuloplastie**

Derzeit stellt eine medikamentöse Therapie keine Alternative zum Aortenklappenersatz (AKE) dar, da sie das Fortschreiten der Erkrankung nicht signifikant beeinflusst.<sup>36, 51, 58</sup> Als Palliativ- oder Notfalleingriff stellt die Ballonvalvuloplastie eine weitere Behandlungsmöglichkeit dar.<sup>59-62</sup>

### **1.1.6.2. Interventionsindikationen und Risikostratifizierungen**

Angesichts des schlechten natürlichen Verlaufs der unbehandelten symptomatischen AS wird generell ein AKE bei Erwachsenen mit symptomatischer AS empfohlen. Die Implantation einer Herzklappenprothese kann entweder chirurgisch oder perkutan durch einen Katheter erfolgen.<sup>38</sup> Der chirurgische AKE wird weiterhin als Goldstandard bei schwerer, symptomatischer AS und Patienten mit geringem bis mittlerem Operationsrisiko angesehen und ist grundsätzlich bei Patienten mit einer moderaten AS indiziert, die sich wegen anderer Indikationen einer kardialen Operation unterziehen.<sup>3, 6, 51</sup> Patienten, die nicht für einen chirurgischen AKE geeignet sind, sollten sich der minimalinvasiven TAVI unterziehen, sofern nach einer umfassenden Bewertung der Komorbiditäten und des Allgemeinzustandes eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Lebenserwartung von mehr als einem Jahr durch den Eingriff erwartet werden kann.<sup>59</sup> In den letzten Jahren hat sich die TAVI als gute Alternative bei Inoperabilität oder Patienten mit prohibitivem, hohem oder intermediärem chirurgischem Risiko bei symptomatischer hochgradiger AS entwickelt.<sup>59, 63-65</sup>

Das Management von Patienten mit der „Low-Gradient AS“ ist anspruchsvoller. Daten über den natürlichen Verlauf und das Ergebnis nach der Operation bei Patienten mit „Low-Flow, Low-Gradient AS“ und erhaltener EF werden nach wie vor kontrovers diskutiert. Eine Operation sollte nur dann durchgeführt werden, wenn Symptome vorhanden sind und eine umfassende Beurteilung eine signifikante Klappenobstruktion nahelegt.<sup>3, 49, 66, 67</sup> Bei Patienten mit „Low-Flow, Low-Gradient AS“ und reduzierter EF, welche sekundär durch eine übermäßige Nachlast verursacht werden kann, verbessert sich die LV-Funktion in der Regel

nach der Intervention.<sup>66, 68</sup> Bei Patienten mit niedrigen Gradienten und Anzeichen einer Flussreserve ist eine Intervention definitiv ratsam, wenn eine schwere AS bei steigendem Fluss bestätigt wird (echte hochgradige AS).<sup>68</sup> Patienten, mit einer pseudoschweren AS sollten eine konventionelle Behandlung der HI erhalten.<sup>69</sup> Obwohl das Ergebnis von Patienten ohne Flussreserve durch eine höhere operative Mortalität beeinträchtigt wird, hat sich gezeigt, dass sowohl der chirurgische AKE als auch die TAVI, die EF und den klinischen Status verbessern.<sup>66, 68, 70</sup> Patienten mit „Normal-Flow, Low-Gradient AS“ und erhaltener EF sollten erneut untersucht werden. Wenn ein normaler Fluss bestätigt wird, haben diese Patienten im Allgemeinen keine schwere AS und profitieren nicht von einer Intervention.<sup>48, 49</sup>

Laut aktualisierter Leitlinie wird eine Intervention bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger AS und weiteren Kriterien wie zum Beispiel nachweisbaren Symptomen im Belastungstest (Klasse-I/C) empfohlen. Eine Metaanalyse liefert jedoch Hinweise darauf, dass ein frühzeitiger chirurgischer Aortenklappenersatz von Vorteil zu sein scheint. Der optimale Zeitpunkt der Intervention bleibt jedoch umstritten.<sup>71, 72</sup>

Die Risikostratifizierung gilt für jede Art von Eingriff und ist für die Abwägung des Interventionsrisikos gegenüber dem zu erwartenden natürlichen Verlauf der Krankheit als Grundlage für die Entscheidungsfindung erforderlich.<sup>47</sup> Der EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) und der Society of Thoracic Surgeons (STS) Score ermöglichen eine genaue Unterscheidung zwischen chirurgischen Patienten mit hohem und niedrigem Risiko und zeigen eine gute Kalibrierung zur Vorhersage des postoperativen Ergebnisses nach Herzklappenoperationen.<sup>73-75</sup> Die Scores haben allerdings für die praktische Anwendung große Einschränkungen, da sie den Schweregrad der Komorbiditäten nur unzureichend berücksichtigen und wichtige Aspekte wie Gebrechlichkeit und Faktoren wie eine Porzellanaorta oder Thoraxbestrahlung außer Acht lassen.<sup>3, 76</sup> Keiner der Risikoscores konnte sich als hilfreiches Einzelinstrument für die Patientenauswahl und individuelle Entscheidung zwischen TAVI und chirurgischem AKE erweisen. Es bleibt also essentiell sich

bei der Beurteilung von Patienten nicht auf den Wert eines einzigen Risikoscores zu verlassen, oder die Indikation und Art des Eingriffs bedingungslos zu bestimmen.<sup>47, 73</sup>

Demnach sollte die Entscheidung zwischen TAVI und chirurgischem AKE von einem Herzteam nach sorgfältiger, umfassender Beurteilung des Patienten unter Abwägung von individuellem Risiko und Nutzen getroffen werden.<sup>3, 47, 77</sup>

## **1.2. Die kardiale Amyloidose**

Die Amyloidose umfasst eine Vielzahl von Erkrankungen, die durch extrazelluläre Ablagerungen verschiedener, abnormal gefalteter Proteine in verschiedenen Geweben und Organen gekennzeichnet sind. Durch die Ausbildung unlöslicher Fibrillen wird die Gewebsarchitektur gestört und die jeweilige Organfunktion beeinträchtigt.<sup>78</sup> Die Krankheit kann sich lokalisiert oder systemisch manifestieren. Die einzelnen Amyloid-Erkrankungen werden auf der Grundlage ihrer verschiedenen Vorläuferproteinen klassifiziert, was sich in spezifischen Merkmalen der Krankheitsdarstellung niederschlägt und die Behandlungspläne und Prognosen der Patienten bestimmt. Das bekannteste Beta-Amyloid-Vorläuferprotein wurde bei der Alzheimer-Krankheit identifiziert. Die schwerwiegendste Manifestation der systemischen Amyloidose ist allerdings mit einer kardialen Beteiligung verbunden, die als kardiale Amyloidose (CA) bezeichnet wird. Bei der CA handelt es sich um eine fortschreitende infiltrative Kardiomyopathie mit ventrikulärer Wandverdickung und überwiegend diastolischer HI.<sup>79</sup> Die Ablagerungen können alle Strukturen des Herzens betreffen. Die CA gilt als seltene Erkrankung, obwohl sie aufgrund ihrer unklaren Präsentation und der hohen Sterblichkeit in Wirklichkeit eine stark unterdiagnostizierte Erkrankung zu sein scheint.<sup>80</sup> Immunglobulin-Leichtketten-(AL) und die Transthyretin-bedingte Amyloidose (ATTR) sind die beiden Typen, die am häufigsten das Herz betreffen. Die AL-Amyloidose macht circa 70% der gesamten systemischen Amyloidosen aus und kann sich ab dem jungen Erwachsenenalter manifestieren. Eine Plasmazelldyskrasie im Rahmen einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz oder eines multiplen Myeloms führt zur Bildung von monoklonalen ( $\kappa$ - oder  $\lambda$ -) Leichtketten, die das Herz

infiltrieren.<sup>80-82</sup> Die am Herzen häufiger vorkommende ATTR-Amyloidose kann entweder erblich bedingt aus über 120 Mutationen (ATTRv) entstehen oder resultiert aus einem genetisch unveränderten TTR-Protein vom Wildtyp (ATTRwt), das mit zunehmendem Alter eine pathologische Konformation annimmt (senile systemische Amyloidose). Generell zeigt die ATTR-CA eine eher männliche Dominanz.<sup>80, 83-85</sup> Außerdem konnte gezeigt werden, dass die senile ATTR-Amyloidose bei 13% der Patienten über 60 Jahre auftritt, die mit einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction und einer erhöhten Wanddicke von > 12 mm hospitalisiert werden.<sup>86</sup> Die hereditäre ATTR-CA ist dagegen eine genetische Erkrankung mit autosomal-dominantem Muster, bei der der Austausch einzelner Aminosäuren dazu führt, dass die amyloidogenen, fehlgefalteten Proteine die biologische Funktion der nativen Proteine verlieren und ihrerseits aggregieren.<sup>87</sup> Sie wird schon im 6. oder 7. Lebensjahrzehnt symptomatisch und je nach Mutation kann die phänotypische Hauptausprägung kardiovaskulär oder neurologisch sein.<sup>82, 83</sup> Bei anderen Amyloidoseformen ist das Herz nur selten betroffen.<sup>88</sup>

### **1.2.1. Die Koexistenz der CA bei der AS**

Mittlerweile haben mehrere Studien darauf hingewiesen, dass die CA und die AS häufiger koexistieren können als bisher vermutet, wobei die Prävalenz in verschiedenen Kohorten zwischen 6% und 16% liegt.<sup>82, 84, 89-91</sup> Die Prävalenz der AS ist ebenso wie die der senilen ATTR-Amyloidose stark altersabhängig, weswegen das Risiko einer Koexistenz mit dem Alter steigt.<sup>82, 91</sup> Währenddessen ist das mediane Alter der Patienten mit AL-Amyloidose niedriger und somit das Risiko einer Koexistenz mit AS geringer.<sup>82</sup>

### **1.2.2. Pathologie und Zusammenhänge des Amyloidproteins mit der Förderung und Entstehung der kalzifizierenden AS**

Frühere Studien konnten das Vorhandensein einer Amyloid-Substanz in menschlichen Herzklappen nachweisen. Neben der systemischen CA, konnte im Rahmen dieser Studien ebenfalls von der "dystrophischen valvulären Amyloidose" berichtet werden, die sich ausschließlich auf Herzklappen

beschränkt.<sup>92-94</sup> Das valvuläre Amyloid findet sich vorwiegend in der stenotischen AK, meist in der Peripherie der mineralisierten Bereiche, wo sie die Apoptose der interstitiellen Zellen der AK fördert. Dies deutet daraufhin, dass die valvuläre Amyloidose vermutlich von der atheroinflammatorischen Pathologie der AS abhängt. Ebenso scheint sie mit einer Hämodynamik mit hohem Scherstress assoziiert zu sein.<sup>22, 95-98</sup> Quantitative morphometrische Analysen haben ergeben, dass das Ausmaß der Amyloidablagerungen innerhalb der kalzifizierten Klappen positiv mit dem Druckgradienten korrelieren, während es proportional mit der Aortenklappenfläche zusammenhängt. Diese Studiendaten legen nahe, dass der Amyloidgehalt in verkalkten Klappen mit dem Schweregrad der Stenose zusammenhängt.<sup>22</sup> Ebenfalls konnte festgestellt werden, dass Patienten mit Amyloid in atherosklerotischen Plaques, erhöhte Plasmaspiegel von HDL und Apolipoprotein A1 (ApoA1), ein Hauptbestandteil von HDL-Partikeln, aufweisen.<sup>99</sup> ApoA1 kann unter bestimmten Bedingungen zur Amyloid-Substanz modifiziert werden und wird folglich daran gehindert, seine Hauptschutzfunktion, den Rücktransport von Cholesterin, zu erfüllen.<sup>22, 100</sup> Dies könnte bedeuten, dass die Retention von HDL in verkalkten Klappen zur Amyloidbildung beiträgt und dieses Amyloid ein Faktor sein könnte, der die Apoptose von VICs erhöht und somit an der Entwicklung der AS beteiligt ist.<sup>22</sup>

Außerdem veröffentlichte Heuschkel et al. Daten, welche auf molekulare Mechanismen der Mineralisierung bei kalzifizierenden Klappenerkrankungen hindeuten, die möglicherweise mit der Bildung von Amyloid-ähnlichen Ablagerungen, wie sie bei der Alzheimer-Krankheit und der CA vorkommen, verbunden sind.<sup>95, 101</sup> Fibrokalzifizierende Regionen menschlicher AK konnten aufgezeigt werden, welche eine TTR und APP (amyloid precursor Protein) Immunreaktivität aufweisen. Es handelt sich hierbei um zwei Proteine, die an der Bildung von Amyloidstrukturen beteiligt sind.<sup>95</sup> Ebenfalls wurden  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen, die biochemisch und strukturell denen der typischen Alzheimer-Pathologie ähneln, erst vor kurzem in den Herzen von Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie erkannt.<sup>102</sup> Diese Studie zeigte, dass die  $\beta$ -Amyloid-Pathologie im Gehirn und im Herzen von Patienten mit Alzheimer-Krankheit koexistieren kann. Alzheimer-Patienten mit myokardialen  $\beta$ -Amyloid-

Ablagerungen zeigten eine beeinträchtigte Myokardfunktion und ältere Patienten wiesen eine erhöhte Aortenklappen-Spitzengeschwindigkeit auf, ein Indikator für eine AS.<sup>102</sup> ApoE4, ein genetischer Risikofaktor für Morbus Alzheimer, ist ein unabhängiger Prädiktor für die kalzifizierte Aortenklappenerkrankung.<sup>103</sup> In der Rotterdam-Studie konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung und dem Risiko einer Demenz oder Alzheimer-Krankheit nachgewiesen werden.<sup>104</sup> Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um den Zusammenhang zwischen Alzheimer und der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung klinisch zu bewerten.

Überrepräsentationsanalysen wiesen auf eine Pfad-Phänotyp-Korrelation hin, die durch die signifikante Beteiligung von Gerinnungs-/Komplementkaskaden sowie Thrombozytenaktivierungs-/Degranulationspfaden hervorgehoben wurde. Kumulative experimentelle Beweise zeigten, dass  $\beta$ -Amyloid mit verschiedenen Gerinnungsfaktoren interagiert und ein prothrombotisches und proinflammatorisches Milieu fördert.<sup>105-107</sup> Diese Erkenntnisse untermauern, dass wiederkehrende thrombotische Ereignisse zur Bildung von Amyloid in verkalkten AK beitragen können.<sup>96</sup> Dies entspricht ebenso experimentellen Studien, die zeigten, dass die Kontrolle des hyperkoagulativen Zustands die Progression der Alzheimer-Krankheit hemmt.<sup>108</sup> Während der Thrombozyten-Degranulation setzen Thrombozyten APP aus ihren Alpha-Granula frei.<sup>109</sup> Das APP stimuliert proinflammatorische Signale, die die Entwicklung von Atherosklerose fördern, während APP-Defizienz die Größe atherosklerotischer Plaques reduziert.<sup>110-112</sup> Darüber hinaus könnte das APP bei der kalzifizierten AK als Kalziumeinlagerungsstelle fungieren, da seine Molekularstruktur aktive Bindungsstellen für zweiwertige Ionen wie Kupfer und Zink aufweist, was zu  $\beta$ -Amyloid-Metallaggregaten führt.<sup>113</sup> Die Identifizierung dieser neuen Signalwege bietet eine Grundlage für zukünftige Studien, um die Pathophysiologie der kardialen Amyloidablagerung bei der koexistierenden AS besser zu verstehen und so den Weg für die Entwicklung von therapeutischen Strategien zu ebnet.<sup>95</sup>



### **1.2.3. Klinische Aspekte und Organmanifestation der kardialen Amyloidose**

Die Verfügbarkeit einer potenziell effektiven Behandlung der CA sollte Anlass geben, ältere Patienten mit einer AS sorgfältig zu untersuchen, um diejenigen mit koexistenter Amyloidose zu identifizieren.<sup>114</sup>

#### **1.2.3.1. Kardiale und extrakardiale klinische Merkmale**

Klinisch kann sich die CA von asymptomatischen Patienten über Schwindel oder Müdigkeit und Synkopen bis hin zur hypertrophen Kardiomyopathie und terminalen HI präsentieren.<sup>86, 115, 116</sup> Eine CA sollte bei jedem Patienten vermutet werden, der sich mit HI und erhaltener EF vorstellt.<sup>117</sup> Auch der Nachweis einer unklaren linksventrikulären Wandverdickung nach der 6. Lebensdekade sollte Anlass für weitere Untersuchungen geben.<sup>90, 115</sup>

Zu den extrakardialen klinischen Merkmalen, die mit der CA assoziiert sind, gehört das Karpaltunnelsyndrom<sup>118-120</sup>, eine lumbale Spinalkanalstenose<sup>121</sup>, eine atraumatische Bizepssehnenruptur<sup>122</sup>, die orthostatische Hypotonie, eine erektile Dysfunktion, Taubheit<sup>123</sup> ebenso wie eine sensomotorische Polyneuropathie.<sup>115</sup> Eine Makroglossie, eine periorbitale Purpura (sog. Waschbäraugen) oder andere Anzeichen einer Weichteilbeteiligung sind häufiger bei der AL-CA zu finden.<sup>81, 114, 115</sup> Bei den meisten Patienten ist das Herz das einzige lebenswichtige Organ, das klinisch betroffen ist. Dennoch ist das Karpaltunnelsyndrom häufig und kann der Entwicklung von kardialen Symptomen 10-15 Jahre vorausgehen.<sup>88</sup>

#### **1.2.3.2. EKG, Biomarker und Echokardiographie**

Die Identifizierung von kardialen Amyloidablagerungen ist bei Patienten mit AS besonders schwierig, da die Erkrankungen mehrere Merkmale gemeinsam haben.<sup>124</sup> Die Patienten mit der Doppelpathologie zeigen eine höhere Prävalenz eines Rechtsschenkelblocks.<sup>84, 125</sup> Die am häufigsten zu beobachtenden Anomalien sind ein Pseudoinfarktmuster<sup>126</sup>, das bei etwa 60% der Patienten mit CA auftritt<sup>127</sup> und VHF, welches bei 42-67% der Patienten mit gleichzeitiger AS und ATTR-CA vorkommt.<sup>84, 128-130</sup> Die supraventrikulären Arrhythmien werden durch die Amyloidansammlung in den Vorhofwänden hervorgerufen und sind mit

einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse und kardialer Dekompensation verbunden.<sup>131</sup> Der Zusammenhang zwischen peripherer Niedervoltage und CA wird seit langem als charakteristisch angesehen, das bei fast 50% der AL-CA und bei etwa 30% der ATTR-CA auftritt.<sup>126, 127</sup> Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mehrere EKG-Befunde auf eine CA hindeuten können, sie aber isoliert unspezifisch sind.

Kardiale Biomarker wie erhöhte N-terminale pro-brain natriuretische Peptidwerte (NT-proBNP) trotz fehlender signifikanter systolischer LV-Dysfunktion oder erhöhte Troponinwerte ohne Vorgeschichte einer koronaren Herzkrankheit (KHK), sind ebenfalls suggestiv, aber nicht spezifisch für die CA.<sup>81, 130</sup>

In der Echokardiographie treten bei Patienten mit fortgeschrittener CA eine LV-Wandverdickung, dilatierte Vorhöfe, eine unvollständige LV-Relaxation und eine grenzwertige oder reduzierte systolische LV-Funktion auf. Diese Befunde sind bei beiden Entitäten häufig vorhanden und können sich daher gegenseitig maskieren.<sup>82, 125</sup> Weitere Hinweise auf eine CA können das Vorhandensein eines Perikardergusses, eine vergrößerte interatriale Septumdicke, ein granuläres Aussehen des Myokards, eine rechtsventrikuläre Wandverdickung und eine reduzierte LV-Longitudinalfunktion sein, trotz scheinbar erhaltener EF.<sup>80, 81, 115</sup> Die Infiltration der AK durch amyloide Substanzen kann zur Entstehung und Progression einer AS beitragen.<sup>22, 97</sup> Deshalb sollte der Schweregrad gemäß den aktuellen Richtlinien beurteilt werden.<sup>47, 51</sup> Dabei ist es wahrscheinlich, dass die Patienten ein „Low-Flow, Low-Gradient-Muster“ aufweisen.<sup>84, 129, 130</sup>

Die Analyse der myokardialen Deformation mittels Tissue-Doppler- und Speckle-Tracking-Echokardiographie spielt eine wichtige Rolle bei der Erkennung von einer CA. Bei Patienten mit CA ist es in der Regel möglich, die systolische Längsfunktion in allen Myokardsegmenten zu bestimmen. Die Reduktion der LV-Längsdeformation (Strain) ist ein früher Marker für kardiale Amyloidablagerungen und kann bereits vor der LV-Wandverdickung der HI erkannt werden.<sup>132-134</sup> Die 2-D-Speckle-Tracking-Echokardiographie kann zudem zeigen, dass die Dysfunktion vorwiegend die basalen Segmente betrifft, den Apex verschont und zu dem typischen Erscheinungsbild eines "Bullaugenmusters" führt.<sup>115</sup> Dieses charakteristische Muster der longitudinalen Verkürzung mit Aussparung der

apikalen Segmente ist eine leicht erkennbare, genaue und reproduzierbare Methode zur Unterscheidung der CA von anderen Ursachen der LV-Hypertrophie.<sup>135</sup> Außerdem korreliert die Speckle-Tracking-Echokardiographie mit der Narbenausdehnung in der Bildgebung der kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) und ist prognostisch bedeutsam.<sup>81</sup> Sie kann jedoch nicht zuverlässig zwischen den verschiedenen Subtypen der CA unterscheiden.<sup>136</sup>

### **1.2.3.3. Die kardiale Magnetresonanztomographie**

Neben der präzisen morphologischen und funktionellen Charakterisierung des Myokardgewebes, kann insbesondere die Verwendung von „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE) den Verdacht einer CA erwecken.<sup>80</sup> Bei der CA zeigt sich ein einzigartiges Erscheinungsbild einer globalen subendokardialen späten Gadoliniumverstärkung, die praktisch pathognomonisch für die CA ist und potenziell als früher Marker der Erkrankung dient.<sup>88</sup> Zudem ermöglicht die CMR eine detailliertere Beurteilung der Amyloidablagerungen in anderen Teilen des Herzens<sup>125</sup> und ist nützlich, um myokardiale extrazelluläre Amyloidablagerungen von diffuser Fibrose bei AS-Patienten<sup>137</sup> bzw. ATTR- von AL-CA zu unterscheiden.<sup>138, 139</sup> Allerdings birgt die LGE-Bildgebung das Risiko, frühe Stadien der CA zu übersehen.<sup>125, 140</sup> Im CMR können mit modernen Mapping-Sequenzen (T1-Mapping, Bestimmung des extrazellulären Volumens, ECV) Aussagen über die Quantität der Erkrankung und Hinweise auf das Vorliegen einer AL- oder ATTR-Amyloidose erfolgen. Die Amyloid-Infiltration führt zu einer Ausdehnung des extrazellulären Raums, die mit T1-Mapping gemessen werden kann.<sup>125</sup> Das native T1-Mapping liefert ein quantitatives Maß für den Schweregrad der Erkrankung.<sup>141</sup> Erhöhtes natives myokardiales T1 und ECV bei CA erwiesen sich als sensitiver als die LGE-Bildgebung und haben eine hohe diagnostische Genauigkeit. ECV wird oft bei Patienten mit einem frühen Krankheitsstadium als erhöht befunden, wenn konventionelle klinische Tests und LGE noch normal sind.<sup>85, 141, 142</sup> Die CMR ist zudem das einzige bildgebende Verfahren, mit dem das Ausmaß und der Schweregrad der Amyloidablagerungen im Herzen beurteilt werden kann. Die ECV-Computertomographie kann die

kardiale Amyloidbelastung verfolgen und könnte daher in Zukunft eine Rolle bei der Überwachung des Ansprechens auf eine Therapie spielen, so wie die CMR-abgeleitete ECV die Rückbildung des primären leichtkettigen kardialen Amyloids unter Therapie verfolgen kann.<sup>124, 143</sup>

#### **1.2.3.4. Diagnosebestätigung einer CA bei AS-Patienten**

Alle vorgenannten Befunde sind suggestiv für die CA, reichen aber nicht aus, um die Diagnose zu bestätigen, weswegen weitere Untersuchungen nötig sind.<sup>81</sup>

Der nächste nicht-invasive Schritt ist die Durchführung einer Knochenszintigraphie mit <sup>99m</sup>Techne-<sup>99m</sup>Tium-markierten Bisphosphonaten.<sup>144</sup>

Angesichts der unmittelbaren therapeutischen Implikationen der AL-CA muss dieser Subtyp immer durch die Bestimmung der freien Leichtketten im Urin und Serum ausgeschlossen werden.<sup>81</sup> Die Radionuklid-Knochenszintigraphie hat

eine hohe Sensitivität und kann kardiale ATTR-Amyloid-Ablagerungen früh im Krankheitsverlauf identifizieren.<sup>145</sup> Eine hochgradige kardiale Tracer-Aufnahme

(kodiert als Grad 2 oder 3 des visuellen Perugini-Scores) und eine unauffällige Bestimmung der freien Leichtketten im Serum und Urin bestätigen die Diagnose einer ATTR-CA.<sup>144</sup> Anschließend ist eine TTR-Genotypisierung notwendig.<sup>81, 125</sup>

Das Fehlen sowohl der kardialen Aufnahme in der Szintigraphie als auch des monoklonalen Proteins in der Serum- und Urinanalyse machen das Vorliegen einer AL- oder ATTR-CA sehr unwahrscheinlich. Alle anderen Situationen erfordern weitere Untersuchungen.

Nichtsdestotrotz bleibt eine Endomyokardbiopsie (EMB) zur Diagnostik einer CA weiterhin Goldstandard. Demnach ist beim Vorliegen oder Verdacht einer monoklonalen Gammopathie eine histologische Bestätigung durch eine EMB einschließlich Kongorot-Färbung, Immunhistochemie und Amyloidsubtypisierung zwingend erforderlich.<sup>80, 146</sup> Eine extrakardiale Biopsie in einem betroffenen Organ ist ebenfalls möglich, besitzt aber einen deutlich niedrigeren Stellenwert bei der ATTR-CA und hat überwiegend in der Diagnostik der AL-Amyloidose eine akzeptable Sensitivität.<sup>114</sup> Insgesamt konnte die Notwendigkeit einer EMB in den letzten Jahren verringert werden, da die Fortschritte in der diagnostischen

Bildgebung eine nicht-invasive, nicht-histologische Diagnose der ATTR-CA ermöglichen.<sup>85, 125</sup>

#### **1.2.4. Management von kardialer Amyloidose und koexistierender AS**

Derzeit gibt es keine Empfehlungen für das Management von Patienten mit gleichzeitiger AS und CA, was die Behandlung der koexistierenden Erkrankungen für Kliniker zu einer Herausforderung macht.<sup>125</sup>

##### **1.2.4.1. Behandlung der CA bei AS-Patienten**

Das Management der CA umfasst sowohl die symptomatische Therapie der HI als auch die der Grunderkrankung.<sup>80</sup> Im Rahmen der HI-Therapie müssen  $\beta$ -Rezeptor- und Kalziumkanalblocker abgesetzt und Renin-Angiotensin-Aldosteron-Hemmer dürfen wegen des erhöhten Risikos einer schweren Hypotonie nur mit Vorsicht eingesetzt werden.<sup>81, 115</sup> Diuretika sind unverzichtbar, Schleifendiuretika sollten jedoch immer im Kontext einer diätetischen Wasser- und Salzrestriktion verschrieben werden.<sup>114</sup> Amiodaron kann bei Arrhythmie eingesetzt werden, während der Digoxin-Spiegel wegen des Risikos einer Akkumulation in den Amyloidfibrillen überwacht werden muss.<sup>147</sup> Patienten mit AL-CA sind von einer hohen Inzidenz kardioembolischer Ereignisse betroffen.<sup>131</sup> Eine gerinnungshemmende Therapie wird dennoch nur bei supraventrikulären Arrhythmien, thromboembolischen Ereignissen oder bei Nachweis von intrakardialen Thromben empfohlen.<sup>81</sup> Aufgrund fehlender klinischer Daten gibt es derzeit keine klare Empfehlung zur Implantation von Schrittmachern. Da Bradyarrhythmien bei CA, insbesondere beim ATTR-Subtyp, allerdings häufig sind, besteht ein allgemeiner Konsens darüber, dass die Schwelle für die Implantation niedrig sein sollte und eine frühe Intervention mit Herzschrittmachern oft von Vorteil ist.<sup>81, 148</sup> Die Indikationen für die Implantation eines intrakardialen Defibrillators bleiben umstritten.<sup>149</sup>

AL-CA ist eine hämatologische Erkrankung mit kardialem Tropismus und die rechtzeitige Behandlung der zugrundeliegenden Plasmazell Dyskrasie oder klonalen B-Zell-Erkrankung steht im Mittelpunkt der Therapie.<sup>81, 115</sup> Ausgehend

von der klinischen Situation des Patienten erfolgt eine Risikobewertung und die Auswahl eines Therapieschemas. Wenn die Patienten für eine Chemotherapie geeignet sind, wird eine Hochdosis-Therapie mit Melphalan, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation angestrebt.<sup>150</sup> Bei hochselektierten Patienten mit isolierter nicht-systemischer fortgeschrittener CA sollte eine kardiale Transplantation in Betracht gezogen werden.<sup>151</sup>

Da Transthyretin fast ausschließlich in der Leber gebildet wird, war viele Jahre die orthotope Lebertransplantation die einzige Behandlungsmöglichkeit für die hereditäre ATTR-CA.<sup>152</sup> In Bezug auf die medikamentöse Therapie der ATTR-Amyloidose konnten allerdings in den letzten Jahren große Entwicklungsschritte gemacht werden.<sup>153, 154</sup> Der Transthyretin-Tetramer-Stabilisator Tafamidis ist für die Therapie der ATTRv-Amyloidose und ATTRwt mit Polyneuropathie im Stadium I seit 2011 zugelassen. Eine spezifische Zulassung für Tafamidis zur Therapie der ATTR-CA existiert seit 2020. Die Behandlung führt zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens und einer relativen Risikoreduktion der Hospitalisierungen aufgrund kardialer Dekompensationen.<sup>153</sup> Seit 2018 sind zwei TTR-mRNA-interferierende Therapeutika (Patisiran<sup>155</sup> und Inotersen<sup>156</sup>) zur Behandlung der ATTRv-Polyneuropathie im Stadium I-II in Europa zugelassen. Eine gute Wirksamkeit bei kardialer Organbeteiligung sind aufgrund der bisherigen Subgruppenanalysen für beide Medikamente zu erwarten.<sup>154</sup> Diese neuen therapeutischen Möglichkeiten führen zu einem wegweisenden Paradigmenwechsel von der unterstützenden Behandlung hin zu einem krankheitsmodifizierenden Ansatz.<sup>114</sup>

Bis heute gibt es jedoch keine Behandlung, die das im Gewebe abgelagerte Amyloid entfernt, weswegen eine frühe Diagnose nach wie vor entscheidend ist, um die beste Wirksamkeit der verfügbaren Therapien zu gewährleisten.<sup>80</sup> Außerdem wurden AS-CA-Patienten bisher systematisch von pharmakologischen Studien ausgeschlossen, so dass die Wirksamkeit einer spezifischen Behandlung in dieser Population unklar bleibt.<sup>146</sup>

#### **1.2.4.2. Behandlung der AS bei koexistierender CA**

Bis vor kurzem waren sowohl die prognostischen Auswirkungen als auch die Effektivität des AKE bei dualer AS-CA unbekannt. In jüngster Zeit konnten jedoch mehrere Studien gleiche Überlebensraten von AS-CA und AS allein nach TAVI zeigen und widerlegten damit die Vorstellung der Nutzlosigkeit eines AKE bei AS-CA.<sup>89, 90, 157</sup> Basierend auf den wenig verfügbaren Daten scheint es, dass ein weniger invasiver Ansatz mit TAVI bevorzugt werden sollte, da das Ergebnis bei AS-Amyloid signifikant verbessert wurde.<sup>114, 130, 157, 158</sup> Allerdings können Patienten mit dualer Pathologie, aufgrund der Fragilität des amyloidinfiltrierten Gewebes ein höheres Risiko für verschiedene tödliche prozedurale Komplikationen wie LV-Ruptur oder eines kompletten atrioventrikulären Blocks während oder früh nach der TAVI aufweisen.<sup>84, 159-161</sup>

Derzeit gibt es jedoch keine Studien, die verschiedene Behandlungsstrategien bei Patienten mit koexistierender CA und AS vergleichen. Deswegen sollte sobald das Vorhandensein einer schweren AS bei einem Patienten mit CA bestätigt ist, die verschiedenen therapeutischen Optionen (d. h. chirurgischer AKE, TAVI oder medikamentöse Behandlung) von einem multidisziplinären Herzteam einschließlich Geriatern und Kardiomyopathiespezialisten diskutiert werden.<sup>81</sup> Die Entscheidung zur Operation sollte von der Art der Amyloidose, dem Schweregrad der kardialen Beteiligung, den Komorbiditäten und der Gesamtprognose des Patienten abhängen.<sup>125</sup>

#### **1.2.5. Prognose**

Die Diagnose der CA wird aufgrund der Heterogenität der Symptome oft erst spät gestellt, was wiederum ungünstige Folgen für die Prognose der Patienten hat.<sup>115</sup>

Im Allgemeinen ist die Prognose der isolierten CA schlecht, wobei die höchste Sterblichkeitsrate insbesondere bei der AL-Amyloidose besteht und die kardiale Beteiligung eine Schlüsseldeterminante für die Prognose dieser darstellt.<sup>88, 162-164</sup>

Die Prognose der kardialen TTR-Amyloidose wird allgemein als deutlich besser eingeschätzt. Vorläufige Daten zeigen, dass die Koexistenz von ATTR-CA und AS mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist, unabhängig von der erhaltenen AS-Behandlung.<sup>125</sup> Die ATTR-CA ist durch jahrelange relative

Stabilität und eine langsame Krankheitsprogression gekennzeichnet. Die berichtete mediane Überlebenszeit ab der Diagnose beträgt bei unbehandelten Patienten ca. 3,6 Jahre, wobei das Ausmaß der kardialen Beteiligung ein wesentlicher Faktor für das Outcome darstellt.<sup>165</sup>

Generell sind AS-Patienten und koexistierende CA mit einem erhöhten Risiko für HI, Sterblichkeit und einer aussichtslosen Behandlung mit Aortenklappenersatz verbunden. Das Überleben dieser Patienten nach interventionellem oder chirurgischem Klappenersatz ist im Vergleich zu Patienten ohne Amyloidose signifikant schlechter.<sup>84, 91</sup> Es muss weiter untersucht werden, ob die Amyloidose die Sterblichkeit synergistisch mit der schweren AS beeinflusst oder ob sie der primäre Treiber für die schlechte Prognose bei den Patienten ist.<sup>125, 158</sup>

### **1.3. Fragestellung und Ziele der Arbeit**

Mittlerweile haben mehrere Studien darauf hingewiesen, dass die kardiale Amyloidablagerung mit der degenerativen AS assoziiert ist.<sup>82, 84, 89-91</sup> Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es wenig Informationen über die prognostische Bedeutung des Amyloidproteins im Zusammenhang der AS. Ebenso gibt es wenig gesicherte Aussagen über den Verlauf der Doppelpathologie sowie das Risiko eines kardialen Befalls. Wichtig ist die Evaluation eines erhöhten kardialen Risikos vor allem im Hinblick auf einzelne therapeutische Möglichkeiten, wie die gezielte pharmazeutische Therapie der Amyloidose und des interventionellen Aortenklappenersatzes. Hierbei sind, durch die bislang fehlenden prospektiven Studien bei Patienten mit AS und gleichzeitiger CA, noch keine klaren Indikationstellungen und Interventionsmöglichkeiten möglich.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Rolle des Amyloid-Proteins in der Pathogenese und dem Progress der degenerativen AS zu untersuchen. Die Ergebnisse sollen helfen, Hochrisikopatienten besser identifizieren zu können und das individuelle Patientenmanagement zu optimieren. Das detaillierte Verständnis der kardialen Anreicherung von Amyloid soll neue Ansätze bieten, um das Risiko eines rasch progredienten Krankheitsverlaufs und unerwünschter Ereignisse vorherzusagen.



## **2. Methoden und Material**

### **2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv**

Für die bizenrische, retrospektive Studie der Medizinischen Klinik III, für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Tübingen und der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie des Robert-Bosch-Krankenhauses Stuttgart, konnten im Zeitraum Dezember 2015 bis Oktober 2020 insgesamt 772 konsekutive Patienten mit akut, chronisch oder inflammatorischen Aortenklappenerkrankungen rekrutiert werden. Für die vorliegende Arbeit erfolgte eine Subgruppenanalyse mit insgesamt 118 Patienten. Die Einschlusskriterien dieser Subgruppe waren Patienten mit Diagnosen einer höhergradigen, degenerativen AS und einer Indikation zum chirurgischen AKE. Proben der Patienten wurden anhand der koexistierenden valvulären Amyloidablagerung in zwei Gruppen stratifiziert und anschließend deren Daten analysiert:

Amyloid+ (n = 78)

Amyloid- (n = 40)

Die Studienteilnehmer konnten über die kardiologische Ambulanz/Tagesklinik, die Allgemeinstationen der Medizinischen Klinik III sowie über die Notaufnahme/Chest-Pain-Unit, dem Herzkatheterlabor, der Herzchirurgie und dem Zentral-OP gewonnen werden. Am Robert-Bosch-Krankenhaus fand die Rekrutierung über die Abteilung der Herz- und Gefäßchirurgie statt. Alle Patienten wurden entweder aufgrund klinischer Anzeichen, zur Diagnostik oder zur Therapie einer Aortenklappenerkrankung oder durch Zufall in der Medizinischen Klinik bzw. in dem Robert-Bosch-Krankenhaus vorgestellt.

Der Verdacht einer höhergradigen AS wurde bei Patienten entweder aufgrund von Belastungsdyspnoe ab dem zweiten Grad und höher nach der New York Heart-Association-Klassifikation (NYHA) oder zusätzlicher Symptome wie Synkope, Angina Pectoris-Beschwerden, Leistungsminderung, Schwindel oder kardialer Dekompensation gestellt. Echokardiographisch konnte eine AS Grad II

oder III (Diagnosestellung nach European Society of Cardiology (ESC) Leitlinie und dort festgelegten echokardiographischen Kriterien, siehe Tabelle 1) diagnostiziert werden.

Die Indikation zur chirurgischen Sanierung der AK basierte auf den Beschlüssen des interdisziplinären Heart Teams, bestehend aus Ärzten der Kardiologie, Herzchirurgie und Kardio-Anästhesie, festgelegt in einer wöchentlich stattfindenden Konferenz, in welcher Patienten mit höhergradiger AS besprochen werden. Die Präferenz zum chirurgischen AKE ergab sich aus den obengenannten klinischen Kriterien, bei Nichtansprechen auf die leitliniengerechte Therapie, aufgrund einer eingeschränkten LV-EF, einer gleichzeitig indizierten aortokonoraren Bypass-Operation, ein gleichzeitig zu versorgendes Aneurysma der Aorta ascendens oder einer anderen bevorstehenden Herzoperation.

Im Rahmen dieser Studie wurde die individuelle Behandlung des Patienten nicht studienbedingt geändert, sondern es erfolgte eine leitliniengerechte klinische Diagnostik und Therapie aufgrund der klinischen Beschwerdesymptomatik und der vorliegenden valvulären Erkrankung.

Es bestanden keine Ausschlusskriterien. Voraussetzung aller Patienten war ein Alter über 18 Jahre. Es erfolgte keine Selektion der Patienten anhand klinischer Parameter, welche einen Einfluss auf das Studienergebnis haben könnten.

## **2.2. Datenerhebung und Ethikvotum**

Eine Excel Tabelle (Excel für Mac, Microsoft Office, Version 16.44), welche alle studienrelevanten Parameter umfasste, wurde erstellt. Auf Patientendaten und Dokumente konnte mithilfe des Krankenhausinformationssystems i.s.h.med der Medizinischen Klinik III zugegriffen werden. Die notwendigen Informationen konnten aus Arztbriefen und Untersuchungsbefunden herausgelesen und kodiert in die Tabelle übertragen werden. Dabei handelte es sich um Baseline-Charakteristika, wobei wesentliche Komorbiditäten, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Medikamenteneinnahme vor und nach Entlassung, Laborparameter, echokardiographische Messwerte, postoperative

Vorkommnisse und das Follow-Up inbegriffen sind. Alle weiteren ermittelten Daten und erhobenen Parameter sind unter dem Punkt 2.3.1 aufgelistet. Die erforderlichen Daten aus Stuttgart wurden von der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie in die Webplattform REDCap eingetragen. Diese Informationen wurden ebenso kodiert in die Excel Tabelle übertragen und zusammen mit den Patientendaten aus Tübingen gesammelt.

Die ärztliche Schweigepflicht, der vertrauliche Umgang mit allen Daten und die Auflagen des Datenschutzgesetzes wurden bei der Erfassung und Aufarbeitung der Daten beachtet. Es fand eine Pseudonymisierung der Patientendaten statt. Die vorliegende Studie wurde nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 1946 durchgeführt. Das Studienprotokoll (Deutschland, Projektnummer 240/2018B02) ist durch die lokale Ethikkommission der Eberhard Karls Universität Tübingen genehmigt worden. Von allen rekrutierten Studienteilnehmern liegt eine schriftliche Einverständniserklärung vor.

## **2.3. Klinische und apparative Untersuchungen**

### **2.3.1. Anamnese, klinische Untersuchungen und Laborparameter**

Die Erhebung von klinisch relevanten Daten beinhaltete die Eruiierung der medizinischen Vorgeschichte des Patienten, die aktuelle Symptomatik und die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung. Die zu Beginn vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Body Mass Index (BMI), arterielle Hypertension, Diabetes mellitus (DM), Hypercholesterämie oder eine positive Familienanamnese wurden erfasst. Ein metabolisches Syndrom konnte nach den allgemein gültigen Kriterien der International Diabetes Federation (IDF) identifiziert werden. Das NYHA-Stadium wurde aus digitalisierten Patientenakten oder durch die präoperativ erhobene Anamnese bestimmt. Die Erfassung der patientenspezifischen Daten beinhaltete außerdem relevante Komorbiditäten wie KHK, Myokardinfarkt, Apoplex, transitorische ischämische Attacke (TIA) und Vorhofflimmern (VHF) sowie die aktuelle Hausmedikation. Hierzu gehören Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen, Statine, Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer), Calcium-Kanalblocker, Sartane,

Diuretika, Aldosteronantagonisten, Piperazinderivate und Betablocker. Des Weiteren wurde die Entlassmedikation dokumentiert, welche im Wesentlichen der Vormedikation entspricht und lediglich um ein Imidazolinderivat erweitert und um das Piperazinderivat verkürzt wurde. Im Rahmen der klinischen Routine wurden folgende präoperative Laborparameter bestimmt: C-reaktives Protein (CRP), Troponin, NT-proBNP, Creatininkinase (CK), Serumkreatinin, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Gesamtcholesterin, HDL, Low Density Lipoprotein (LDL), Triacylglycerides (TAG), Blutzucker (BZ), HbA1c, Hämatokrit (HK), Hämoglobin (HB), Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl. Zu den postoperativen Laborparameter gehörten CRP, Procalcitonin, D-Dimere, CK und die Leukozytenzahl. Weiterhin wurde berücksichtigt, ob und wie lange ein Katecholaminbedarf postoperativ bestand.

### **2.3.2. Echokardiographie**

Alle Studienteilnehmer unterzogen sich einer (transösophagealen und/oder transthorakalen) echokardiographischen Untersuchung (TEE/TTE). Die in der klinischen Routine durchgeführte Echokardiographie (iE33, Philips Medical System) wurde in engem zeitlichem Abstand zur Operation vorgenommen und konnte während eines stationären Aufenthaltes oder ambulant stattfinden.

Sowohl das TTE als auch das TEE lieferten relevante Parameter. Die LV-EF wurde visuell oder mithilfe der Scheibchensummationsmethode nach Simpson im apikalen Vier- und Zweikammerblick bestimmt. Die Klappenmorphologie der AK konnte im 2D-Modus beurteilt und der Schweregrad der AS konnte evaluiert werden.

Der maximale Gradient ( $\Delta P_{\max}$ ), der mittels der Bernoulli-Gleichung kalkulierte mittlere Gradient ( $\Delta P_{\text{mean}}$ ) und die Maximalgeschwindigkeit ( $V_{\max}$ ) über der AK wurden zur Identifikation einer AS mithilfe der kontinuierlichen Doppler-Messung (continuous-wave-Doppler; CWD) ermittelt.

Um die Klappenöffnungsfläche zu erhalten konnte zum einen die geometrische Klappenöffnungsfläche ( $AVA_{\text{geom}}$ ) planimetrisch gemessen und zum anderen die Klappenöffnungsfläche mithilfe der Kontinuitätsgleichung berechnet werden. Da sich in der Literatur keine einheitliche Klassifikation für die erhobenen,

echokardiographischen Daten findet, wurde in dieser Promotionsarbeit nach ESC Leitlinie und dort festgelegten echokardiographischen Kriterien klassifiziert.

**Tabelle 1: Quantifizierung der Aortenklappenstenose im Doppler (modifiziert nach Baumgartner et al.<sup>47</sup>).** Aufteilung der Aortenklappenstenose in Grad I (gering), II (mäßig) und III (schwer) nach ESC und AHA/ACC Kriterien

Parameter	Quantifizierung der Aortenklappenstenose		
	gering	mäßig	schwer
$V_{\max}$ (m/s)	2,6-2,9	3,0-4,0	> 4,0
$\Delta P_{\text{mean}}$ (mmHg)	< 30	30-50	> 50
KÖF (cm <sup>2</sup> )	> 1,5	1,0-1,5	< 1,0

ESC – European Society of Cardiology,  $V_{\max}$  – maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit,  $\Delta P_{\text{mean}}$  – mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe, KÖF – Klappenöffnungsfläche.

Außerdem wurde evaluiert ob weitere Klappenvitien vorliegen und gleichzeitig deren Schwere ermittelt. Der systolische Pulmonalarteriendruck (PAP<sub>sys</sub>) konnte echokardiographisch durch die dopplergestützte Messung der Regurgitationsgeschwindigkeit ( $V_{\max}$ ) über der Trikuspidalklappe (TK) abgeschätzt werden. Bei Verdacht auf eine Endokarditis konnte dies in der transösophagealen Echokardiographie bestätigt werden.

## 2.4. Bestimmung der Risikoprofile

Für alle Studienteilnehmer wurden die unten aufgelisteten Scores mit den vorhandenen Parametern präoperativ berechnet und die Ergebnisse in die Excel Tabelle übertragen. Fehlende, nicht dokumentierte Parameter wurden auch nicht in dem jeweiligen Kalkulator berücksichtigt.

### 2.4.1. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub>-Score und HAS-BLED-Score

Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub>-Scores<sup>166</sup>, welcher das Schlaganfallrisiko bei VHF abschätzt wurde kalkuliert. Zusammenfassend berücksichtigt der Score folgende Parameter: Vorhandensein von einer chronischen HI oder linksventrikulären Dysfunktion, ein Hypertonus, ein Alter von über 75 Jahren, ein Diabetes Mellitus,

ein stattgefundenen Schlaganfall, eine TIA oder eine Thromboembolie, eine vaskuläre Erkrankung, ein Alter von 65-74 Jahren und das weibliche Geschlecht. Dabei ist zu beachten, dass manche Parameter, wie das Alter von über 75 Jahren, ein stattgefundener Apoplex oder eine TIA, anstatt dem üblichen einem Punkt, sogar mit zwei Punkten gewertet werden und somit größeren Einfluss auf die Gesamtpunktzahl, die 9 Punkte beträgt, haben. Das Ergebnis wurde in Prozent angegeben. Ab 6 Punkten besteht ein 10%iges Schlaganfallrisiko pro Jahr.

Außerdem wurde der HAS-BLED-Score<sup>167</sup> berechnet, welcher das Blutungsrisiko bei Patienten mit VHF, die eine Antikoagulation erhalten sollen bewertet. Der Score bezieht folgende Faktoren mit ein: arterielle Hypertonie, abnorme Funktion der Niere oder der Leber, Schlaganfall in der Vorgeschichte, Blutungsneigung, labile INR-Werte (unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten), Alter über 65 Jahre, Medikamenteneinnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder nicht-steroidalen Antirheumatika und Alkoholabusus. Hierbei erhielt jeder vorhandene Faktor 1 Punkt und somit konnten maximal 9 Punkte erreicht werden. Ein hohes Blutungsrisiko bestand bei mehr als 2 erreichten Punkten.

#### **2.4.2. Society of Thoracic Surgeons-Score und EuroSCOREs**

Das perioperative Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko für die bevorstehende Herzchirurgie konnte mithilfe der EuroSCOREs I und II und des STS-Scores errechnet werden. Nach manueller Eingabe wurden für die einzelnen Parameter unterschiedlich gewichtete Punkte vergeben und anschließend summiert. Das Ergebnis wurde jeweils in Prozent angegeben.

Die EuroSCOREs I und II sind Risikoscores, die die perioperative Letalität bis zu 30 Tage nach einem offenen-herzchirurgischen Eingriff prognostizieren.<sup>168, 169</sup> Beim verwendeten logistischen EuroSCORE I fließen 17 patienten-, herz- und operationsabhängige Risikofaktoren in die Berechnung ein. Allerdings überschätzt er die 30-Tage-Sterblichkeit und sollte durch den verbesserten EuroSCORE II ersetzt werden<sup>170</sup>. Trotzdem wird der EuroSCORE I in dieser Promotionsarbeit zum Vergleich angegeben, da er in vielen TAVI-Studien und

Registern verwendet wurde und nützlich sein kann, um die Untergruppen von Patienten für die Entscheidung zwischen Interventionsmodalitäten zu identifizieren und die 1-Jahres-Mortalität vorherzusagen.<sup>171</sup>

Der EuroSCORE II schließt insgesamt 18 Faktoren ein, die mit dem EuroSCORE I nur teils übereinstimmen. Um den EuroSCORE II korrekt berechnen zu können, gehört die Bestimmung von indirekten Kriterien wie die Kreatinin-Clearance dazu, welche mithilfe der Cockcroft-Gault Formel unter Berücksichtigung des Alters, des Geschlechts, des Gewichts und des Kreatinin-Wertes bestimmt werden kann.

Der STS-Score ist ein weiteres Risikostratifizierungsmodell, der anhand von 40 Risikofaktoren die Mortalität und weitere Wahrscheinlichkeitsvorhersagen für zum Beispiel Re-operationen, Nierenversagen oder operativer Morbidität bestimmt.<sup>172</sup> In dieser Promotionsarbeit wurde nur die Risikomortalität (in %) dokumentiert. Insgesamt erforderte es eine genauere Dateneingabe als bei den EuroSCOREs.

#### **2.4.3. Der Framingham-Score**

Durch den Framingham-Score ließ sich die Wahrscheinlichkeit (in %) für das Auftreten eines Herzinfarktes in den nächsten 10 Jahren bei Patienten zwischen 20 und 79 Jahren errechnen.<sup>173, 174</sup>

### **2.5. Histologische und immunhistochemische Aufarbeitung der humanen, explantierten Aortenklappen**

Unter sterilen Bedingungen wurde das explantierte humane Klappenmaterial bereits im Operationssaal zur weiteren immunhistochemischen Analyse in 4%iges Paraformaldehyd verbracht und in Paraffin eingebettet. Für die lichtmikroskopische Routineuntersuchung erfolgte eine Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbung, von Kossa Färbung, Movat-Pentachrom-Färbung und Kongorot-Färbung. Ein Teil der Gewebeproben wurde direkt nach Explantation in RNAlater (Ambion Inc, Foster City, Kalifornien) für den nachfolgenden reversen Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktions-Nachweis (RT-PCR) von viralen Genomen fixiert.

### **2.5.1. Erstellung von Paraffin-Schnitten**

Das explantierte Klappenmaterial wurde zunächst in Paraffin eingebettet. Hierfür musste das 4% gepufferte Formaldehyd in Wasser ausgewaschen werden. Danach erfolgte die Entwässerung. Für die stufenweise Dehydratation der Proben wurden Isopropanolol-Lösungen mit einer 20-, 40-, 60-, 80-, 90- sowie 100-prozentigen Konzentration verwendet. Anschließend folgte eine Inkubation in das Intermediärmedium Xylol. Schließlich wurde das Gewebe in heißes Paraffin eingebettet. Aus dem heißen Paraffin konnten die Proben in Blöcke gegossen werden und erkalten. Die Paraffinblöcke wurden nach erfolgreicher Einbettung auf -20°C gekühlt. Daraufhin konnten 4-µm-dicke Präparate mittels eines Mikrotoms angefertigt werden. Diese Schnitte wurden dann in einem Kaltwasserbad (20°C) aufgefangen, anschließend in einem 45°C-Warmwasserbad gestreckt und auf einem Objektträger fixiert. Zur histologischen Färbung und Untersuchung konnten die Schnitte nach dem Trocknen verwendet werden. Hinsichtlich der einzelnen Färbeprotokollen mussten die Schnitte wieder entparaffiniert und rehydriert werden. Sie wurden vor der jeweiligen Färbung durch dreimaliges Inkubieren in Xylollösung für je 10 Minuten entparaffiniert. Als nächstes erfolgte die Rehydrierung der Schnitte mit einer 100-prozentigen Ethanol-Lösung, danach von Lösungen mit absteigenden Konzentrationen (96%, 80%, 70%, 50%). Zum Schluss wurden die Schnitte in Aqua bidestillata gebadet.

### **2.5.2. Histologische Färbungen**

Die HE-Färbung dient als Übersichtsfärbung zur Darstellung und Differenzierung von Gewebsstrukturen. Dabei werden basophile Strukturen wie der Zellkern durch Hämatoxylin blau angefärbt, während Eosin die azidophilen Strukturen wie das Zytoplasma rosa färbt.<sup>175</sup>

Die von-Kossa-Silberfärbung dient dazu Mineralisationen der Aortenklappe nachzuweisen. Dieser histologische Nachweis basiert auf einer Präzipitationsreaktion von Silberionen mit Phosphat. Die Proben wurden mit einer 5%igen Silbernitratlösung benetzt, die sich bei Vorhandensein von mineralisiertem Gewebe in diese einbaut, um es schwarz zu färben.



Die Movat-Pentachrom-Färbung ermöglicht eine detaillierte morphologische Evaluation der mikroskopischen Beschaffenheit des Gewebes. In einer Färbung werden die unterschiedlichen Bestandteile der extrazellulären Matrix in verschiedenen Farben dargestellt. Kollagene werden gelb, elastische Fasern braun, Glykosaminoglykane grün, Zytoplasma rot und Zellkerne blauschwarz gefärbt.<sup>176</sup>

Die Kongorot Färbung nach Puchtler ist die histologische Färbungsmethode, die zum Nachweis jeglicher Formen von Amyloid verwendet wird. Damit wird lichtmikroskopisch bestimmt ob bei entsprechendem Klappenmaterial Amyloidprotein angelagert ist. Die Kongorot-Moleküle lagern sich längs der Achsen der Amyloidfibrillen an. Diese Färbemethode zusammen mit dem Polarisationsmikroskop ist hochspezifisch und stellt das Amyloid rötlich dar. Polarisationsoptisch zeigt der Amyloid-Nachweis eine typische apfelgrüne Doppelbrechung.<sup>177</sup>

Für die Immunhistochemie wurde eine Avidin-Biotin-Immunoperoxidase-Methode gemäß Herstellerprotokoll (Vectastain Elite ABC Kit, Vector, Burlingame, Kalifornien) verwendet, die folgende monoklonale Antikörper zur Identifizierung, Lokalisierung und Charakterisierung mononukleärer Zellinfiltrate umfasst: CD68 für Makrophagen (DAKO, Glostrup, Dänemark) und Monozytensubtypen (CD14, CD16) für inflammatorische Zellen. Es handelt sich um eine indirekte Färbemethode, mit der an Antigen gebundene Antikörper verstärkt sichtbar gemacht werden können.<sup>178</sup>

## **2.6. Studienendpunkte und Follow-Up**

Die Gesamtmortalität, das Auftreten eines Schlaganfalls oder Myokardinfarktes und die Kombination daraus wurden als primäre Studienendpunkte während des stationären Aufenthaltes definiert. Inhalt der ambulanten oder stationären Nachverfolgung war die Wiedervorstellung bei Auftreten der Studienendpunkte und/oder einer progredienten klinischen Symptomatik. Die für eine erneute stationäre Aufnahme verantwortliche Ärzte waren nicht an der Studie beteiligt.

Der gesamte Nachverfolgungszeitraum endete nach 726 Tagen. Der Median betrug 363 Tage.

## **2.7. Statistische Analyse**

Sämtliche Daten wurden mithilfe der Software SPSS, Version 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet. An statistischen Tests wurden mehrere Verfahren verwendet. Kontinuierliche, nicht normalverteilte Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen und als Median und Interquartalsabstand (1.-3. Quartal; IQA) angegeben. Kategorische Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test analysiert und als absolute Zahlen und Prozentsätze angegeben. Eine statistische Signifikanz der Vergleichswerte wurde angenommen, wenn nach zweiseitigem Test der p-Wert  $\leq 0.05$  betrug. Korrelationen konnten mittels Spearman Rangkorrelationskoeffizient berechnet werden. Zur Auswertung des Verhältnisses der nicht-parametrischen Gruppen wurden Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Tests verwendet. Die Überlebenskurven der Patienten, gruppiert nach vordefinierten Variablen, wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen berechnet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Beschreibung der Patientenkohorte

Die vorliegende Studie wurde nach einem retrospektiven Studiendesign durchgeführt. In dieser retrospektiven Analyse unserer 772 Patienten fokussierten wir uns im Folgenden auf insgesamt 118 Probanden mit der Diagnose einer mittel- bis höhergradigen AS und der Indikation zum chirurgischen AKE. Die extrahierten Aortenklappen wurden auf das Vorhandensein eines Amyloidproteins histologisch untersucht. Mit dessen histologischen Ergebnis konnte das Patientenkollektiv in zwei Gruppen mit je 78 Amyloid-positiven (66,1% der untersuchten Gesamtkohorte) und 40 Amyloid-negativen (33,9% der untersuchten Gesamtkohorte) Probanden aufgeteilt werden.

#### 3.2. Baseline-Charakteristika

In Tabelle 2 sind die Baseline-Charakteristika der Patientenkohorte aufgeführt, die wir bei den folgenden Analysen näher betrachtet haben. Dabei begutachteten wir aus der Patientenkohorte mit 118 Patienten zwei Gruppen, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Amyloid. In dieser Gegenüberstellung sind signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der Patienten mit Vorhandensein eines Amyloidproteins und den Patienten ohne Amyloidablagerungen sichtbar.

**Tabelle 2: Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer.** Charakteristika der Patienten mit einer höhergradigen AS stratifiziert nach dem Vorhandensein von Amyloid

Parameter	Alle Patienten n=118 (100%)	Amyloid+ n=78 (66,1%)	Amyloid- n=40 (33,9%)	P*
<b>Klinische Merkmale</b>				
Männlich	78 (66,1%)	54 (69,2%)	24 (60%)	0,316
Weiblich	40 (33,9%)	24 (30,8%)	16 (40%)	

Mittleres Alter, J	67 (60,75-74)	69 (63-74)	64,5 (60-70,5)	0,068
Tage bis Aufnahme ins KH	46 (12,5-91,5)	43 (14,5-89)	57,5 (7,25-104,75)	0,905
Größe (cm)	174 (167,75-180)	174 (168-180)	174 (165-182)	0,879
Gewicht (kg)	85 (75,75-97,25)	84 (75-95)	85 (76-98)	0,639
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,8 (24,9-32,1)	27,6 (24,6-31,9)	28,6 (25,1-32,3)	0,554
BP sys (mmHg)	130 (120-145)	140 (120-146,25)	130 (120-140)	0,114
BP dias (mmHg)	80 (70-80)	80 (70-85)	75 (70-80)	<b>0,035</b>
Herzfrequenz	68.5 (63-80)	70,5 (63,5-83,25)	68 (63-77)	0,374
Raucherstatus	11 (9,3%)	7 (9%)	4 (10%)	0,571
- Ex-Nikotinabusus	15 (12,7%)	12 (15,4%)	3 (3,8%)	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>c</sub> -Score				
- 0	5 (4,2%)	1 (1,3%)	4 (10%)	0,154
- 1	11 (9,3%)	7 (9%)	4 (10%)	
- 2	8 (6,7%)	7 (9%)	1 (2,5%)	
- 3	21 (17,8%)	13 (16,7%)	8 (20%)	
- 4	17 (14,4%)	13 (16,7%)	4 (10%)	
- 5	8 (6,8%)	6 (7,7%)	2 (5%)	
- 6	3 (2,5%)	3 (3,8%)	0 (0%)	
HAS-BLED-Score				
- 0	3 (2,5%)	1 (1,3%)	2 (5%)	0,416
- 1	17 (14,4%)	11 (14,1%)	6 (15%)	

- 2	24 (20,3%)	18 (23,1%)	6 (15%)	
- 3	20 (16,9%)	15 (19,2%)	5 (12,5%)	
- 4	8 (6,8%)	5 (6,4%)	3 (7,5%)	
- 5	1 (0,8%)	0 (0%)	1 (2,5%)	
<b>Symptome</b>				
- Synkope	2 (1,7%)	2 (2,6%)	0 (0%)	0,105
- Leistungsminderung	1 (0,8%)	8 (10,3%)	1 (2,5%)	
- Angina pectoris	9 (7,6%)	8 (10,3%)	1 (2,5%)	
- Dyspnoe	23 (19,5%)	17 (21,8%)	6 (15%)	
- Kard. Dekomp.	9 (7,6%)	6 (7,7%)	3 (7,5%)	
- Zufallsbefund	12 (10,2%)	4 (5,1%)	8 (20%)	
- AP, Dyspnoe	9 (7,6%)	6 (7,7%)	3 (7,5%)	
- Dyspnoe, Leistungs- minderung	1 (0,8%)	0 (0%)	1 (2,5%)	
- Synkope, Dyspnoe	2 (1,7%)	2 (2,6%)	0 (0%)	
<b>NYHA Stadium</b>				
- 1	7 (5,9%)	2 (2,6%)	5 (12,5%)	0,134
- 2	52 (44%)	39 (50%)	13 (32,5%)	
- 3	18 (15,3%)	14 (17,9%)	4 (10%)	
- 4	7 (5,9%)	4 (5,1%)	3 (7,5%)	
<b>Komorbiditäten</b>				
Herzinsuffizienz	84 (71,2%)	59 (75,6%)	25 (62,5%)	0,239

HFpEF	66 (55,9%)	49 (62,8%)	17 (42,5%)	0,274
HFmrEF	78 (66,1%)	55 (70,5%)	23 (57,5%)	0,650
HFrEF	10 (8,5%)	5 (6,4%)	5 (12,5%)	0,117
Hypertension	88 (74,6%)	60 (76,9%)	28 (70%)	0,258
<b>KHK</b>				
- 1-Gefäß-KHK	12 (0,1%)	11 (14,1%)	1 (2,5%)	<b>0,018</b>
- 2-Gefäß-KHK	13 (11%)	10 (12,8%)	3 (7,5%)	
- 3-Gefäß-KHK	18 (15,3%)	14 (17,9%)	4 (10%)	
<b>Myokardinfarkt</b>				
- STEMI	4 (3,4%)	2 (2,6%)	2 (5%)	0,508
- NSTEMI	6 (5,1%)	5 (6,4%)	1 (2,5%)	
Schlaganfall	3 (2,5%)	2 (2,6%)	1 (2,5%)	0,907
Vorhofflimmern	19 (16,1%)	11 (14,1%)	8 (20%)	0,373
- Vorhofflattern	3 (2,5%)	3 (3,8%)	0 (0%)	
Hyperlipidämie	26 (22%)	18 (23%)	8 (20%)	0,647
Diabetes	31 (26,3%)	23 (29,5%)	8 (20%)	0,355
- Prädiabetes	1 (0,85%)	1 (1,3%)	0 (0%)	
Metabolisches Syndrom	33 (28%)	23 (29,5%)	10 (25%)	0,460
Positive Familienanamnese	7 (5,9%)	6 (7,7%)	1 (2,5%)	0,245
<b>Risikoscores</b>				
STS-Score (%)	1,27 (0,86-1,76)	1,3 (0,89-1,7)	1,2 (0,8-2,44)	0,973

Euro Score I (%)	3,9 (1,74-8,66)	3,74 (1,78-7,6)	5,71 (1,66-11,63)	0,447
Euro Score II (%)	1,7 (0,91-2,8)	1,64 (0,93-2,6)	2,1 (0,87-3,99)	0,447
Framingham Score (%)	12 (8-20)	16 (8-20)	11 (6,5-14)	0,250
<b>Medikation bei Aufnahme</b>				
ASS	54 (45,8%)	43 (55,1%)	11 (27,5%)	<b>0,004</b>
Clopidogrel	4 (3,4%)	3 (3,8%)	1 (2,5%)	0,702
Ticagrelor	1 (0,8%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,472
Xarelto	10 (8,5%)	6 (7,7%)	4 (10%)	0,670
Apixaban	6 (5,1%)	4 (5,1%)	2 (5,1%)	1
Marcumar	2 (1,7%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0,628
Statine	60 (50,8%)	44 (56,4%)	16 (40%)	0,091
ACE-Hemmer	44 (37,3%)	33 (42,3%)	11 (27,5%)	0,115
Sartane	32 (27,1%)	20 (25,6%)	12 (30%)	0,614
Calciumantagonist	36 (30,5%)	26 (33,3%)	10 (25%)	0,352
Diuretika	39 (33,3%)	28 (36,4%)	11 (27,5%)	0,335
Aldosteronantagonist	13 (11%)	4 (5,1%)	9 (22,5%)	<b>0,004</b>
Piperazinderivate	1 (0,8%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,472
Betablocker	50 (42,4%)	38 (48,7%)	12 (30%)	0,051
Blutdruckmedikamente	100 (84,7%)	68 (87,2%)	32 (80%)	0,305
<b>Präoperative Laborparameter</b>				
CRP (mg/dl)	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,69)	0,483

Troponin 1(µg/L)	33 (14,75-114)	33 (10,82-60)	33 (14-193)	0,626
NT-proBNP (pg/ml)	548,5 (221,5-1390)	670,5 (219-1171)	397,5 (195,5-2437,25)	0,828
Creatininkinase (U/l)	85,5 (54,25-129)	83 (58-106,75)	95,5 (48,75-149)	0,860
Serum-Kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,7-1)	0,9 (0,7-1)	0,8 (0,7-1,1)	0,979
GFR-MDRD (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	82,4 (68,25-90)	82,75 (70-94)	78,25 (62,87-90)	0,343
Cholesterin (mg/dl)	168 (141-208,5)	181 (143-208,5)	168 (140-220)	0,720
HDL (mg/dl)	49 (38-62)	49 (36,5-64,5)	49,5 (43,25-62)	0,846
LDL (mg/dl)	111 (75-138,5)	117,5 (80,25-140,75)	101 (73-128)	0,492
Triglyzeride (mg/dl)	110,5 (83,75-149,5)	115 (87,5-154)	94 (61-127,5)	0,196
Glukose venös (mg/dl)	103 (93,5-122)	104 (94-128,75)	102 (90-114)	0,228
HbA1c (%)	5,7 (5,3-6,45)	5,8 (5,32-6,8)	5,6 (5,23-6,28)	0,292
Hämatokrit (%)	40 (37,3-42)	40,45 (37,32-42,45)	39,1 (37,07-41)	0,193
Hämoglobin (g/dl)	13,8 (12,8-14,7)	14 (12,8-14,85)	13,45 (12,8-14,57)	0,230
Leukozyten (1/µl)	6800 (5600-8150)	6800 (5590-7960)	6700 (5707-8375)	0,656
Thrombozyten (Tausend/µl)	213 (185-240)	212,5 (185,25-240)	215,5 (176-238,75)	0,958
<b>Postoperative Laborparameter</b>				
CRP (mg/l)	15,09 (12-18,21)	15,49 (12,09-19,12)	14,49 (11,73-16,16)	0,336
Procalcitonin (ng/ml)	1,09 (0,61-5,21)	1,84 (0,65-5,64)	0,94 (0,47-6,49)	0,647
Creatininkinase (U/l)	250 (149-451,5)	260,5 (146,25-432,50)	250 (158,75-1250)	0,209



Leukozyten (1/ $\mu$ l)	10100 (7675-12082)	10235 (8022-11977)	9750 (6767,5-12407,5)	0,503
<b>Postoperativer Katecholaminbedarf</b>				
Kat. Bedarf vorhanden	59 (50%)	42 (53,8%)	17 (42,5%)	0,445
Arterenol	59 (50%)	42 (53,8%)	17 (42,5%)	0,445
Dobutamin	11 (9,3%)	5 (6,4%)	6 (15%)	0,055
Suprarenin	6 (5,1%)	3 (3,8%)	3 (7,5%)	0,271
<b>Art der Klappenprothese</b>				
Biol. AKE	56 (47,5%)	39 (50%)	17 (42,5%)	0,351
Mechan. AKE	4 (3,4%)	4 (5,1%)	0 (0%)	
Biol. AKE und MKrek.	5 (4,2%)	2 (2,6%)	3 (7,5%)	
Biol. AKE und MKE	2 (1,7%)	1 (1,3%)	1 (2,5%)	
AKE nicht genauer beschrieben	49 (41,5%)	32 (41%)	17 (42,5%)	
AKE Größe (mm)	24 (23-27)	23 (23-25)	27 (23-29)	<b>0,021</b>
<b>Entlassmedikation</b>				
ASS	75 (63,6%)	54 (69,2%)	21 (52,5%)	0,236
Clopidogrel	8 (6,8%)	4 (5,1%)	4 (10%)	0,271
Ticagrelor	1 (0,85%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,486
Xarelto	32 (27,1%)	21 (26,9%)	11 (27,5%)	0,781
Apixaban	10 (8,5%)	9 (11,5%)	1 (2,5%)	0,112
Marcumar	9 (7,6%)	5 (6,4%)	4 (10%)	0,422
Statine	67 (56,8%)	48 (61,5%)	19 (47,5%)	0,258
ACE-Hemmer	50 (42,4%)	37 (47,4%)	13 (32,5%)	0,190
Clexane	9 (7,6%)	7 (9%)	2 (5%)	0,495
Sartane	27 (22,9%)	19 (24,4%)	8 (20%)	0,721

Calciumantagonist	37 (31,4%)	23 (29,5%)	14 (35%)	0,390
Diuretika	83 (70,3%)	58 (74,4%)	25 (62,5%)	0,370
Aldosteronantagonist	27 (22,9%)	17 (21,8%)	10 (25%)	0,557
Imidazolinderivate	5 (4,3%)	3 (3,8%)	2 (5%)	0,711
Betablocker	85 (72%)	60 (76,9%)	25 (62,5%)	0,219
Blutdruckmedikamente	107 (90,7%)	73 (93,6%)	34 (85%)	0,445

Werte sind angegeben als n (%) oder Median (Interquartilsabstand (IQA)). J – Jahre, KH – Krankenhaus, BMI – body mass index, BP – Blutdruck, HF – Herzfrequenz, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAS<sub>C</sub> Score – Klinische Abschätzungshilfe zur Abschätzung des Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern, HAS-BLED-Score – Klinische Entscheidungshilfe zur Abschätzung des Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation bei Vorhofflimmern, AP – Angina Pectoris, NYHA – New York Heart Association, HFpEF – Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFmrEF – Heart Failure with a mid-range Ejection Fraction, HFrEF – Heart Failure with a reduced Ejection Fraction, KHK – Koronare Herzkrankheit, STEMI – ST-elevation myocardial infarction, Non-STEMI – non-ST-segment elevation myocardial infarction, HLP – Hyperlipoproteinämie, STS-Score – Society of Thoracic Surgeons, EURO-Score – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, Framingham-Score – Risk Score for Hard Coronary Heart Disease, ASS – Acetylsalicylsäure, ACE – Angiotensin-Converting-Enzym, CRP – C-reaktives Protein, NT-proBNP – N-terminal probrain natriuretic peptide, GFR-MDRD – Glomeruläre Filtrationsrate und Modification of Diet in Renal Disease, HDL – High-density lipoprotein, LDL – low-density lipoprotein, HbA1c – Hämoglobin A1c, TAVI – Transcatheter aortic valve implantation, AKE – Aortenklappenersatz, MKrek – Mitralklappenrekonstruktion, MKE – Mitralklappenersatz.

Der Anteil der männlichen Patienten ist mit 66,1% (n = 78) in beiden Gruppen, 69,2% (n = 54) in der Kohorte mit histologischer Amyloidablagerung und 60% (n = 24) in der Kohorte ohne Amyloidablagerungen deutlich größer als der der weiblichen Patienten. Innerhalb der verglichenen Gruppen gibt es jedoch keinen signifikanten Unterschied (p = 0,316). Das Alter zum Zeitpunkt der Intervention betrug im Median 67 Jahre (IQA 60,75 – 74 Jahre), wobei die Kohorte mit nachgewiesenem Amyloid nicht signifikant jünger oder älter war (Median: 69 Jahre; IQA 63 – 74 Jahre) als die Patientenkohorte ohne Amyloid (Median: 64,5; IQA: 60 – 70,5 Jahre) (p = 0,068). Im Mittel vergingen 46 Tage (IQA 12,5 – 91,5 Tage) vom Auftreten einer Symptomatik bis zur Intervention. Der BMI der Gesamtkohorte lag bei 27,8 kg/m<sup>2</sup> (IQA 24,9 – 32,1 kg/m<sup>2</sup>) und wies keinen signifikanten Unterschied in den Patientengruppen mit bzw. ohne Amyloid Nachweis auf (p = 0,554). 9,3% (n = 11) gaben zum Zeitpunkt der Intervention

an zu rauchen, 12,7% (n = 15) haben jemals geraucht. Dyspnoe wurde von 19,5% (n = 23) der Gesamtkohorte angegeben, bei 21,8% (n = 17) dieser Patienten konnte Amyloid an der Klappe nachgewiesen werden. Interessanterweise gaben in der Amyloid-positiven Kohorte mit 8 Patienten (10,3%) ein höherer Anteil an Patienten Angina Pectoris Beschwerden an, als dies bei der Gruppe der Amyloid-negativen mit einem Patienten (2,5%) der Fall war (p = 0,105). In der Amyloid-negativen Gruppe wurde bei 20% (n = 8) durch Zufall die höhergradige AS entdeckt, wohingegen die AS in der Amyloid-positiven Gruppe nur bei 5,1% (n = 4) durch Zufall diagnostiziert werden konnte. Außerdem ist ein größerer Teil der Amyloid-positiven Gruppe einer NYHA-Klasse von 2 oder höher zuzuordnen als dies bei der Amyloid-negativen Kohorte der Fall war (p = 0,134). So gehören 50% (n = 39) der Amyloid-positiven Gruppe der NYHA-Klasse II und 17,9% (n = 14) der NYHA-Klasse III an, während in der Amyloid-negativen Gruppe lediglich 32,5% (n = 13) in die NYHA-Klasse II fielen. In der Amyloid-negativen Gruppe litten 62,5% (n = 25) der Patienten unter einer Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt der Aufnahme, in der Amyloid-positiven Gruppe hingegen waren 75,6% (n = 59) daran erkrankt. Dieses Ergebnis erreichte allerdings ebenfalls keine statistische Signifikanz (p = 0,239). Eine KHK war bei der Patientenkohorte, bei denen Amyloid in der Klappe nachgewiesen wurde, deutlich höher als bei der Kohorte ohne Amyloid im Klappenapparat. So lag bei der Amyloid-positiven Kohorte eine 1-Gefäß-KHK bei 11 Patienten (14,1%), eine 2-Gefäß-KHK bei 10 Patienten (12,8%) und eine 3-Gefäß-KHK bei 14 Patienten (17,9%) vor. Demgegenüber wiesen in der Amyloid-negativen Gruppe lediglich ein Patient (2,5%) eine 1-Gefäß-KHK, 3 Patienten (7,5%) eine 2-Gefäß-KHK und 4 Patienten (10%) eine 3-Gefäß-KHK auf (p = 0,018). Ferner lag in der Amyloid-positiven Subgruppe häufiger ein behandlungsbedürftiger Diabetes (n = 23; 29,5%) und eine positive Familienanamnese (n = 6; 7,7%) vor.

Der STS-Score lag in der gesamten Kohorte im Durchschnitt bei 1,27 (IQA 0,86 – 1,76) ohne relevanten Unterschied in den Subgruppen. Gegenüber der Amyloid-positiven Gruppe (Median: 3,74; IQA: 1,78 – 7,6) konnte ein höherer Euro Score I in der Amyloid-negativen Gruppe (Median: 5,71; IQA 1,66 – 11,63)

festgestellt werden. In der Amyloid-positiven Kohorte ließ sich jedoch ein höherer Framingham-Score von 16 (IQA 8 - 20) als in der Amyloid-negativen Gruppe (Median: 11; IQA 6,5 - 14) ermitteln.

Im Hinblick auf die Medikation der beiden Kohorten bestand ein signifikanter Unterschied in den Anteilen der Patienten die mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem Aldosteronantagonisten behandelt wurden. Hierbei wurde im Vergleich der beiden Subgruppen vor der stationären Aufnahme ein höherer Anteil der Amyloid-positiven Gruppe mit ASS behandelt, wohingegen die Aldosteronantagonisten eher in der Amyloid-negativen Kohorte eingesetzt wurden. So erhielten 55,1% (n = 43) Amyloid-positive Patienten bereits vor der stationären Aufnahme eine Behandlung mit ASS (p = 0,004), bei Entlassung waren es sogar 69,2% (n = 54). In der Amyloid-negativen Gruppe hingegen war ASS lediglich bei 27,5% (n = 11) in der Aufnahmemedikation, jedoch bei 21 Patienten (52,5%) in der Entlassmedikation zu finden. Aldosteronantagonisten waren in der Aufnahmemedikation von 9 Amyloid-negativen Probanden (22,5%) und bei 4 Amyloid-positiven Probanden (5,1%) enthalten. Daraus ergab sich ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen (p = 0,004). Bei Entlassung erhielten 10 Patienten (25%) in der Amyloid-negativen Kohorte und 17 Patienten (21,8%) der anderen Subgruppe weiterhin ein Aldosteronantagonist (p = 0,557). Ein nahezu signifikanter Unterschied war ebenfalls bei der Betablocker-Therapie in der Aufnahmemedikation zu verzeichnen (p = 0,051). Ein höherer Anteil der Amyloid-positiven Subgruppe wurde mit Betablockern behandelt. Demnach waren 48,7% (n = 38) der Amyloid-positiven Subgruppe bei Aufnahme und 60 Probanden (n = 76,9%) bei Entlassung mit dieser Medikation eingestellt (p = 0,219). In der Amyloid-negativen Gruppe wurden zu Beginn nur 30% (n = 12) aber 62,5% (n = 25) bei Entlassung mit Beta-Blockern therapiert. Statine wurden häufiger in der Amyloid-positiven Kohorte, bei insgesamt 56,4% (n = 44) eingenommen (p = 0,091).

Bezüglich der präoperativen laborchemischen Untersuchungen lässt sich nahezu keine Diskrepanz zwischen den Subgruppen feststellen. In der Gesamtkohorte

wurde ein Cholesterin von 168 mg/dl (IQA 141 – 208,5 mg/dl) bestimmt und der Thrombozytenwert lag im Mittel bei 213 Tausend/ $\mu$ l (IQA 185 – 240 Tausend/ $\mu$ l). Auch bei Betrachtung der postoperativen Laborparameter konnten keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Kohorten festgestellt werden. Es zeigten sich erhöhte CRP-Werte von 15,09 mg/l (IQA 12 – 18,21 mg/l) in der Gesamtkohorte. Des Weiteren neigten Amyloid-positive Patienten eher zu einem erhöhten Procalcitonin von 1,84 ng/ml (IQA 0,65 – 5,64 ng/ml), als Amyloid-negative Patienten. Deren Procalcitonin lag postoperativ im Mittel nur bei 0,94 ng/ml (IQA 0,47 – 6,49 ng/ml). Die Creatininkinase des gesamten Patientenkollektivs war im Mittel von 85,5 U/l (IQA 54,25 – 129 U/l) präoperativ auf 250 U/l (IQA 149 – 451,5 U/l) gestiegen, wobei keine Unterschiede in den Subgruppen festzustellen war. Ebenso lag die mittlere Leukozytenzahl im Blut präoperativ bei 6800 1/ $\mu$ l (IQA 5600 – 8150 1/ $\mu$ l), welche postoperativ auf 10100 1/ $\mu$ l (IQA 7675 – 12082 1/ $\mu$ l) gestiegen war.

Grundsätzlich benötigten insgesamt 50% (n = 59) Katecholamine postoperativ, wovon 53,8% (n = 42) Amyloid-positiv waren. Ebenso viele der Amyloid-positiven Patienten erhielten das Katecholamin Arterenol. 15% (n = 6) der Amyloid-negativen Patienten erhielten häufiger eine postoperative Dobutamintherapie (p = 0,055) als Amyloid-positive Patienten (n = 5; 6,4%).

Bei 47,5% (n = 56) handelte es sich um eine biologische Aortenklappenprothese. Die Größe der jeweiligen Klappenprothesen betrug im Mittel 24 mm (IQA 23 - 27 mm) (p = 0,021).

### **3.3. Untersuchungsbefunde der Echokardiographie**

Zur apparativen Diagnostik gehörte die Echokardiographie, welche im Rahmen der präoperativen klinischen Untersuchung durchgeführt wurde. Die relevanten Echoparameter der Studienteilnehmer sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: Kardiologische Untersuchungsergebnisse der Studienteilnehmer**

Parameter	Alle Patienten n=118 (100%)	Amyloid+ n=78 (66,1%)	Amyloid- n=40 (33,9%)	P*
<b>Echoparameter</b>				
Anatomie der AK				
- Trikuspid	94 (79,7%)	64 (82,1%)	30 (75%)	0,347
- Bikuspid	20 (16,9%)	13 (16,7%)	7 (17,5%)	
- Unikuspid	1 (0,85%)	0 (0%)	1 (2,5%)	
Schweregrad der AS				
- Grad 2	33 (28%)	17 (21,8%)	16 (40%)	0,065
- Grad 3	85 (72%)	61 (78,2%)	24 (60%)	
AS und KHK				
- AS+/KHK-	70 (59,3%)	39 (50%)	31 (77,5%)	<b>0,004</b>
- AS+/KHK+	48 (40,7%)	39 (50%)	9 (22,5%)	
Mittlerer Gradient (mmHg)	47 (36,5-53,5)	47 (35-54)	46,5 (33,75-53,25)	0,789
Maximaler Gradient (mmHg)	74 (62,5-88,5)	72 (61,75-87,75)	74 (68-90)	0,676
KÖF nach KG (cm <sup>2</sup> )	0,73 (0,64-1)	0,8 (0,66-1,05)	0,67 (0,49-0,95)	0,306
KÖF planimetrisch (cm <sup>2</sup> )	0,8 (0,8-0,9)	0,8 (0,8-0,9)	0,8 (0,67-0,9)	0,168
Schweregrad der AI				
- Grad 1	24 (20,3%)	16 (20,5%)	8 (20%)	0,136
- Grad 2	14 (11,9%)	7 (9%)	7 (17,5%)	

- Grad 3	10 (8,5%)	4 (5,1%)	6 (15%)	
- Grad 1-2	5 (4,2%)	3 (3,8%)	2 (5%)	
- Grad 2-3	4 (3,4%)	2 (2,6%)	2 (5%)	
AI: Gradient (m/s)	303,5 (277,25-503,75)	317 (290-503,75)	273 (273-273)	0,180
Pulmonale Hypertonie	18 (15,25%)	13 (16,7%)	5 (12,5%)	0,675
LV-EF				
- > 55%	76 (64,4%)	53 (67,9%)	23 (57,5%)	
- 45-54%	9 (7,6%)	5 (6,4%)	4 (10%)	0,238
- 30-44%	5 (4,2%)	4 (5,1%)	1 (2,5%)	
- < 30%	6 (5,08%)	2 (2,6%)	4 (10%)	
Sys. Dysfunktion	15 (12,7%)	9 (11,5%)	6 (15%)	0,619
Schweregrad MI				
- Grad 1	42 (35,6%)	26 (33,3%)	16 (40%)	
- Grad 2	7 (5,9%)	6 (7,7%)	1 (2,5%)	
- Grad 3	8 (6,8%)	3 (3,8%)	5 (12,5%)	0,172
- Grad 1-2	5 (4,2%)	2 (2,6%)	3 (7,5%)	
- Grad 2-3	2,51 (0,85%)	1 (1,3%)	0 (0%)	
Schweregrad MS	1 (0,85%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,477
Schweregrad TI				
- Grad 1	31 (26,3%)	22 (28,2%)	9 (22,5%)	
- Grad 2	3 (2,5%)	1 (1,13%)	2 (5%)	0,432

- Grad 1-2	6 (5,1%)	5 (6,4%)	1 (2,5%)	
<b>Ergebnisse der Klappenfärbung</b>				
Kalzifizierung > 1mm	85 (72%)	71 (91%)	14 (35%)	<b>&lt;0,001</b>

AK – Aortenklappe, AS – Aortenklappenstenose, KHK – koronare Herzkrankheit, KÖF – Klappenöffnungsfläche, KG – Kontinuitätsgleichung, AI – Aortenklappeninsuffizienz, LV-EF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI – Mitralklappeninsuffizienz, MS – Mitralklappenstenose, TI – Trikuspidalinsuffizienz.

Bei 82,1% (n = 64) der Amyloid-positiven Subgruppe und bei 75% (n = 30) der Amyloid-negativen Probanden war eine trikuspidale Klappe angelegt, wofür sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab. In der Patientenkohorte ohne Amyloid Nachweis konnte mit 16 Patienten (40%) häufiger eine AS Grad 2 als in der Amyloid-positiven Gruppe bei 17 Probanden (21,8%) beobachtet werden. Dahingegen wurde eine AS Grad 3 bei 78,2% (n = 61) der Amyloid-positiven Subgruppe und bei 60% (n = 24) der Amyloid-negativen Subgruppe diagnostiziert. Wie in Tabelle 2 schon angedeutet, zeigten Patienten mit Amyloid Nachweis eher eine koexistierende KHK auf. Weiter konnte ein signifikanter Unterschied (p = 0,004) zwischen den Subgruppen beobachtet werden. Demnach hat ein höherer Anteil (77,5%) der Amyloid-negativen Patienten trotz vorhandener AS keine KHK, während in der Amyloid-positiven Gruppe nur 50% (n = 39) keine gleichzeitige KHK aufwiesen. Der mittlere Gradient betrug im Mittel 47 mmHg (36,5 – 53,5 mmHg) und der maximale Gradient lag im Mittel bei 74 mmHg (62,5 – 88,5 mmHg). Bei diesen Werten zeigte sich keine deutliche Diskrepanz zwischen den Subgruppen. Während kein wirklicher Unterschied zwischen den Gruppen und einer begleitende Aortenklappenregurgitation des Grad 1 beobachtet werden konnte, trat die mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz häufiger in der Amyloid-negativen Subgruppe bei 17,5% (n = 7) auf als in der Amyloid-positiven Gruppe (n = 7,9%) (p = 0,136).

64,4% (n = 76) des untersuchten Patientenkollektivs zeigten eine LV-EF über 55% auf (p = 0,238). In der Echokardiographie konnte bei 10% (n = 4) der Amyloid-negativen Gruppe tendenziell eher eine hochgradig eingeschränkte



Pumpfunktion (< 30%) festgestellt werden. Lediglich 2,6% (n = 2) der Amyloid-positiven Patienten wiesen demnach eine LV-EF < 30% auf.

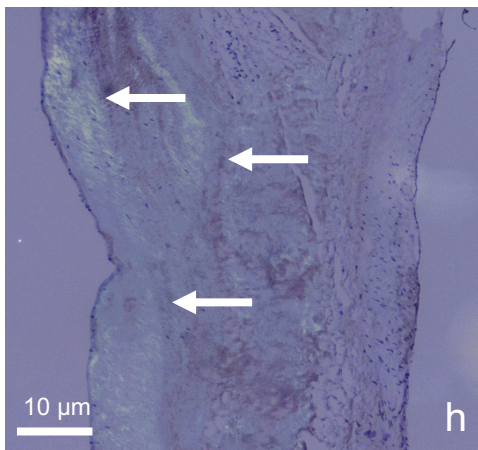
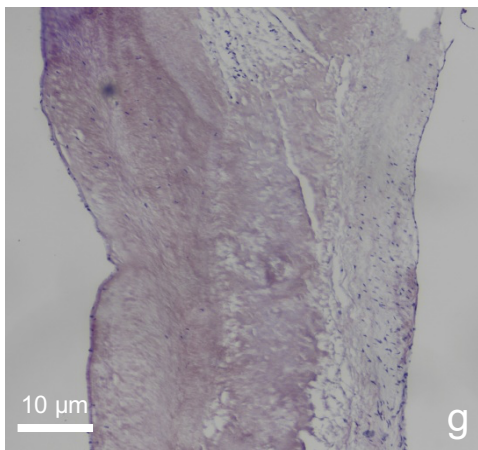
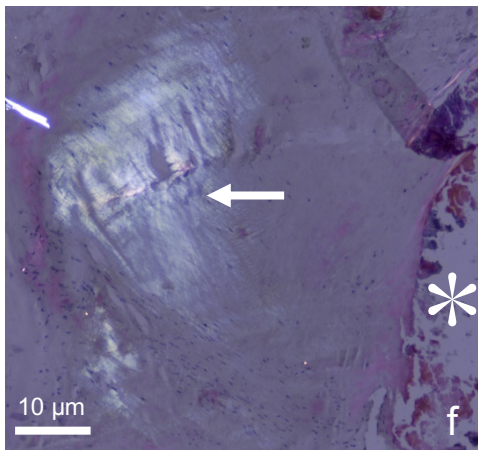
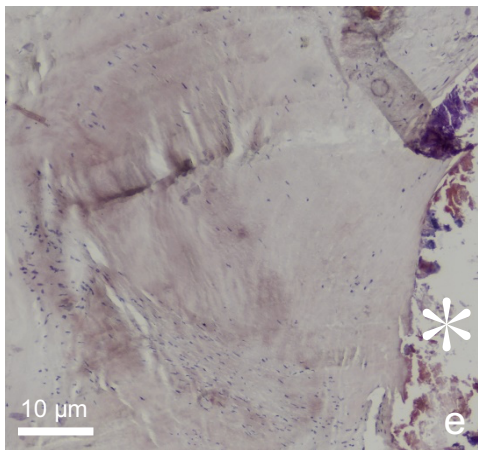
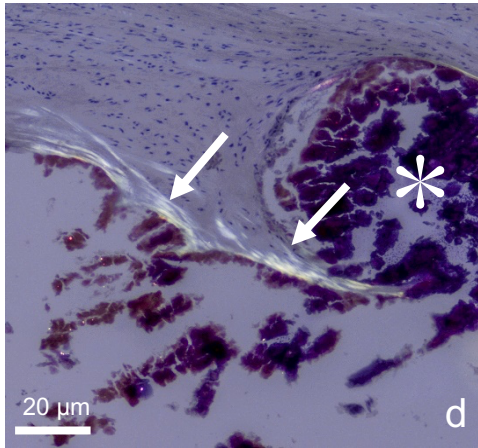
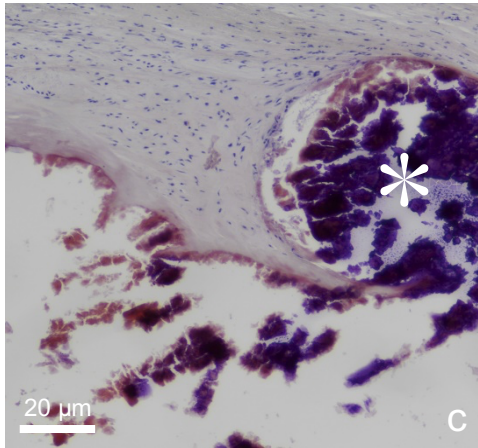
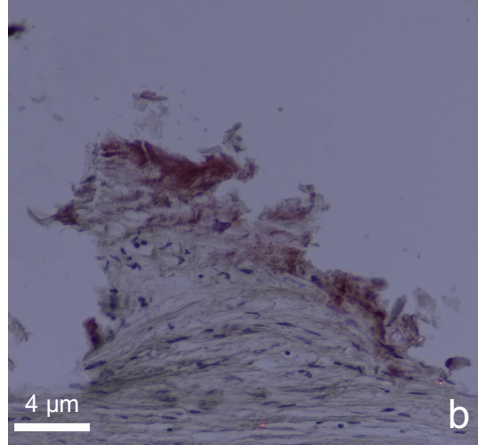
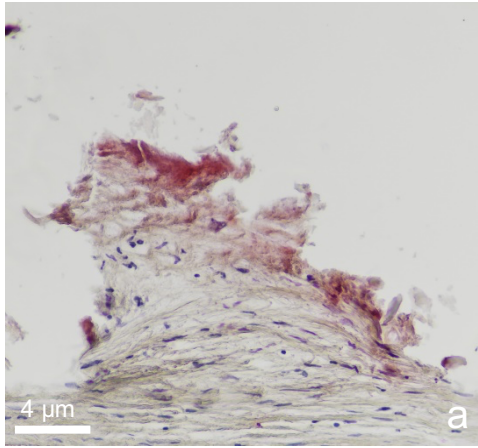
Bezüglich der Ergebnisse der Klappenfärbungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p = < 0,001$ ). Insgesamt konnte bei 91% (n = 71) der Amyloid-positiven Patienten und bei 35% (n = 14) der Amyloid-negativen Patienten jeweils eine Kalzifizierung größer als 1 mm histologisch nachgewiesen werden.

### **3.4. Histopathologische Befunde der extrahierten Aortenklappen**

Die immunhistochemischen Färbungen zur histopathologischen Auswertung des Aortenklappengewebes wurden bei allen 118 Patienten nach den bereits beschriebenen Protokollen durchgeführt.

Bei der histopathologischen Untersuchung der Aortenklappen stellte sich heraus, dass bei insgesamt 78 Aortenklappen (66,1%) Amyloid Ablagerungen sichtbar gemacht werden konnte. 40 Klappen (33,9%) stellten sich gänzlich ohne Amyloid-Substanz dar.

Abbildung 2 zeigt exemplarisch repräsentative Aortenklappengewebe-Schnitte mit unterschiedlichen Kalzifizierungen und Verteilungen der Amyloid-Substanzen im Gewebe.



### **Abbildung 2. Verteilungen der Amyloidablagerungen und Kalzifikationen in Aortenklappen.**

Die Abbildung 2 stellt die histologischen Präparate in Kongorot-Färbung verschiedener Aortenklappen mit einer höhergradigen Aortenklappenstenose (Grad II und III) dar. Dabei werden die unterschiedlichen Verteilungen des Amyloidproteins in den kalzifizierten Aortenklappen gezeigt. Es konnte kein Amyloid in nicht-kalzifizierten Aortenklappen, wie in Bild a und b zu sehen, nachgewiesen werden. In Bild c und d zeigt sich eine typische Amyloid-Verteilung direkt am Rand der großflächigen Verkalkung. Eine regionale Verteilung mit einigem Abstand zu der großflächigen Verkalkung wird in Bild e und f beobachtet. Bild g und h zeigt eine diffuse Verteilung von Amyloid-Substanzen ohne solide Verkalkungen.

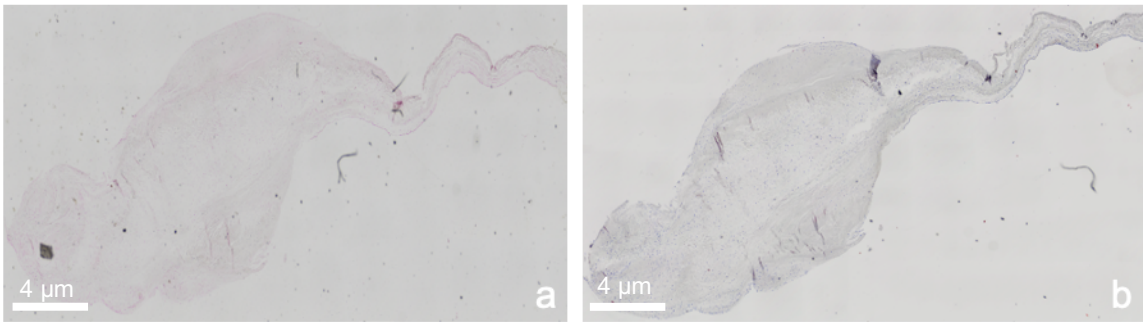
Auf der rechten Seite wird das Gewebe unter polarisiertem Licht untersucht, welches Amyloid gelb-grünlich aussehen lässt und den Nachweis bestätigt.

(a) Kongorot Färbung, 4-fache Vergrößerung; (b) Kongorot Färbung, 4-fache Vergrößerung unter dem Polarisationsmikroskop; (c) Kongorot Färbung, 20-fache Vergrößerung; (d) Kongorot Färbung, 20-fache Vergrößerung unter dem Polarisationsmikroskop; (e) Kongorot Färbung, 10-fache Vergrößerung; (f) Kongorot Färbung, 10-fache Vergrößerung unter dem Polarisationsmikroskop; (g) Kongorot Färbung, 10-fache Vergrößerung; (h) Kongorot Färbung, 10-fache Vergrößerung unter dem Polarisationsmikroskop; → Amyloid-Substanzen; \* großflächige Verkalkung

Die Abbildungen 2a und 2b zeigen Gewebeschnitte von einer Aortenklappe eines Patienten mit höhergradiger AS ohne Zeichen einer vorhandenen Kalzifikation. Diese Aortenklappe zeigte sowohl unter dem Hellfeldmikroskop als auch polarisationsoptisch keine Amyloid-Expression. In den Abbildungen 2c und 2d sind Gewebeschnitte eines Patienten mit kalzifizierter Aortenklappe zu sehen. Zu erkennen ist eine geringe Infiltration mit Amyloid direkt am Rand der großflächigen Verkalkung. In Abbildung 2e und 2f werden ebenfalls Gewebeschnitte einer kalzifizierten Aortenklappe gezeigt bei denen eine Infiltration des Amyloids jedoch mit einigem Abstand zur Kalzifikation sichtbar gemacht werden konnte.

Ferner konnte in den Abbildungen 2g und 2h eine diffuse, subendotheliale Verteilung der Amyloid-Substanzen ohne Vorhandensein verschiedener Kalzifizierungen nachgewiesen werden.

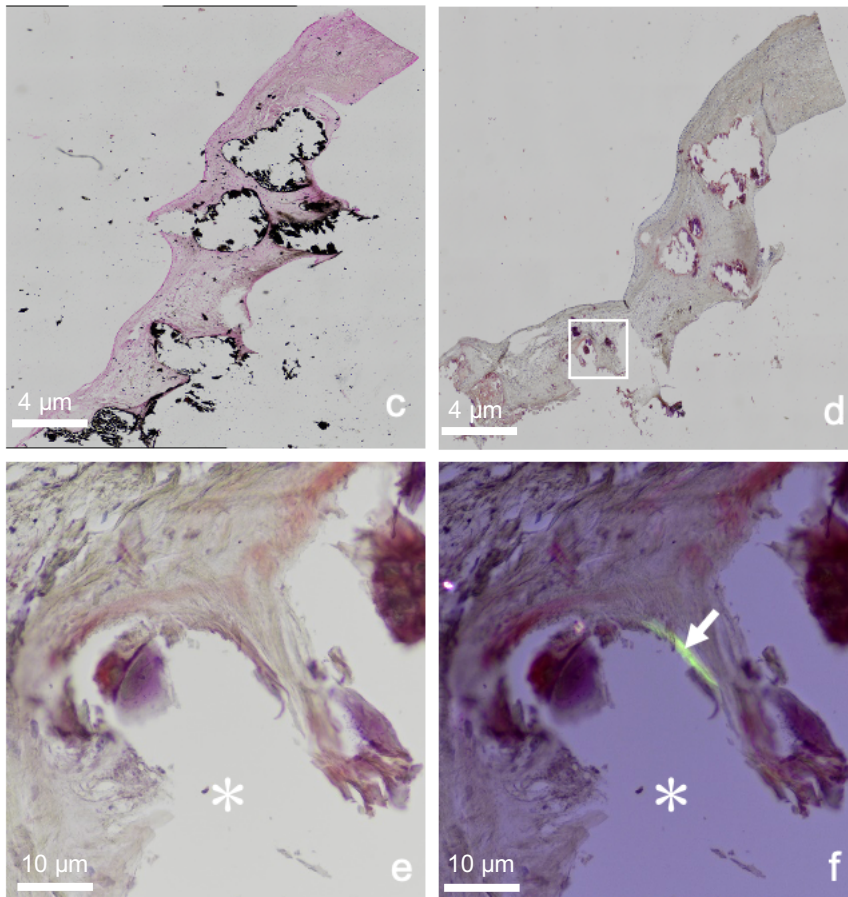
Zudem wurden die untersuchten Aortenklappen jeweils auf das Vorhandensein von Amyloid mittels Kongorot-Färbung untersucht. In Amyloid-positiven Klappen kann mithilfe polarisierten Lichts das charakteristische Doppelbrechungsmuster beobachtet werden, welche den Nachweis von einer Amyloid-Substanz bestätigt.



**Abbildung 3. Keine Kalzifikationen und Amyloidablagerungen im Aortenklappengewebe nachweisbar.**

In Abbildung 3 zeigt sich zum Vergleich das histologische Präparat von Aortenklappengewebe eines Patienten mit höhergradiger Aortenklappenstenose ohne Kalzifikation und ohne Amyloidablagerungen in der Aortenklappe.

(a) Von Kossa Färbung, 4-fache Vergrößerung; (b) Kongorot Färbung, 4-fache Vergrößerung

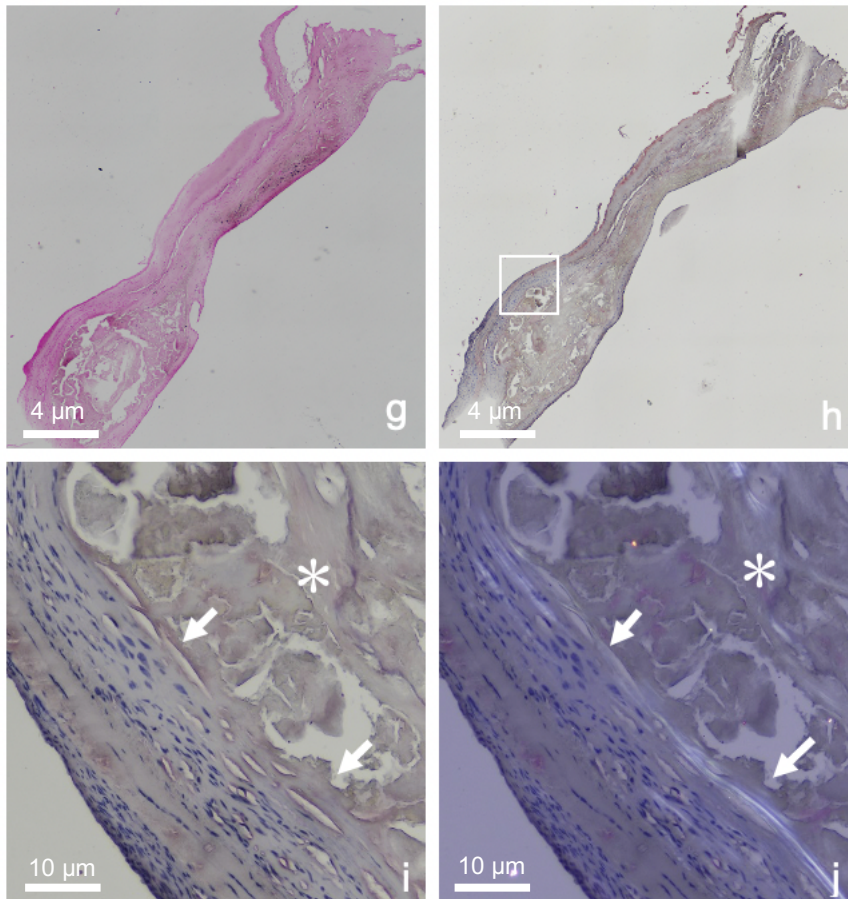


**Abbildung 4. Verteilung der Amyloidablagerung in kalzifizierten Aortenklappengewebe.**

Abbildung 4 stellt kalzifizierte Aortenklappen mit soliden Verkalkungen dar. Am Rand der großflächigen Verkalkungen sind Amyloid-Substanzen eingelagert. In Bild d und e wird das Aortenklappengewebe in Kongorot-Färbung unter dem Hellfeldmikroskop dargestellt. In der Kongorot-Färbung des ganz rechten Bildes (f) sind Amyloidablagerungen am Rand der Kalzifizierung im Sinne einer kardialen Amyloidose

sichtbar. Mithilfe der Kongorot-Färbung und einer 10-fachen Vergrößerung des Polarisationsmikroskops erscheinen die vorhandenen Amyloid-Substanzen in dem typischen grün-gelblichen Licht.

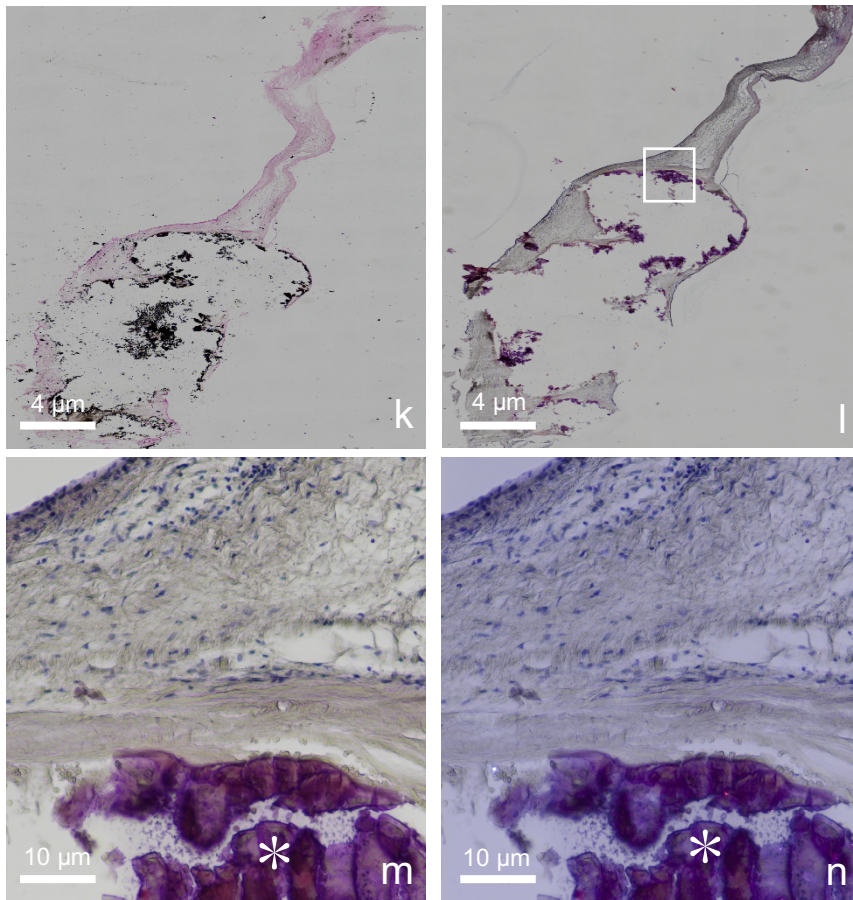
(c) Von Kossa Färbung, 4-fache Vergrößerung; (d) Kongorot Färbung, 4-fache Vergrößerung; (e) Kongorot Färbung, 10-fache Vergrößerung; (f) Kongorot Färbung, 10-fache Vergrößerung unter Polarisationsmikroskop; → Amyloid-Substanzen; \* großflächige Verkalkung



**Abbildung 5. Innere Struktur der kalzifizierten Aortenklappe.**

In Abbildung 5 ist die innere Struktur der großflächigen Verkalkung in dem Aortenklappengewebe zu erkennen. Amyloid-Substanzen sind am Rand sichtbar.

(g) Von-Kossa-Färbung, 4-fache Vergrößerung; (h) Kongorot-Färbung unter dem Hellfeldmikroskop, 4-fache Vergrößerung; (i) Kongorot-Färbung unter dem Hellfeldmikroskop, 10-fache Vergrößerung; (j) Kongorot-Färbung unter dem Polarisationsmikroskop, 10-fache Vergrößerung; → Amyloid-Substanzen; \* großflächige Verkalkung



**Abbildung 6. Keine Amyloidablagerung in kalzifizierten Aortenklappengewebe.**

In Abbildung 6 wird demonstriert, dass in seltenen Fällen kalzifiziertes Aortenklappengewebe auch ohne Verteilung von Amyloid-Substanzen vorhanden sein kann. In den zwei Bildern k und l ist eine Übersichtsaufnahme der Aortenklappe in Von-Kossa Färbung zu sehen. In den zwei Bildern m und n sind in Kongorot-Färbung solide Verkalkungen sichtbar, welche unter dem Polarisationsmikroskop keine angelagerten Amyloid-Substanzen aufzeigen.

(k) Von-Kossa-Färbung, 4-fache Vergrößerung; (l) Kongorot-Färbung unter dem Hellfeldmikroskop, 4-fache Vergrößerung; (m) Kongorot-Färbung unter dem Hellfeldmikroskop, 10-fache Vergrößerung; (n) Kongorot-Färbung unter dem Polarisationsmikroskop, 10-fache Vergrößerung; \* großflächige Verkalkung

### 3.5. Korrelationen der histopathologischen und statistischen Analysen

Die histopathologischen Ergebnisse legen nahe, dass eine hohe Amyloid-Expressionen eher mit Kalzifikationen bei der höhergradigen AS assoziiert sind. In dieser Studie ergab die statistische Analyse demnach eine signifikante Korrelation zwischen einem Kalzifikationsdurchmesser der mehr als 1 mm betrug und dem positiven Nachweis von Amyloid-Substanzen in der Aortenklappe (Spearman Rangkorrelationskoeffizient von  $r = 0,591$ ,  $p = < 0,001$ ). Wenn der Kalzifikationsdurchmesser mehr als 1 mm betrug, konnte darüber hinaus ein Zusammenhang mit der KÖF nach KG ( $r = 0,396$ ,  $p = 0,041$ ) nachgewiesen werden. Allerdings ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der errechneten KÖF nach KG und dem Vorhandensein von Amyloid ( $r = 0,201$ ,  $p = 0,315$ ).

Die histopathologischen und statistischen Analysen zeigten entgegen unserer Erwartung einen negativen Zusammenhang zwischen Mortalität und dem positiven Nachweis einer Amyloid-Substanz ( $r = - 0,261$ ,  $p = 0,004$ ).

Interessanterweise korrelierte signifikant die Einnahme von ASS zum einen mit dem histologischen positiven Nachweis von Amyloid im Klappenapparat ( $r = 0,263$ ,  $p = 0,004$ ) und zum anderen mit einem Kalzifikationsdurchmesser  $> 1$  mm ( $r = 0,307$ ,  $p = 0,001$ ). Außerdem korrelierte die errechnete KÖF nach der KG ( $r = 0,109$ ,  $p = 0,039$ ), und die Hypercholesterämie ( $r = 0,116$ ,  $p = 0,002$ ) in dieser Studie mit der ASS-Einnahme vor dem stationären Aufenthalt.

Das CRP ( $r = 0,111$ ,  $p = 0,003$ ), der EuroSCORE II ( $r = 0,179$ ,  $p = < 0,001$ ), die LV-EF ( $r = 0,089$ ,  $p = 0,020$ ) und die Hypercholesterämie ( $r = 0,072$ ,  $p = 0,050$ ) korrelierten signifikant mit der Mortalität der Patientenkohorte. Ferner zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen CRP-Werten und des NT-proBNP ( $r = 0,305$ ,  $p = 0,007$ ).

Außerdem wurde eine Korrelation zwischen des EuroSCOREs II mit dem CRP-Wert ( $r = 0,132$ ,  $p = 0,001$ ), dem NT-proBNP-Wert ( $r = 0,464$ ,  $p = 0,008$ ) und der LV-EF ( $r = 0,305$ ,  $p = 0,000$ ) beobachtet. Das HDL wies allerdings eine negative Korrelation jeweils zu dem CRP-Wert ( $r = - 0,215$ ,  $p = < 0,001$ ) und zu der LV-EF ( $r = - 0,143$ ,  $p = 0,002$ ) auf.

### 3.6. Kardiovaskuläre Ereignisse und klinisches Follow-up

#### 3.6.1. Kardiovaskuläre Ereignisse

Als primäre Endpunkte im Rahmen des stationären Aufenthaltes wurde die Mortalität, das Auftreten eines Schlaganfalls und eines Myokardinfarktes sowie der kombinierte Endpunkt gewertet. Die Häufigkeiten können aus Tabelle 4 entnommen werden.

**Tabelle 4: Klinische Endpunkte der Studienteilnehmer.** AS-Patienten und deren klinische Endpunkte die perioperativ aufgetreten sind

Parameter	Alle Patienten n=118 (100%)	Amyloid+ n=78 (66,1%)	Amyloid- n=40 (33,9%)	P*
<b>Klinische Endpunkte</b>				
Kombinierter Endpunkt*	8 (6,8%)	2 (2,6%)	6 (15%)	<b>0,012</b>
Schlaganfall	3 (2,5%)	2 (2,6%)	1 (2,5%)	0,975
Myokardinfarkt	1 (0,85%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0,163
Verstorben	4 (3,4%)	0 (0%)	4 (10%)	<b>0,005</b>

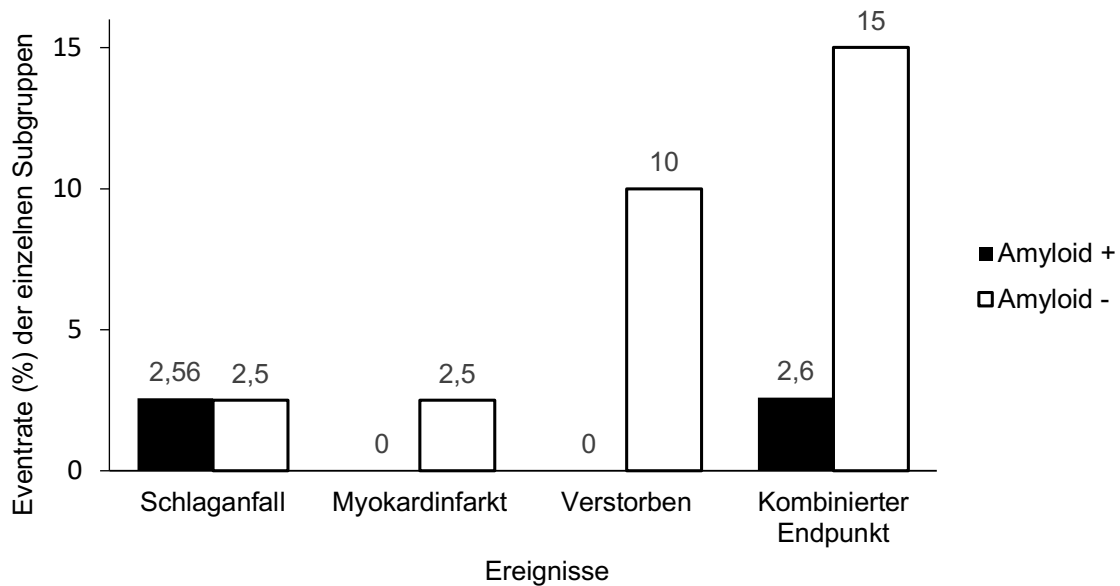
Werte sind angegeben als n (%).

\* Kombination aus Schlaganfall, Myokardinfarkt und Verstorbenen.

Bei insgesamt 2,5% (n = 3) des gesamten Patientenkollektivs trat perioperativ ein Schlaganfall auf, wobei kein relevanter Gruppenunterschied festgestellt wurde. Ein Myokardinfarkt in dem Zeitraum zwischen Operation und Entlassung trat in der Amyloid-negativen Kohorte bei 2,5% (n = 1) und in der Amyloid-positiven Kohorte bei keinem Patienten auf. Das gesamte Patientenkollektiv wies eine Mortalitätsrate von 3,4% (n = 4) auf, mit einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p = 0,005). Bei allen 4 Patienten, die noch während ihres stationären Aufenthaltes verstarben, konnte kein Amyloid nachgewiesen werden.



Der primäre Studienendpunkt wurde als Kombination aus Gesamtmortalität, Schlaganfall und Myokardinfarkt definiert. Interessanterweise trat dieser häufiger in der Amyloid-negativen Gruppe auf als in der Amyloid-positiven. Der kombinierte Endpunkt erwies sich ebenfalls als statistisch signifikant ( $p = 0,012$ ).



**Abbildung 7. Eventrate der kardiovaskulären Ereignisse der einzelnen Subgruppen.**

Dargestellt ist die relative Häufigkeit der perioperativen, kardiovaskulären Ereignisse wie Schlaganfall, Myokardinfarkt, Mortalität und der kombinierte Endpunkt in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Amyloid.

### 3.6.2. Klinisches Follow-up

**Tabelle 5: Follow-up**

Parameter	Alle Patienten n=118 (100%)	Amyloid+ n=78 (66,1%)	Amyloid- n=40 (33,9%)	P*
<b>Klinische Ereignisse</b>				
Kombinierter Endpunkt*	18 (15,3%)	10 (12,8%)	8 (20%)	0,305
Verstorben	6 (5,1%)	1 (1,3%)	5 (12,5%)	<b>0,009</b>
Hypertensive Entgleisung	1 (0,9%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,466

Kard. Dekompensation	1 (0,9%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,466
Perikarderguss	1 (0,9%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,466
Dyspnoe	1 (0,9%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,466
AV-Block	2 (1,7%)	1 (1,3%)	1 (2,5%)	0,641
VHF	2 (1,7%)	2 (2,6%)	0 (0%)	0,301
Apoplex	3 (2,6%)	2 (2,6%)	1 (2,5%)	0,966
Myokardinfarkt	1 (0,09%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0,166

Werte sind angegeben als n (%).

\* Kombination aus Mortalität, hypertensiver Entgleisung, kardialer Dekompensation, Perikarderguss, Dyspnoe, AV-Block, VHF, Apoplex, Myokardinfarkt.

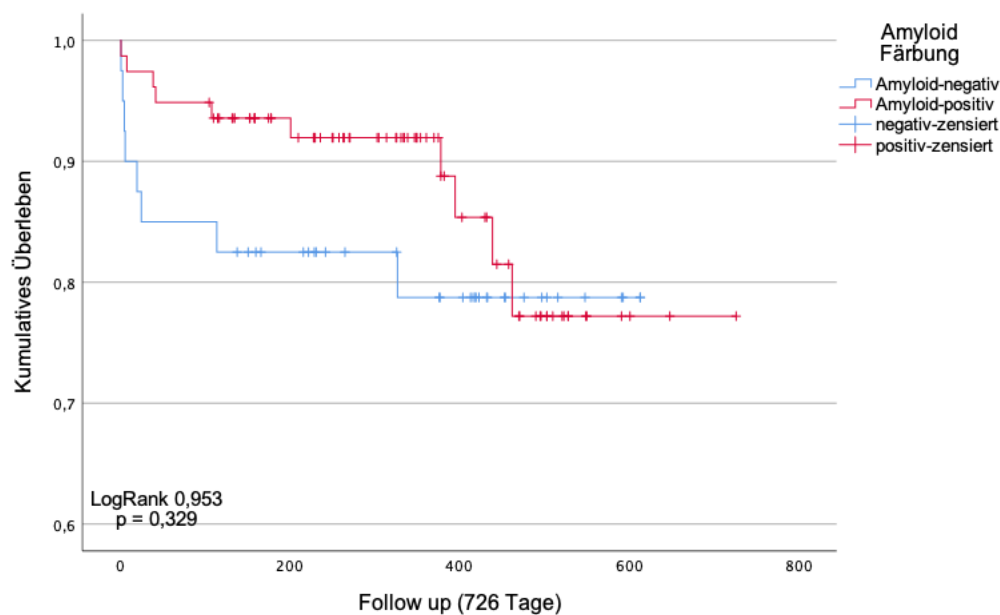
Nach erfolgtem chirurgischen Aortenklappenersatz konnten 18 klinische Studienereignisse im Sinne von Studienendpunkten eruiert werden. Von diesen Patienten waren 10 (12,8%) Amyloid-positiv und 8 (20%) Amyloid-negativ.

Als Studienendpunkte wurden ursachenunabhängig der Tod eines Patienten, eine Rehospitalisierung auf Grund einer akuten kardialen Dekompensation, sowie einer hypertensiven Entgleisung, progredienter Dyspnoe, Rhythmusstörungen wie VHF oder ein AV-Block, ein Perikarderguss, Apoplex oder ein Myokardinfarkt gewertet.

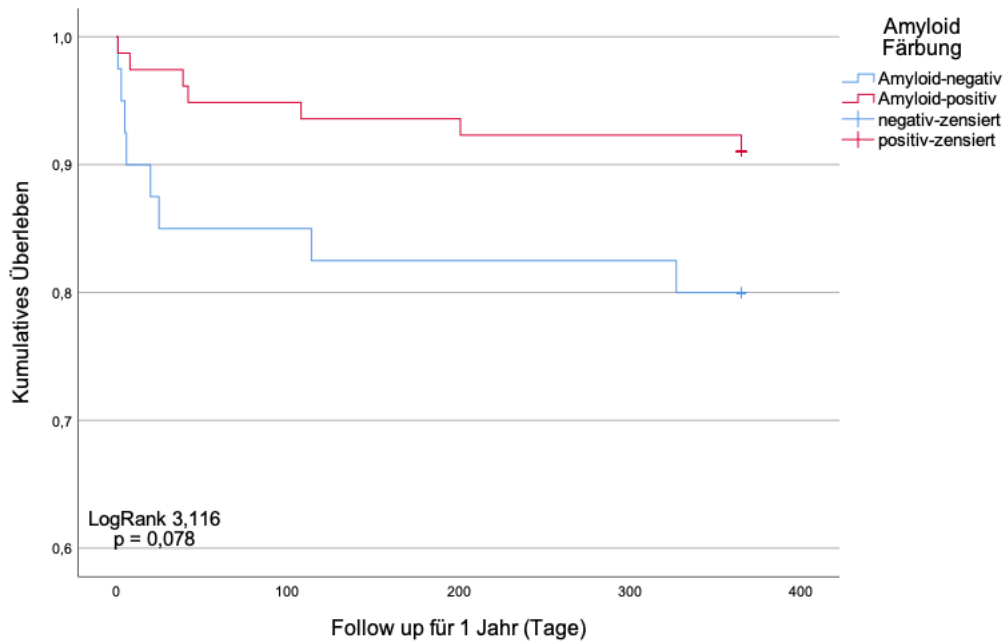
### **3.7. Es gibt keinen signifikanten Unterschied des Outcomes von Amyloid-positiven und Amyloid-negativen Patienten**

In Abbildung 8 und 9 werden Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten des kombinierten Studienendpunkts (bestehend aus Apoplex, Myokardinfarkt, Mortalität, hypertensiver Entgleisung, progredienter Dyspnoe, Rhythmusstörungen wie AV-Block und VHF, kardialer Dekompensation und Perikarderguss) veranschaulicht.

Bei dem kombinierten Endpunkt ließ sich bei einem logRank von 0,953 und einem p-Wert von 0,329 keine Signifikanz aufweisen. Ein grenzwertig signifikanter Unterschied des ereignisfreien Überlebens der beiden Gruppen trat allerdings im Zeitraum der ersten 365 Tage auf (logRank 3,116;  $p = 0,078$ ). Trotzdem verdeutlichen sie, dass Amyloid-negative Patienten, den kombinierten Endpunkt eher erreichen als Patienten, die eine positive Amyloid-Expression aufweisen.

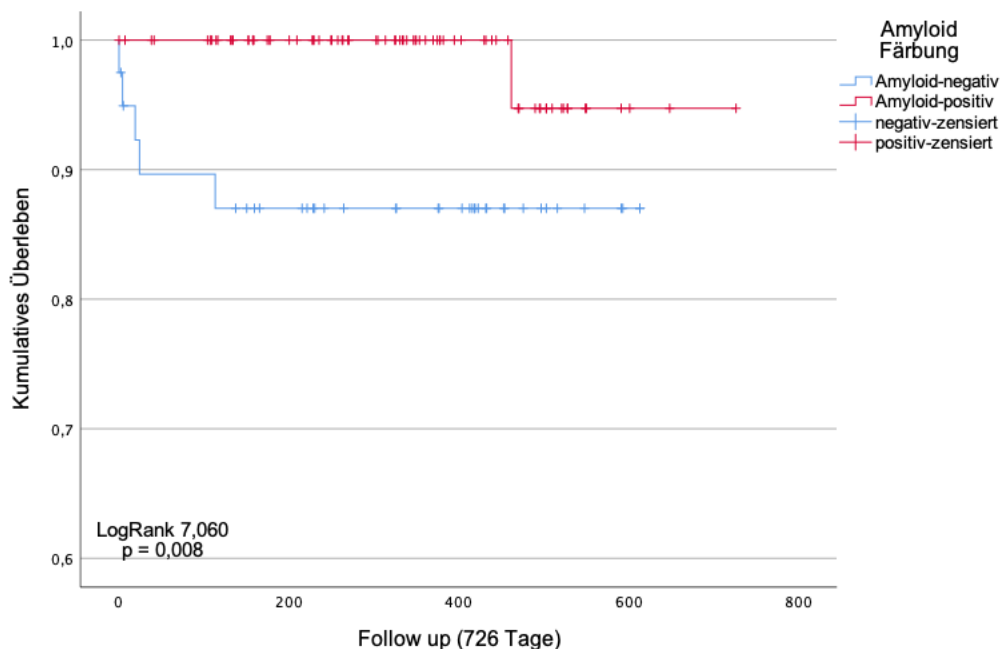


**Abbildung 8.** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des kombinierten Endpunkts, zusammengesetzt aus Apoplex, Myokardinfarkt, Mortalität, Perikarderguss, progredienter Dyspnoe, hypertensiver Entgleisung, kardialer Dekompensation, AV-Block oder Vorhofflimmern (logRank: 0,953;  $p = 0,329$ ) im Nachverfolgungszeitraum von 726 Tagen. Es ist kein signifikanter Unterschied des ereignisfreien Überlebens zu sehen.



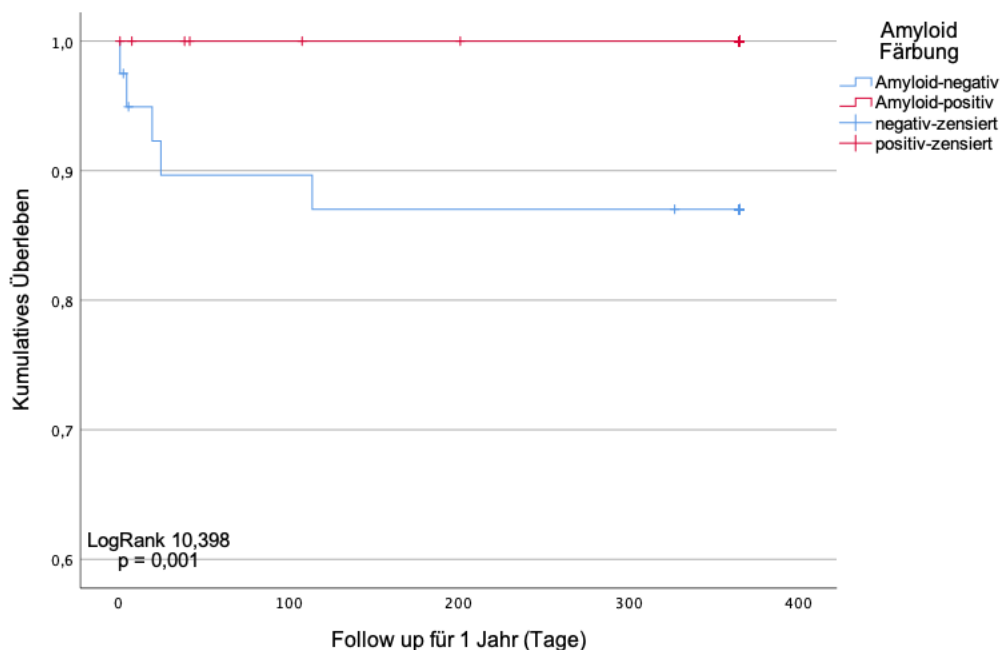
**Abbildung 9.** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des kombinierten Endpunkts, zusammengesetzt aus Apoplex, Myokardinfarkt, Mortalität, Perikarderguss, progredienter Dyspnoe, hypertensiver Entgleisung, kardialer Dekompensation, AV-Block und Vorhofflimmern (logRank: 3,116;  $p = 0,07$ ) im Nachverfolgungszeitraum von einem Jahr. Es ist ein grenzwertig signifikanter Unterschied des ereignisfreien Überlebens zu sehen.

### 3.8. Für das Überleben ist der Amyloidnachweis signifikant



**Abbildung 10.** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des Studienendpunktes Gesamtmortalität (logRank: 7,060;  $p = 0,008$ ) in Abhängigkeit des Amyloidnachweis im

Nachverfolgungszeitraum von 726 Tagen. Es ist ein signifikanter Unterschied des kumulativen Überlebens zu sehen. Die Amyloid-negative Kohorte erreicht den Endpunkt signifikant früher und häufiger.



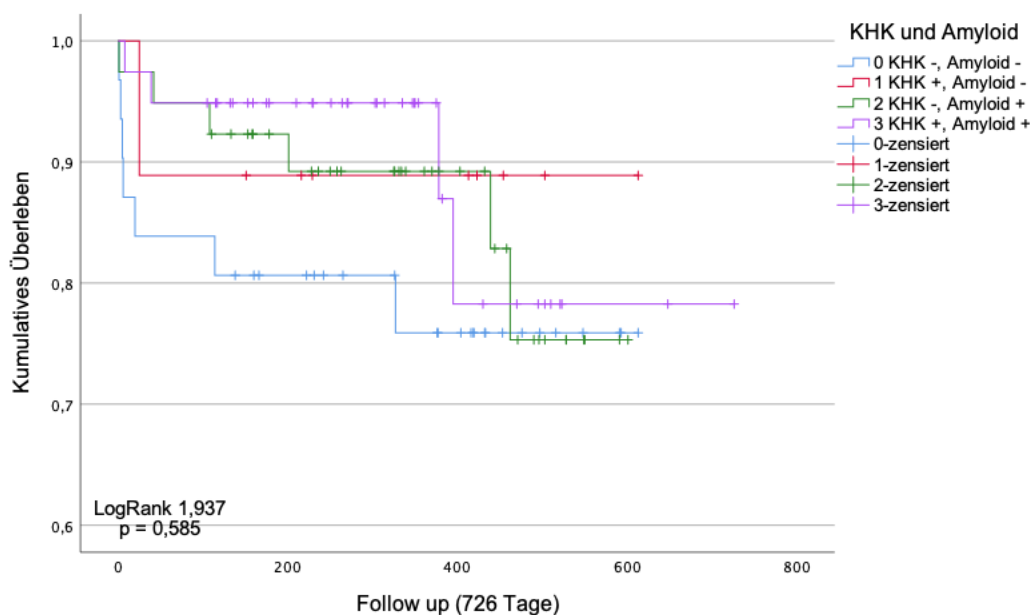
**Abbildung 11.** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des Studienendpunktes Gesamtmortalität (logRank: 10,398; p = 0,001) in Abhängigkeit des Amyloidnachweis im Nachverfolgungszeitraum von einem Jahr. Es ist ein hochsignifikanter Unterschied des kumulativen Überlebens sichtbar, dabei erreicht die Amyloid-negative Kohorte den Endpunkt hochsignifikant früher und häufiger.

Die Abbildungen 10 und 11 veranschaulichen, dass es einen signifikanten Unterschied der Gesamtmortalität der Amyloid-positiven und Amyloid-negativen Kohorten gibt. Von Anfang an verlaufen die Überlebenskurven der Amyloid-negativen und Amyloid-positiven Gruppen getrennt. Die Kohorte der Amyloid-negativen Probanden sinkt sowohl im Hinblick auf den gesamten Nachverfolgungszeitraum als auch im Zeitraum von 365 Tagen rascher gegenüber der Amyloid-positiven Kohorte ab. Zwischen den beiden Gruppen zeigt sich im gesamten Nachverfolgungszeitraum ein signifikanter Unterschied (logRank von 7,060; p = 0,008). In Bezug auf die Gesamtmortalität in den ersten 365 Tagen zeigt sich sogar ein hochsignifikanter Unterschied der beiden Gruppen (logRank von 10,398; p = 0,001). Demnach erreicht die Amyloid-negative Gruppe signifikant häufiger und schneller den Endpunkt als die Amyloid-positive Gruppe.

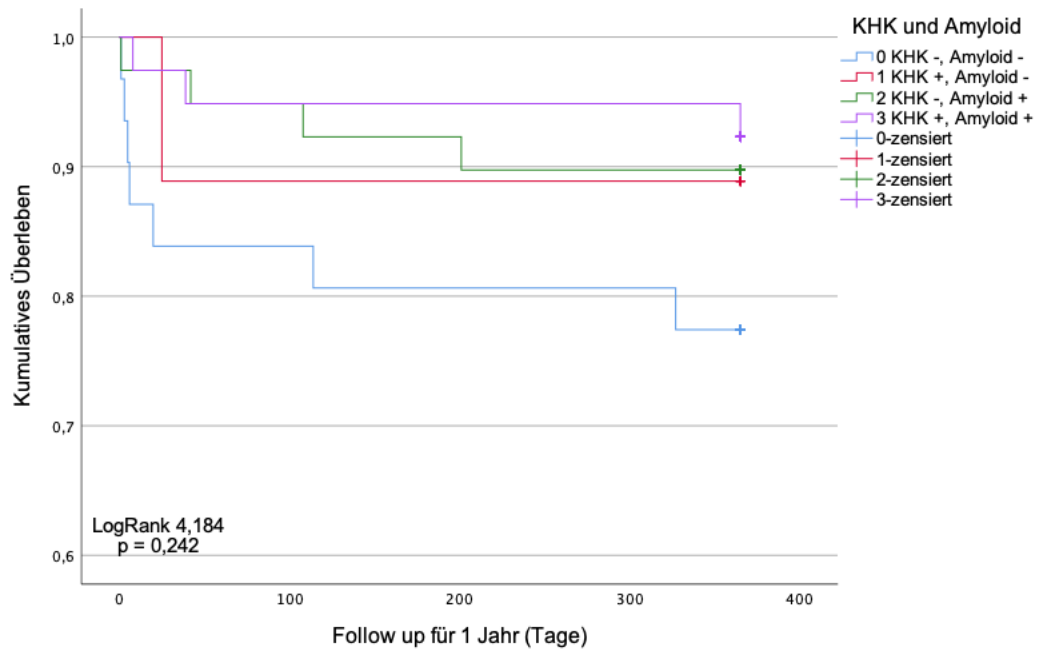
### 3.9. Einfluss einer koronaren Herzkrankheit auf das Outcome Amyloid-positiver Patienten

Die Kaplan-Meier-Kurven der Abbildungen 12 und 13 stellen das Auftreten der gesamten Studienendpunkte in Abhängigkeit einer vorhandenen KHK und eines nachgewiesenen Amyloidproteins dar. Bei dem kombinierten Endpunkt ließ sich keine Signifikanz zeigen. Es fällt jedoch auf, dass ein positiver Amyloidnachweis mit einem besseren Outcome assoziiert war. Die KHK scheint hier eher weniger eine Rolle zu spielen.

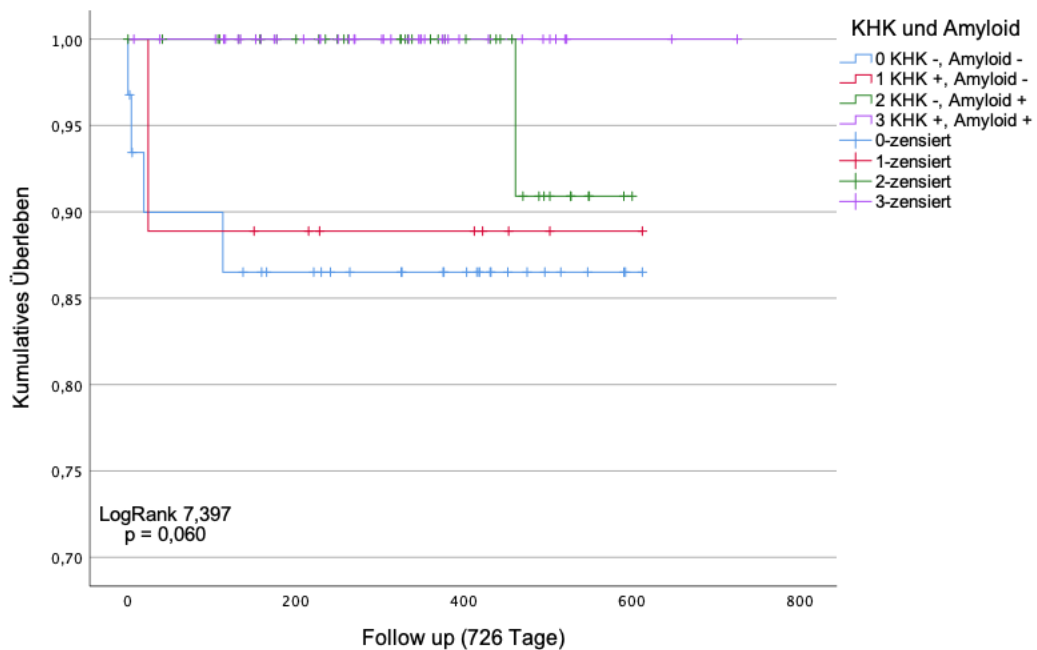
In den beiden Abbildungen 14 und 15 kann ein signifikanter Unterschied dargestellt werden. Dabei zeigt die Amyloid-positive Gruppe sowohl in den ersten 365 Tagen (logRank 10,538;  $p = 0,015$ ) als auch im gesamten Nachverfolgungszeitraum von 726 Tagen (logRank 7,397;  $p = 0,060$ ), unabhängig einer vorhandenen KHK, ein besseres Gesamtüberleben.



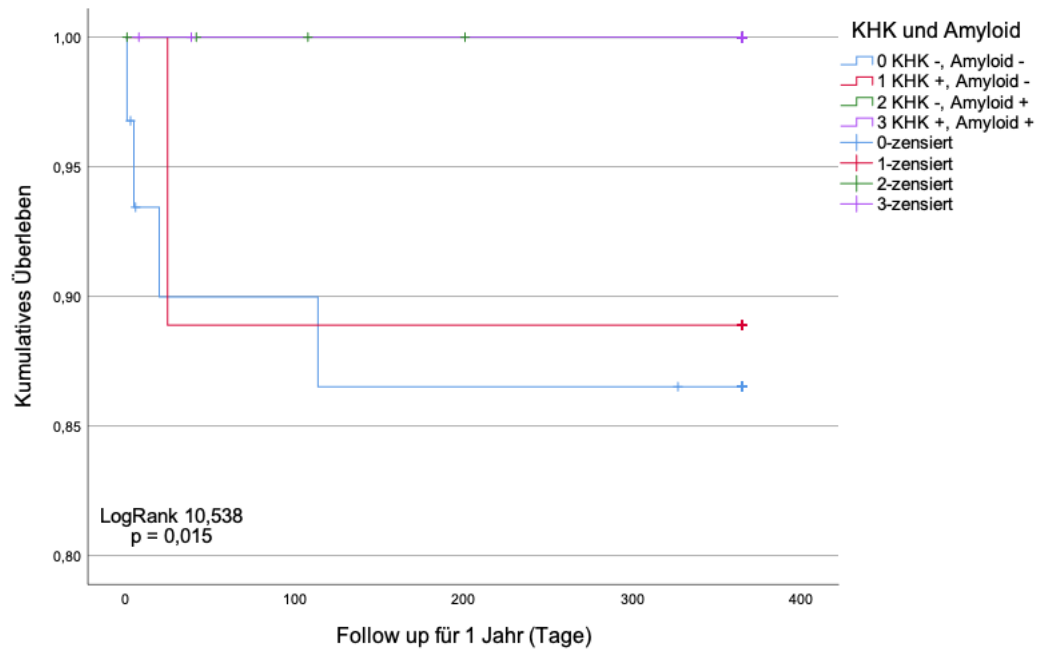
**Abbildung 12.** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens der gesamten Endpunkte in Abhängigkeit einer vorhandenen KHK und eines Amyloidproteins (logRank: 1,937;  $p = 0,585$ ) im gesamten Nachverfolgungszeitraum von 726 Tagen. Es ist kein signifikanter Unterschied des ereignisfreien Überlebens zu sehen. KHK – koronare Herzkrankheit



**Abbildung 13.** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens aller kombinierten Endpunkte in Abhängigkeit einer vorhandenen KHK und eines Amyloidproteins (logRank 4,184;  $p = 0,242$ ) im Nachverfolgungszeitraum von einem Jahr. Es ist kein signifikanter Unterschied des ereignisfreien Überlebens zu sehen. KHK – koronare Herzkrankheit



**Abbildung 14.** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des Studienendpunktes Gesamtmortalität in Abhängigkeit einer vorhandenen KHK und eines Amyloidproteins (logRank 7,397;  $p = 0,060$ ) im gesamten Zeitraum von 726 Tagen. Es ist ein signifikanter Unterschied des kumulativen Überlebens sichtbar, dabei erreicht die Amyloid-negative Kohorte ohne KHK den Studienendpunkt signifikant früher. KHK – koronare Herzkrankheit



**Abbildung 15.** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Auftretens des Studienendpunktes Gesamtmortalität (logRank 10,538;  $p = 0,015$ ) in Abhängigkeit einer vorhandenen KHK und eines Amyloidproteins im Nachverfolgungszeitraum von einem Jahr. Es ist ein signifikanter Unterschied des kumulativen Überlebens sichtbar. KHK – koronare Herzkrankheit



#### **4. Diskussionsteil**

In dieser Promotionsarbeit untersuchte ich die diagnostische und prognostische Relevanz des Amyloidproteins in einem retrospektiven Patientenkollektiv mit koexistierender moderater bis hochgradiger AS. Präoperativ wurde bei allen Patienten eine Echokardiographie durchgeführt und klinische Risikofaktoren sowie Vorerkrankungen ausführlich erhoben. Zusätzlich erfolgte eine histologische Analyse der aus den explantierten Aortenklappen gewonnenen Proben um valvuläre Amyloidablagerungen bei einer koexistierenden AS zu detektieren. Ziel der vorliegenden Studie war es genauere Aussagen zu einzelnen Merkmalen im Hinblick auf die Mortalität und anderer klinischer Ereignisse wie auch auf Therapie- und Präventionsmöglichkeiten treffen zu können. Meine Ergebnisse sind hierzu zusammengefasst:

1. Amyloidablagerungen lassen sich an der kalzifizierten Aortenklappe nachweisen.
2. Eine präoperative ASS-Einnahme begünstigt signifikant valvuläre Amyloidablagerungen.
3. Der positive Amyloidnachweis bei einer AS korreliert signifikant mit der koronaren Herzkrankheit.
4. Der positive Amyloidnachweis bei einer AS bessert das Gesamtüberleben signifikant.

##### **4.1. Amyloidablagerungen lassen sich an der kalzifizierten Aortenklappe nachweisen**

Eine Herzbeteiligung im Rahmen einer CA ist ein häufiger Befund bei Patienten mit Leichtketten-, hereditären und senilen Formen der systemischen Amyloidose. Im Allgemeinen ist das Myokard von interstitiellen Amyloidablagerungen betroffen. Der infiltrative Prozess führt zu einer biventrikulären Wandverdickung, zu dilatierten Vorhöfen oder Verdickungen des interatrialen Septums. Zudem kann eine echokardiographische Verdickung der Mitral- und/oder Aortenklappe auftreten, was höchstwahrscheinlich auf eine valvuläre Amyloidbeteiligung hinweist.<sup>92, 179, 180</sup> Darüber hinaus wurden lokalisierte Klappenablagerungen von

Amyloidfibrillen auch bei Patienten ohne manifeste systemische Amyloiderkrankung oder potenziellen Risikofaktoren für eine Amyloiderkrankung, wie z. B. eine monoklonale Gammopathie, ein Myelom oder eine Transthyretin-Genmutation, gefunden.<sup>92, 93, 181</sup> Dies impliziert einen eher anderen pathophysiologischen Mechanismus der Amyloidablagerung. Diese lokalisierte und altersunabhängige Form der Amyloidose wird als „dystrophisch“ bezeichnet, da die Ablagerungen ausschließlich in sklerotischen und sklerosierenden Läsionen beobachtet wurden. Es scheint, dass die Amyloidablagerungen eine Komplikation der fortschreitenden lokalen Zerstörung und Vernarbung sind, die von atheroinflammatorischen Bedingungen und einer Hämodynamik mit hohem Scherstress abhängig sind.<sup>97</sup> Auch in ursprünglichen Fällen waren die valvulären Amyloidablagerungen mit Narbengewebe assoziiert, welches das Ergebnis eines chronischen mechanischen Traumas<sup>92</sup> oder eines Entzündungsprozesses<sup>93</sup> war. Dahingegen unterscheiden sich die Ergebnisse von Groves et al.<sup>182</sup> und Iqbal et al.<sup>183</sup> In diesen Fällen war die Läsion an der AK nicht mit Narbengewebe assoziiert und bei der histopathologischen Untersuchung konnten keine Kalkablagerungen gefunden werden. Ferner gibt es immer wieder Hinweise über eine kombinierte Myokarditis und CA in der Literatur.<sup>184, 185</sup>

Die Informationen über die Prävalenz von valvulärem Amyloid sind inkonsistent und erreichen 34-80% bei Mitralklappen und 43-88% bei Aortenklappen, überwiegend ohne weitere Amyloiddifferenzierung.<sup>93, 94, 181, 186, 187</sup> Die deutlichen Unterschiede in der Prävalenz der Amyloidablagerungen bei Aorten- und Mitralklappenerkrankungen könnten mit den unterschiedlichen Pathologien zusammenhängen. Im Gegensatz zum rheumatischen Fieber bei der Mitralklappenerkrankung ist die zugrundeliegende Pathologie bei der Aortenklappenerkrankung meist sehr unterschiedlich. Hierbei zeigt sich eine deutlich höhere Inzidenz von Amyloid. Mit zunehmendem Wissen über Krankheiten, die durch einen abnormalen Metabolismus verschiedener Proteine verursacht werden wurde deutlich, dass mehrere Proteine zu einer Vielzahl von Konformationsänderungen neigen.<sup>188</sup> Durch die Fehlfaltungen kann sich Amyloid ablagern, was sowohl bei Atherosklerose als auch bei degenerativen

Aortenklappenerkrankungen pathogen sein kann.<sup>189, 190</sup> Obwohl dies bereits vor einigen Jahren beschrieben wurde, bleiben die amyloidogenen Proteine bisher unbekannt, da sie sich zu den bisher bekannten Typen unterscheiden.<sup>92-94, 181, 186</sup> Es könnte sich um ein ungewöhnliches Fragment eines gewöhnlichen Amyloidproteins oder um neuartige Amyloidproteine handeln.

Eine ähnliche Prävalenz von valvulärem Amyloid wurde bei Patienten mit systemischer Leichtketten-Amyloidose gefunden, welche jedoch bei der senilen CA weniger häufig zu sein scheint (8-38% in der Mitralklappe).<sup>191</sup> Es wurde behauptet, dass dies auf die geringere Gesamtmenge an Amyloidablagerungen bei seniler CA zurückzuführen ist, da die Klappenablagerungen möglicherweise die Gesamtmasse des im Herzen abgelagerten Amyloids widerspiegeln.<sup>192</sup> Nichtsdestotrotz sind die Amyloidablagerungen nach den vorliegenden Daten von Kristen et al. unabhängig von der gesamten kardialen Amyloidablagerung und altersbedingtem TTR-Amyloid ausschließlich an den Klappen lokalisiert.<sup>97</sup> Kristen et al. untersuchte hierfür 150 chirurgisch resezierte Herzklappen (AK, n = 119; MK, n = 31), bei denen sich Amyloid in insgesamt 83 Präparaten finden ließ. Die Daten zeigen, dass valvuläre Amyloidablagerungen am häufigsten bei der AS (n = 74/100; 74%), viel seltener bei der Mitralklappenregurgitation (n = 7/24, 29,2%) und -stenose (n = 2/7, 28,6%) und noch seltener bei der Aortenregurgitation (n = 2/19, 10,5%) vorkommen. Auch in unserer Studie konnte die Aortenklappe als Ort der Amyloidablagerungen nachgewiesen werden, jedoch ohne weitere Differenzierung des vorliegenden Amyloidproteins. In der Studie von Xu et. al.<sup>193</sup> hingegen wurde die Mitralklappe (80%), der linke Vorhof (33%) und das subaortale Gewebe (7%) als die häufigsten Orte der Amyloidablagerungen nachgewiesen.

Im hier untersuchten Patientenkollektiv war die Prävalenz von Amyloidablagerungen mit 66,1% sehr hoch. Bei der histopathologischen Untersuchung des Gewebes konnten außerdem bei 91% der Patienten mit valvulären Amyloidablagerungen Kalzifizierungen, die größer als 1 mm waren sichtbar gemacht werden. Die mikroskopischen Amyloidablagerungen traten häufig um die verkalkten Stellen herum auf (siehe Abbildung 2c-f). Ähnliche

Ergebnisse erhielten schon Cooper et al.<sup>94</sup> sowie Heuschkel et al.<sup>95</sup>, die ebenso eine sehr starke Assoziation von lokalisierter Klappenamyloidose mit verkalkten Ablagerungen feststellen konnten. Ferner legt die Studie von Audet et al.<sup>22</sup> nahe, dass die amyloide Substanz einen wesentlichen Beitrag zum programmierten Zelltod leistet. Sowohl die Ko-Lokalisation von apoptotischen Zellen mit Amyloid als auch ihre Lokalisierung in der Nähe von Kalzifizierungszentren deuten auf eine mögliche Rolle von Amyloid bei der Mineralisierung der AK hin. Weiter konnte Heuschkel et al.<sup>95</sup>, ähnlich zu unseren Ergebnissen (siehe Abbildung 6), kalzifizierte Regionen auch ohne Amyloidablagerungen sichtbar machen. Ferner wurde in unserer Analyse, entgegen der bisherigen Literatur, eine diffuse Verteilung der Amyloid-Substanzen ohne Vorhandensein verschiedener Kalzifizierungen beobachtet. Java et al.<sup>161</sup> hingegen zweifelte das tatsächliche Vorhandensein von Amyloid an. Die histopathologischen Untersuchungen einer Untergruppe dieser Studie konnte lediglich einen Patienten mit mikrofokalen Ablagerungen identifizieren. Weiter stellte Java et al. fest, dass bei kritischer Analyse die früheren Studien nicht definitiv das Vorhandensein von Amyloid in diesen Proben bewiesen.<sup>22, 97</sup> In Anbetracht der Tatsache, dass reichlich Kollagen (wie in Aortenklappen vorhanden) eine falsch-positive Kongorot-Färbung erzeugen kann, sollten ultrastrukturelle oder proteomische Daten verwendet werden, um den Nachweis von Amyloid zu bestätigen. Erst kürzlich gelang Heuschkel et al.<sup>95</sup> das tatsächliche Vorhandensein von Amyloidablagerungen zu beweisen. In dieser integrativen Multi-Omics-Analyse wurden die verkalkten Aortenklappen mit einem zweiten Amyloid-färbenden Farbstoff, Thioflavin S, gefärbt. Die Studie zeigte, dass TTR-immunreaktive Regionen auch teilweise Thioflavin S-positiv waren. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass TTR-immunreaktive Ablagerungen in verkalkten Aortenklappen amyloidähnliche Eigenschaften aufweisen. Das TTR-haltige, amyloidreiche Ligamentum flavum und das Hirngewebe mit zerebraler Amyloidangiopathie wurden in dieser Studie als Positivkontrollen verwendet.

#### **4.2. Eine präinterventionelle ASS-Einnahme begünstigt signifikant valvuläre Amyloidablagerungen**

Die Cyclooxygenase 2 (COX-2), die die Synthese von Leukotrienen und Prostaglandinen steuert, ist ein wesentlicher Mediator der Entzündung und somit das Ziel von häufig verwendeten nicht-steroidalen entzündungshemmenden Medikamenten. Der selektive COX-2-Inhibitor Celecoxib konnte zunächst in einem murinen Modell die Verkalkung der AK reduzieren.<sup>194</sup> Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigte jedoch eine retrospektive klinische Studie einen Zusammenhang zwischen der AS und der Celecoxib-Einnahme.<sup>195</sup> Bemerkenswerterweise konnte der prokalzifizierende Effekt der COX-2-Hemmung *in vitro* in VICs von Schweinen beobachtet werden. Eine weitere Studie konnte erstmals an humanem Klappenmaterial die Vorstellung unterstützen, dass Celecoxib die Progression von kalzifizierenden Aortenklappenerkrankungen fördern kann. Demnach berichtete Vielceli Dalla Sega et al.<sup>196</sup>, dass verkalkte menschliche Aortenklappen eine geringere COX-2-Expression im Vergleich zu nicht verkalkten Klappen aufweisen. Die Reduktion der COX-2-Expression trat unabhängig vom Alter auf. Aus den Ergebnissen der Studie konnte man schlussfolgern, dass eine reduzierte COX-2-Expression ein Merkmal von humanen aortalen VICs ist, die zur Verkalkung neigen und dass eine COX-2-Hemmung die Aortenklappenverkalkung fördern kann. Des Weiteren wurde in Übereinstimmung mit Varshney et al.<sup>197</sup> nachgewiesen, dass in humanen VICs, die aus nicht-kalzifizierten Aortenklappen isoliert wurden, Celecoxib die Transdifferenzierung von Myofibroblasten und die Bildung früher kalzifizierter Herde mit apoptotischen Zellen fördert.

Das Hauptprodukt von COX-2 ist Prostaglandin E<sub>2</sub>, von dem gezeigt wurde, dass es die Myofibroblasten-Differenzierung verhindert und rückgängig macht.<sup>198</sup> In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass Celecoxib auch die osteogene Transition von VICs vom Schwein beeinflusst und dass die Wirkung von Celecoxib von der Anwesenheit von Glukokortikoiden abhängt.<sup>199</sup> Interessanterweise wurde von einer Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Glukokortikoide berichtet, weswegen dies bei der Analyse der Aktivität von Celecoxib in verschiedenen Modellen berücksichtigt werden sollte.<sup>200</sup>

Darüber hinaus wurde schon über einen Zusammenhang zwischen ASS und der (subklinischen) Aortenklappenverkalkung berichtet.<sup>201</sup> Die Behandlung mit ASS ist eine wirksame und kostengünstige therapeutische Option zur Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse.<sup>202</sup> Der vermutete Nutzen von ASS wird eher auf die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung zurückgeführt, da nicht-steroidale Antirheumatika auch schädliche Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko zu haben scheinen und von der Verwendung dieser bei kardiovaskulären Erkrankungen abgeraten wird.<sup>203</sup> Delaney et al.<sup>201</sup> untersuchte, ob die Grundeinnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (einschließlich ASS) mit dem Auftreten von Koronararterienverkalkungen oder Aortenklappenverkalkungen assoziiert ist. Die Ergebnisse lieferten weitere Belege, dass der primäre Mechanismus welcher der Wirkung von ASS zugrunde liegt durch die Hemmung der Blutplättchen vermittelt wird.<sup>204</sup> Delaney et al. konnte jedoch nicht ausschließen, dass auch andere Mechanismen zu dem positiven Effekt von ASS auf das kardiovaskuläre Risiko führen. Auch in unserer Kohorte war im Rahmen der Prämedikation die ASS-Einnahme von signifikanter Bedeutung. In unserer Studie gaben 55,1% der Amyloid-positiven Kohorte an, vor der Intervention ASS dauerhaft einzunehmen. Entgegen meinen Erwartungen zeigten die Analysen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der präinterventionellen ASS-Einnahme und den Amyloidablagerungen an der stenosierten AK ( $p = 0,004$ ). Derzeit gibt es keine weiteren fokussierten Studien zur Häufigkeit, Bedeutung und Einflussnahme der Medikation mit ASS in Bezug auf die AS und Amyloidablagerungen.

In der Literatur existieren bereits Untersuchungen zum Einfluss der Thrombozyten auf die kardialen Amyloidablagerungen, welche unseren Ergebnissen widersprechen.<sup>26, 95, 96</sup> Goffin et al.<sup>96</sup> konnte schon früher ein Zusammenhang zwischen valvulären Amyloidablagerungen und altem thrombotischem Material nachweisen. Die Studie legt nahe, dass lokalisiertes Amyloid von sklerotischen und kalzifizierten Herzklappen thrombotischen Ursprungs ist und wahrscheinlich mit einem Vorläuferprotein im Thrombus selbst zusammenhängt. Demnach wurde vermutet, dass wiederkehrende

thrombotische Ereignisse zur Bildung von Amyloid an kalzifizierten AK beitragen können. Des Weiteren gelang es Heuschkel et al.<sup>95</sup> überrepräsentierte Signalwege in verkalkten Klappen mit gleichzeitig vorhandenen Amyloidablagerungen zu analysieren. Dysregulierte Signalwege wie die Thrombozytendegranulation/-aktivierung/-aggregation und die Komplement-/Koagulationskaskade konnten durch die Anwendung eines Bioinformatik-Tools identifiziert werden. Auch andere Studien haben bereits auf einzelne Moleküle hingewiesen, die nachweislich eine Rolle bei der kalzifizierten AS spielen. Hierzu gehören Thrombin, der Gewebefaktor, die Fibrinogen- $\alpha$ -Kette, der von Willebrand-Faktor und das Komplement C3.<sup>26, 205-207</sup> Inwiefern die Einnahme von ASS die Entstehung und Ablagerung von Amyloid an der AK beeinflusst, müssen weitere Studien klären.

#### **4.3. Der positive Amyloidnachweis bei einer AS korreliert signifikant mit der koronaren Herzkrankheit**

Obwohl die kalzifizierte Aortenklappenerkrankung mit der koronaren Atherosklerose assoziiert ist, ist nur wenig bekannt, inwiefern der positive Amyloidnachweis in der AS mit der KHK zusammenhängt.<sup>208</sup> Das Amyloid in der AK korreliert aber eng mit der AS, weswegen angenommen wurde, dass die Amyloidablagerungen von der degenerativen und entzündlichen Pathologie der AS und in geringerem Maße von der Assoziation mit einer Hämodynamik mit hohem Scherstress und turbulentem Fluss abhängt.<sup>92, 93</sup> Die Hypothese, dass valvuläres Amyloid bei der AS tendenziell mit dem Vorhandensein einer KHK assoziiert ist, wird durch die Feststellung von Kristen et al.<sup>97</sup> unterstützt. Ferner ist bekannt, dass die Kalzifizierung der AK und die KHK gemeinsame klinische Risikofaktoren und pathophysiologische Mechanismen aufweisen, einschließlich Alter, Hypertonie, Diabetes, endotheliale Dysfunktion, Entzündung, Lipoproteininfiltration, Verkalkung und extrazelluläres Matrix-Remodelling.<sup>4, 13, 19, 208</sup> Die Ähnlichkeit der Pathologie der AS zur Atherosklerose in Arterien konnte auch Röcken et al.<sup>189</sup> nachweisen. In der Studie wurde Amyloid in der Intima und in atherosklerotischen Plaques bei 54% der untersuchten Patienten detektiert.<sup>190, 209</sup> Die Atherosklerose trat jedoch häufiger auf als das Amyloid, weswegen die

Vermutung nahelegt, dass die Atherosklerose der Amyloidbildung vorausgeht oder diese fördert. Diese Beobachtungen stimmen mit unseren Ergebnissen überein. So korrelierte die koronare Herzkrankheit signifikant mit 50% der Amyloid-positiven Patienten unserer Kohorte ( $p = 0,004$ ). Im Gegensatz dazu fand Cavalcante et al.<sup>129</sup> keinen signifikanten Unterschied zwischen AS-Patienten mit und ohne Amyloidablagerungen und vorhandener KHK. Diese Ergebnisse konnten von weiteren Studien untermauert werden.<sup>24, 84, 210</sup> Die fehlende Wirksamkeit von Statinen zur Verhinderung der Entwicklung der verkalkten AS zeigt auch die möglichen Unterschiede zwischen der AS und der KHK.<sup>211, 212</sup>

Darüber hinaus ist bekannt, dass HDL die Arterienwand schützt. Denn ein niedriger HDL-Plasmaspiegel wurde eher mit kardiovaskulären Ereignissen in Verbindung gebracht.<sup>213</sup> Es ist jedoch gut beschrieben, dass HDL unter bestimmten Bedingungen schädlich sein und eine pro-atherogene Wirkung haben kann.<sup>24, 214</sup> Aufgrund dessen deutete Audet et al.<sup>22</sup> auf einen möglichen Zusammenhang von HDL mit der Pathobiologie der verkalkten AK hin. In Übereinstimmung mit einer weiteren früheren Studie wurde festgestellt, dass Patienten mit Amyloid in atherosklerotischen Plaques erhöhte Plasmaspiegel von HDL und Apo-A1, die Hauptprotein­komponente von HDL, aufweisen.<sup>99</sup> Audet et al.<sup>22</sup> fand weiter heraus, dass Apo-A1 ein Hauptbestandteil der Amyloid-Substanz ist, welche in der kalzifizierten AK modifiziert wird. Es wurde vermutet, dass das Akute-Phase-Protein Serumamyloid A während einer chronischen, niedriggradigen Entzündung, wie sie bei Atherosklerose und der kalzifizierten AK auftritt, Apo-A1 aus HDL verdrängen kann. Dies kann die Anhäufung von lipidfreiem Apo-A1 erhöhen, welches zur Amyloidbildung neigt.<sup>22, 24</sup> Unsere Ergebnisse hingegen konnten keinen signifikanten Unterschied der HDL-Spiegel der zwei Kohorten feststellen ( $p = 0,846$ ). Die Amyloid-positive Gruppe hatte auch keine zu niedrigen HDL-Spiegel (Median: 49,5; IQA: 43,25 – 62), was die Häufigkeit der KHK ausreichend erklären könnte. Sun et al.<sup>24</sup> hingegen untermauerte die Daten von Audet et al.<sup>22</sup> und zeigte, dass insbesondere die oxidierte HDL-Konzentration bei Patienten mit kalzifizierten



Aortenklappenerkrankungen erhöht und mit dem Schweregrad der AS assoziiert war. Die Assoziation zwischen der oxidierten HDL-Konzentration und der Verkalkung der AK trat außerdem unabhängig vom Vorhandensein einer KHK auf.

#### **4.4. Der positive Amyloidnachweis bei einer AS bessert das Gesamtüberleben signifikant**

Es existieren bereits Studien in der Literatur zum Einfluss des Amyloidproteins im Hinblick auf die Prognose bei Patienten mit vorhandener AS.<sup>89</sup> Der vorherrschende Phänotyp einer AS mit CA ist eine „Low-Flow, low-Gradient“ AS. Diese geht vieler Studien zufolge mit einer höheren Mortalität einher. Demnach würde man erwarten, dass Patienten mit gleichzeitiger CA und AS nach einem Eingriff ein schlechteres Outcome aufweisen.<sup>49, 215</sup> Treibel et al.<sup>210</sup> konnten in ihrer Studie genau diese Hypothese bestätigen. Sie führten eine intraoperative Biopsie und eine CMR bei 146 Patienten durch, die sich einem chirurgischen AKE bei schwerer AS unterzogen. Es gelang ihnen bei 6% der Studienteilnehmer wtATTR-Amyloidablagerungen zu identifizieren. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,3 Jahren starben 50% (n = 3) mit ATTR-CA. Mit einer Hazard Ratio von 9,5 war das Vorhandensein einer CA der stärkste Prädiktor für den Tod nach chirurgischem AKE. Dies deutet daraufhin, dass kardiales abgelagertes Amyloid ein Modifikationsfaktor bei der AS sein könnte.<sup>210</sup> In einer weiteren retrospektiven Studie von Cavalcante et al.<sup>129</sup> konnte gezeigt werden, dass die Kombination von einer AS mit CA als konkurrierende Komorbidität prognostisch wichtig ist. Selbst bei einer Untergruppe älterer AS-Patienten (> 74 Jahre) war das Vorhandensein von einer CA, nach Berücksichtigung der Komorbiditäten, mit einer höheren Gesamtmortalität assoziiert (HR = 2,87; 95% KI 1,02 – 8,05; p = 0,04).

Nitsche et al.<sup>89</sup> stellte hingegen fest, dass sich das Überleben bei AS-CA Patienten nach einer TAVI-Intervention nicht signifikant von der alleinigen AS unterschied (p = 0,36). Weiter scheint den Ergebnissen zufolge die TAVI bei CA-AS von Vorteil zu sein, da sich das 15-Monatsüberleben ebenso zwischen der AS mit und ohne CA nicht signifikant unterschied (p = 0,972).<sup>90</sup> Diese Daten

schlossen allerdings nur TAVI-Patienten ein. Außerdem sind sie durch die geringe Aussagekraft begrenzt, da die Anzahl der Patienten mit CA sehr gering ist und daher die Konfidenzintervalle um die Überlebensschätzung herum sehr groß sind. Wenn man jedoch die nicht-randomisierten Daten gegenüberstellt, die zeigen, dass die TAVI mit einer signifikanten Verbesserung des Überlebens verbunden war, kann es sinnvoll sein, die TAVI zur Behandlung der Symptome der HI und möglicherweise zur Verbesserung des Überlebens bei Patienten mit begleitender CA in Betracht zu ziehen.<sup>158</sup> Scully et al.<sup>157</sup> konnte die Ergebnisse von Cavalcante et al.<sup>129</sup> untermauern. Diese Studie zeigte ebenfalls, dass das Vorhandensein einer AS und einer Amyloid-Pathologie nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden war ( $p = 0,71$ ). Angesichts der Tatsache, dass die AS-Amyloid-Patienten älter waren, eine schlechtere Lebensqualität hatten und deutlich erhöhte Biomarker aufwiesen, ist das Fehlen einer erhöhten Mortalität bemerkenswert, insbesondere im Hinblick auf die erhöhte Mortalität, die bei Patienten mit einer solchen dualen Pathologie nach einem chirurgischen AKE beobachtet wurde.<sup>210</sup> Scully et al.<sup>157</sup> vermutete, dass es einen schützenden Effekt der TAVI bei AS-Amyloid geben könnte - und dass die mechanische Nachlastreduktion die Amyloid-Ablagerung tatsächlich in Richtung Rückbildung ausbalancieren könnte. Darüber hinaus verglichen Sperry et al.<sup>128</sup> in einer anderen retrospektiven Studie die Outcomes von ATTR-CA-Patienten mit und ohne AS. Die Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied in der 2-Jahres-Mortalität zwischen den beiden Gruppen: 37% in der ATTR-CA mit AS-Gruppe und 33% in der isolierten ATTR-CA-Gruppe (Hazard Ratio 1,22; 95% KI: 0,62 – 2,42;  $p = 0,566$ ). Diese Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die Sterblichkeit bei Patienten mit kombinierter Erkrankung durch das Vorhandensein von ATTR-CA getrieben sein kann, da Patienten mit AS mit der gleichen Rate starben wie Patienten ohne AS, obwohl einige von ihnen ein AKE erhalten hatten.

Diese vorbestehenden Beobachtungen in der Literatur decken sich allerdings nicht mit unseren Beobachtungen. Unsere Analyse zeigte, dass es einen signifikanten Unterschied der Gesamtmortalität zwischen der Kohorte mit Amyloidnachweis und der Kohorte ohne Amyloidnachweis gab. Im Vergleich zur

Amyloid-positiven Gruppe ist ein viel schnelleres Absinken der Überlebenskurve bei der Amyloid-negativen Kohorte sichtbar gewesen. Demnach erreichte die Amyloid-negative Gruppe sowohl in den ersten 365 Tagen als auch im gesamten Beobachtungszeitraum signifikant häufiger und schneller den Endpunkt als die Amyloid-positive Gruppe (Abbildungen 10 und 11). Zusammenfassend muss weiter untersucht werden, ob die Amyloidose die Mortalität synergistisch mit der AS beeinflusst oder ob die AS bzw. das Amyloid der primäre Treiber für die schlechte Prognose bei diesen Patienten ist.

Die begrenzte Datenlage und das begrenzte Verständnis für die potenziell komplexe Beziehung zwischen der AS und valvulären Amyloidablagerungen wird hier sehr verdeutlicht. Mit der wachsenden Zahl älterer Patienten könnte das Zusammentreffen dieser beiden Alterungsprozesse - nämlich der kalzifizierten AS und der CA - einen wichtigen Schnittpunkt darstellen, an dem eine sorgfältige umfassende Bewertung und Behandlungsplanung erforderlich ist.

## 5. Zusammenfassung

Sowohl die Aortenklappenstenose als auch die kardiale Amyloidose sind weit verbreitete Erkrankungen bei älteren Patienten. Es wurde festgestellt, dass die Kombination der Aortenklappenstenose und kardialer Amyloidose bei einer signifikanten Anzahl von Patienten auftritt, bei denen ein Aortenklappenersatz geplant ist. Das Alter allein erklärt jedoch nicht vollständig die häufige Überlappung der beiden Pathologien, da die Prävalenz der kardialen Amyloidose bei Personen > 80 Jahre in der Allgemeinbevölkerung mit < 1% beschrieben wurde.<sup>216</sup> Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die der Aortenklappenstenose und der kardialen Amyloidose zugrunde liegen, sind bisher nur unvollständig verstanden. Darüber hinaus konnten Amyloidablagerungen bei der Aortenklappenstenose nicht nur im Myokard, sondern auch in der Aortenklappe gefunden werden, was möglicherweise zur Progression der Aortenklappenstenose beiträgt.<sup>22</sup> Amyloidproteine, die das Myokard betreffen, sind überwiegend von Transthyretin und Immunglobulin-Leichtketten abstammend. Umgekehrt konnten amyloidogene Proteine, die lokalisiert valvulär gefunden wurden, noch nicht genauer identifiziert werden. Daher können Amyloidablagerungen, die einerseits die Aortenklappe und andererseits das Myokard betreffen, als zwei verschiedene Entitäten betrachtet werden. Die diagnostische und prognostische Relevanz der Amyloidablagerung ist jedoch noch nicht ausreichend erforscht. Unsere Hypothese ist, dass die valvuläre Amyloidablagerung eine zentrale Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose spielt. In einer retrospektiven Analyse untersuchten wir an 118 Patienten mit moderater und schwerer Aortenklappenstenose die diagnostische und prognostische Relevanz der valvulären Amyloidablagerung. Alle Patienten erhielten einen chirurgischen Aortenklappenersatz sowie eine klinische Diagnostik mit Einschluss klinischer Risikofaktoren, Komorbiditäten, laborchemischer Analyse und Follow-up. Als Studienendpunkte während des klinischen Aufenthaltes wählten wir die Gesamtmortalität, den Schlaganfall, den Myokardinfarkt und den daraus resultierenden kombinierten Endpunkt. Die Ergebnisse zeigen, dass Amyloidablagerungen bei der Aortenklappenstenose häufig koexistieren. Bei der

histopathologischen Untersuchung der Aortenklappe stellte sich heraus, dass bei insgesamt 66,1% (n = 78) Amyloid nachgewiesen werden konnte. Zudem konnte man bei 91% der Patienten mit valvulären Amyloidablagerungen eine sehr starke Assoziation mit verkalkten Ablagerungen, die größer als 1 mm sind, feststellen. Außerdem korrelierte der positive Amyloidnachweis signifikant mit der koronaren Herzkrankheit ( $p = 0,004$ ). In unserer Analyse gab es keinen signifikanten Unterschied des Outcomes zwischen Amyloid-negativen und Amyloid-positiven Patienten. Für das Überleben war jedoch der positive Amyloidnachweis signifikant.

Diese Arbeit zeigt, dass der Amyloidnachweis zum einen eine klare Relevanz und zum anderen es jedoch viele Unstimmigkeiten und Widersprüche in Bezug auf Pathomechanismen, Einflussfaktoren oder therapeutische Möglichkeiten gibt. Dazu gehört auch die Frage, inwiefern die valvuläre Amyloidose die phänotypische Ausprägung der Aortenklappenstenose verändert und welchen Einfluss sie aufeinander haben. Damit eindeutige Aussagen getroffen werden können, sollten multizentrische Studien mit größeren Patientenkohorten durchgeführt werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. Jul 2003;24(13):1231-43. doi:10.1016/s0195-668x(03)00201-x
2. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. Mar 3 2016;2:16006. doi:10.1038/nrdp.2016.6
3. Baumgartner H, Walther T. ESC CardioMed. *Aortic stenosis*. Oxford University Press; 2018.
4. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. Mar 1 1997;29(3):630-4. doi:10.1016/s0735-1097(96)00563-3
5. Brandt R, Won-Keun K, Hamm C, Dill T. Aortenstenose. In: Arastéh K, Baenkler H, Bieber C, Brandt R, eds. *Duale Reihe Innere Medizin*. 4 ed. Georg Thieme Verlag; 2018:208-213.
6. Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc*. Apr 2018;93(4):488-508. doi:10.1016/j.mayocp.2018.01.020
7. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol*. Feb 1 1993;71(4):322-7. doi:10.1016/0002-9149(93)90799-i
8. Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, Fowler B. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? *Ann Thorac Surg*. Jan 2004;77(1):177-85. doi:10.1016/s0003-4975(03)01249-9
9. Demirbağ R, Sade LE, Aydın M, Bozkurt A, Acartürk E. The Turkish registry of heart valve disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*. Jan 2013;41(1):1-10. doi:10.5543/tkda.2013.71430
10. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. *Eur Heart J*. Mar 2010;31(6):719-27. doi:10.1093/eurheartj/ehp530
11. Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart*. 1997;78(5):472-474. doi:10.1136/hrt.78.5.472
12. Schoen FJ. Cardiac valves and valvular pathology: update on function, disease, repair, and replacement. *Cardiovasc Pathol*. Jul-Aug 2005;14(4):189-94. doi:10.1016/j.carpath.2005.03.005
13. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. Jun 21 2005;111(24):3316-26. doi:10.1161/circulationaha.104.486738
14. Rutkovskiy A, Malashicheva A, Sullivan G, et al. Valve Interstitial Cells: The Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve Calcification. *J Am Heart Assoc*. Sep 14 2017;6(9)doi:10.1161/jaha.117.006339
15. Latif N, Sarathchandra P, Chester AH, Yacoub MH. Expression of smooth muscle cell markers and co-activators in calcified aortic valves. *Eur Heart J*. Jun 1 2015;36(21):1335-45. doi:10.1093/eurheartj/ehf547

16. Mohler ER, 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. Mar 20 2001;103(11):1522-8. doi:10.1161/01.cir.103.11.1522
17. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. Oct 22 2002;106(17):2224-30. doi:10.1161/01.cir.0000035655.45453.d2
18. Rajamannan NM. Low-density lipoprotein and aortic stenosis. *Heart*. Sep 2008;94(9):1111-2. doi:10.1136/hrt.2007.130971
19. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. Aug 1994;90(2):844-53. doi:10.1161/01.cir.90.2.844
20. Vieceli Dalla Sega F, Aquila G, Fortini F, et al. Context-dependent function of ROS in the vascular endothelium: The role of the Notch pathway and shear stress. *BioFactors*. 2017;43(4):475-485. doi:https://doi.org/10.1002/biof.1359
21. Jian B, Jones PL, Li Q, Mohler ER, 3rd, Schoen FJ, Levy RJ. Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis. *Am J Pathol*. 2001;159(1):321-327. doi:10.1016/S0002-9440(10)61698-7
22. Audet A, Côté N, Couture C, et al. Amyloid substance within stenotic aortic valves promotes mineralization. *Histopathology*. Oct 2012;61(4):610-9. doi:10.1111/j.1365-2559.2012.04265.x
23. Yao S, Tian H, Zhao L, et al. Oxidized high density lipoprotein induces macrophage apoptosis via toll-like receptor 4-dependent CHOP pathway. *Journal of lipid research*. 2017;58(1):164-177. doi:10.1194/jlr.M071142
24. Sun JT, Chen YY, Mao JY, et al. Oxidized HDL, as a Novel Biomarker for Calcific Aortic Valve Disease, Promotes the Calcification of Aortic Valve Interstitial Cells. *J Cardiovasc Transl Res*. Dec 2019;12(6):560-568. doi:10.1007/s12265-019-09903-3
25. Zheng KH, Tzolos E, Dweck MR. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiol Clin*. Feb 2020;38(1):1-12. doi:10.1016/j.ccl.2019.09.010
26. Bouchareb R, Boulanger MC, Tastet L, et al. Activated platelets promote an osteogenic programme and the progression of calcific aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. May 1 2019;40(17):1362-1373. doi:10.1093/eurheartj/ehy696
27. Nsaibia MJ, Boulanger MC, Bouchareb R, et al. OxLDL-derived lysophosphatidic acid promotes the progression of aortic valve stenosis through a LPAR1-RhoA-NF-κB pathway. *Cardiovasc Res*. Sep 1 2017;113(11):1351-1363. doi:10.1093/cvr/cvx089
28. Boström K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1800-1809. doi:10.1172/JCI116391
29. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol*. Mar-Apr 2005;14(2):80-7. doi:10.1016/j.carpath.2005.01.002
30. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *J Am Coll Cardiol*. Aug 4 2015;66(5):561-77. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.066

31. Silbernagel S. Aortenstenose. In: Silbernagel S, Lang F, eds. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 5 ed. Georg Thieme Verlag; 2017:212-213.
32. Flachskampf FA, Daniel WG. Aortenstenose. *Der Internist*. 2004/11/01 2004;45(11):1281-1292. doi:10.1007/s00108-004-1285-5
33. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Mar 1 2017;18(3):254-275. doi:10.1093/ehjci/jew335
34. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. May-Jun 2014;56(6):565-71. doi:10.1016/j.pcad.2014.02.006
35. Strauer BE. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol*. Oct 22 1979;44(5):999-1006. doi:10.1016/0002-9149(79)90235-2
36. Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res*. Jul 5 2013;113(2):223-37. doi:10.1161/circresaha.111.300084
37. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. Mar 14 2009;373(9667):956-66. doi:10.1016/s0140-6736(09)60211-7
38. Pujari SH, Agasthi P. Aortic Stenosis. *StatPearls*. 2021.
39. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. Apr 1988;9 Suppl E:57-64. doi:10.1093/eurheartj/9.suppl\_e.57
40. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. Jun 21 2005;111(24):3290-5. doi:10.1161/circulationaha.104.495903
41. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. May 6 1997;95(9):2262-70. doi:10.1161/01.cir.95.9.2262
42. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. Aug 31 2000;343(9):611-7. doi:10.1056/nejm200008313430903
43. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. Apr 1990;15(5):1012-7. doi:10.1016/0735-1097(90)90234-g
44. Herold G. *Innere Medizin 2019*. De Gruyter; 2019:175-178.
45. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation*. Jun 1985;71(6):1162-9. doi:10.1161/01.cir.71.6.1162
46. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J*. Sep 2011;32(17):2189-214. doi:10.1093/eurheartj/ehr259
47. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. Sep 21 2017;38(36):2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391



48. Mehrotra P, Jansen K, Flynn AW, et al. Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis. *Eur Heart J*. Jul 2013;34(25):1906-14. doi:10.1093/eurheartj/eh094
49. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, Malouf JF, Scott CG, Pellikka PA. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation*. Oct 15 2013;128(16):1781-9. doi:10.1161/circulationaha.113.003695
50. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol*. Jan 15 1995;75(2):191-4. doi:10.1016/s0002-9149(00)80078-8
51. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. Jun 10 2014;129(23):2440-92. doi:10.1161/cir.0000000000000029
52. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. Dec 8 2009;54(24):2251-60. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.046
53. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation*. Aug 30 2005;112(9 Suppl):I377-82. doi:10.1161/circulationaha.104.523274
54. Goubtaire C, Melissopoulou M, Lobo D, et al. Prognostic Value of Exercise-Stress Echocardiography in Asymptomatic Patients With Aortic Valve Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. Jun 2018;11(6):787-795. doi:10.1016/j.jcmg.2017.03.020
55. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*. May 18 2004;109(19):2302-8. doi:10.1161/01.Cir.0000126825.50903.18
56. Iwahashi N, Nakatani S, Umemura S, Kimura K, Kitakaze M. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide in the assessment of disease severity and prediction of outcome after aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. Sep 2011;24(9):984-91. doi:10.1016/j.echo.2011.03.012
57. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. May 20 2014;63(19):2016-25. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.581
58. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*. Aug 21 2014;371(8):744-56. doi:10.1056/NEJMra1313875
59. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. Oct 21 2010;363(17):1597-607. doi:10.1056/NEJMoa1008232

60. Tissot CM, Attias D, Himbert D, et al. Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention*. May 2011;7(1):49-56. doi:10.4244/eijv7i1a11
61. Kapadia S, Stewart WJ, Anderson WN, et al. Outcomes of inoperable symptomatic aortic stenosis patients not undergoing aortic valve replacement: insight into the impact of balloon aortic valvuloplasty from the PARTNER trial *JACC Cardiovasc Interv*. Feb 2015;8(2):324-333. doi:10.1016/j.jcin.2014.08.015
62. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation*. Feb 1994;89(2):642-50. doi:10.1161/01.cir.89.2.642
63. Zahn R, Gerckens U, Grube E, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J*. Jan 2011;32(2):198-204. doi:10.1093/eurheartj/ehq339
64. Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. May 26 2015;65(20):2184-94. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.014
65. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-e1195. doi:10.1161/CIR.0000000000000503
66. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. May 19 2009;53(20):1865-73. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.026
67. Jander N, Minners J, Holme I, et al. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. Mar 1 2011;123(8):887-95. doi:10.1161/circulationaha.110.983510
68. Monin JL, Quéré JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. Jul 22 2003;108(3):319-24. doi:10.1161/01.Cir.0000079171.43055.46
69. Fougères E, Tribouilloy C, Monchi M, et al. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. *Eur Heart J*. Oct 2012;33(19):2426-33. doi:10.1093/eurheartj/ehs176
70. Levy F, Laurent M, Monin JL, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. Apr 15 2008;51(15):1466-72. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.067
71. Tsampasian V, Grafton-Clarke C, Gracia Ramos AE, et al. Management of asymptomatic severe aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. May 2022;9(1)doi:10.1136/openhrt-2022-001982
72. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology

- (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395
73. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. Sep 2014;46(3):400-8; discussion 408. doi:10.1093/ejcts/ezu033
74. Barili F, Pacini D, Capo A, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J*. Jan 2013;34(1):22-9. doi:10.1093/eurheartj/ehs342
75. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Jan 2008;135(1):180-7. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.09.011
76. Rogers T, Koifman E, Patel N, et al. Society of Thoracic Surgeons Score Variance Results in Risk Reclassification of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiol*. Apr 1 2017;2(4):455-456. doi:10.1001/jamacardio.2016.4132
77. Holmes DR, Jr., Rich JB, Zoghbi WA, Mack MJ. The heart team of cardiovascular care. *J Am Coll Cardiol*. Mar 5 2013;61(9):903-7. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.1034
78. Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematologica*. 2019;141(2):93-106. doi:10.1159/000495455
79. Dungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart*. 2012;98(21):1546-1554. doi:10.1136/heartjnl-2012-301924
80. Kristen AV. Amyloid cardiomyopathy. *Herz*. May 2020;45(3):267-271. Kardiale Manifestation bei Amyloidosen. doi:10.1007/s00059-020-04904-4
81. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. Nov 26 2019;74(21):2638-2651. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.056
82. Peskó G, Jenei Z, Varga G, et al. Coexistence of aortic valve stenosis and cardiac amyloidosis: echocardiographic and clinical significance. *Cardiovasc Ultrasound*. Dec 26 2019;17(1):32. doi:10.1186/s12947-019-0182-y
83. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *Journal of the American College of Cardiology*. 2016/07/12/2016;68(2):161-172. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.596
84. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. Oct 7 2017;38(38):2879-2887. doi:10.1093/eurheartj/ehx350
85. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, et al. Native T1 and Extracellular Volume in Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. May 2019;12(5):810-819. doi:10.1016/j.jcmg.2018.02.006
86. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. Oct 7 2015;36(38):2585-94. doi:10.1093/eurheartj/ehv338

87. Ternacle J, Bodez D, Guellich A, et al. Causes and Consequences of Longitudinal LV Dysfunction Assessed by 2D Strain Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016/02/01/ 2016;9(2):126-138. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.05.014
88. Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis: where are we today? *J Intern Med*. Aug 2015;278(2):126-44. doi:10.1111/joim.12383
89. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, et al. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. Jan 19 2021;77(2):128-139. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.006
90. Nitsche C, Aschauer S, Kammerlander AA, et al. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail*. Oct 2020;22(10):1852-1862. doi:10.1002/ejhf.1756
91. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, et al. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(8):e005066. doi:doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005066
92. Falk E, Ladefoged C, Christensen HE. Amyloid deposits in calcified aortic valves. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. Jan 1981;89(1):23-6. doi:10.1111/j.1699-0463.1981.tb00182.x
93. Goffin Y. Microscopic amyloid deposits in the heart valves: a common local complication of chronic damage and scarring. *J Clin Pathol*. Mar 1980;33(3):262-8. doi:10.1136/jcp.33.3.262
94. Cooper JH. Localized dystrophic amyloidosis of heart valves. *Hum Pathol*. Jul 1983;14(7):649-53. doi:10.1016/s0046-8177(83)80208-1
95. Heuschkel MA, Skenteris NT, Hutcheson JD, et al. Integrative Multi-Omics Analysis in Calcific Aortic Valve Disease Reveals a Link to the Formation of Amyloid-Like Deposits. *Cells*. Sep 24 2020;9(10)doi:10.3390/cells9102164
96. Goffin YA, Rickaert F. Histotopographic evidence that amyloid deposits in sclerocalcific heart valves and other chronic lesions of the cardiovascular system are related to old thrombotic material. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1986;409(1):61-77. doi:10.1007/bf00705407
97. Kristen AV, Schnabel PA, Winter B, et al. High prevalence of amyloid in 150 surgically removed heart valves—a comparison of histological and clinical data reveals a correlation to atheroinflammatory conditions. *Cardiovascular Pathology*. 2010/07/01/ 2010;19(4):228-235. doi:https://doi.org/10.1016/j.carpath.2009.04.005
98. Nelson TJ, Alkon DL. Protection against beta-amyloid-induced apoptosis by peptides interacting with beta-amyloid. *J Biol Chem*. Oct 26 2007;282(43):31238-49. doi:10.1074/jbc.M705558200
99. Mucchiano GI, Jonasson L, Häggqvist B, Einarsson E, Westermark P. Apolipoprotein A-I-derived amyloid in atherosclerosis. Its association with plasma levels of apolipoprotein A-I and cholesterol. *Am J Clin Pathol*. Feb 2001;115(2):298-303. doi:10.1309/pje6-x9e5-lx6k-nely
100. Liz MA, Gomes CM, Saraiva MJ, Sousa MM. ApoA-I cleaved by transthyretin has reduced ability to promote cholesterol efflux and increased amyloidogenicity. *J Lipid Res*. Nov 2007;48(11):2385-95. doi:10.1194/jlr.M700158-JLR200

101. Tublin JM, Adelstein JM, Del Monte F, Combs CK, Wold LE. Getting to the Heart of Alzheimer Disease. *Circ Res.* Jan 4 2019;124(1):142-149. doi:10.1161/circresaha.118.313563
102. Troncone L, Luciani M, Coggins M, et al. A $\beta$  Amyloid Pathology Affects the Hearts of Patients With Alzheimer's Disease: Mind the Heart. *J Am Coll Cardiol.* Dec 6 2016;68(22):2395-2407. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.073
103. Novaro GM, Sachar R, Pearce GL, Sprecher DL, Griffin BP. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation.* Oct 14 2003;108(15):1804-8. doi:10.1161/01.Cir.0000097560.96431.3e
104. Wolters FJ, Bos D, Vernooij MW, et al. Aortic Valve Calcification and the Risk of dementia: A Population-Based Study. *J Alzheimers Dis.* 2017;55(3):893-897. doi:10.3233/jad-160871
105. Zamolodchikov D, Renné T, Strickland S. The Alzheimer's disease peptide  $\beta$ -amyloid promotes thrombin generation through activation of coagulation factor XII. *J Thromb Haemost.* May 2016;14(5):995-1007. doi:10.1111/jth.13209
106. Hur WS, Mazinani N, Lu XJD, et al. Coagulation factor XIIIa cross-links amyloid  $\beta$  into dimers and oligomers and to blood proteins. *Journal of Biological Chemistry.* 2019;294(2):390-396. doi:10.1074/jbc.RA118.005352
107. Strickland S. Blood will out: vascular contributions to Alzheimer's disease. *J Clin Invest.* 02/01/ 2018;128(2):556-563. doi:10.1172/JCI97509
108. Cortes-Canteli M, Iadecola C. Alzheimer's Disease and Vascular Aging: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020/03/03/ 2020;75(8):942-951. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.062
109. Evin G, Li QX. Platelets and Alzheimer's disease: Potential of APP as a biomarker. *World J Psychiatry.* Dec 22 2012;2(6):102-13. doi:10.5498/wjp.v2.i6.102
110. Van De Parre TJ, Guns PJ, Fransen P, et al. Attenuated atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice lacking amyloid precursor protein. *Atherosclerosis.* May 2011;216(1):54-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.032
111. De Meyer GR, De Cleen DM, Cooper S, et al. Platelet phagocytosis and processing of beta-amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis. *Circ Res.* Jun 14 2002;90(11):1197-204. doi:10.1161/01.res.0000020017.84398.61
112. Tibolla G, Norata GD, Meda C, et al. Increased atherosclerosis and vascular inflammation in APP transgenic mice with apolipoprotein E deficiency. *Atherosclerosis.* May 2010;210(1):78-87. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.040
113. Kong GK, Adams JJ, Harris HH, et al. Structural studies of the Alzheimer's amyloid precursor protein copper-binding domain reveal how it binds copper ions. *J Mol Biol.* Mar 16 2007;367(1):148-61. doi:10.1016/j.jmb.2006.12.041
114. Cappelli F, Perfetto F, Martone R, Di Mario C. Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing TAVR: Why We Need to Think About It. *Cardiovasc Revasc Med.* Jan 2021;22:109-114. doi:10.1016/j.carrev.2020.06.005
115. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clinical Research in Cardiology.* 2021/01/18 2021;doi:10.1007/s00392-020-01799-3

116. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* Apr 2014;2(2):113-22. doi:10.1016/j.jchf.2013.11.004
117. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nature Reviews Cardiology.* 2015/02/01 2015;12(2):91-102. doi:10.1038/nrcardio.2014.165
118. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018/10/23/ 2018;72(17):2040-2050. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.092
119. Fosbøl EL, Rørth R, Leicht BP, et al. Association of Carpal Tunnel Syndrome With Amyloidosis, Heart Failure, and Adverse Cardiovascular Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019/07/09/ 2019;74(1):15-23. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.054
120. Papoutsidakis N, Miller EJ, Rodonski A, Jacoby D. Time Course of Common Clinical Manifestations in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Delay From Symptom Onset to Diagnosis. *J Card Fail.* Feb 2018;24(2):131-133. doi:10.1016/j.cardfail.2017.12.005
121. Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, et al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Modern Pathology.* 2015/02/01 2015;28(2):201-207. doi:10.1038/modpathol.2014.102
122. Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Jama.* Sep 12 2017;318(10):962-963. doi:10.1001/jama.2017.9236
123. Béquignon E, Guellich A, Bartier S, et al. How your ears can tell what is hidden in your heart: wild-type transthyretin amyloidosis as potential cause of sensorineural hearing loss in elderly-AmyloDEAFNESS pilot study. *Amyloid.* 2017/04/03 2017;24(2):96-100. doi:10.1080/13506129.2017.1330744
124. Scully PR, Patel KP, Saberwal B, et al. Identifying Cardiac Amyloid in Aortic Stenosis: ECV Quantification by CT in TAVR Patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* Oct 2020;13(10):2177-2189. doi:10.1016/j.jcmg.2020.05.029
125. Balciunaite G, Rimkus A, Zurauskas E, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in aortic stenosis: Prevalence, diagnostic challenges, and clinical implications. *Hellenic J Cardiol.* Mar-Apr 2020;61(2):92-98. doi:10.1016/j.hjc.2019.10.004
126. Cappelli F, Vignini E, Martone R, et al. Baseline ECG Features and Arrhythmic Profile in Transthyretin Versus Light Chain Cardiac Amyloidosis. *Circulation: Heart Failure.* 2020;13(3):e006619. doi:doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006619
127. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *European Heart Journal.* 2017;38(24):1895-1904. doi:10.1093/eurheartj/ehx043
128. Sperry BW, Jones BM, Vranian MN, Hanna M, Jaber WA. Recognizing Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Patients With Aortic Stenosis: Impact on Prognosis. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2016/07/01/ 2016;9(7):904-906. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.10.023

129. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, et al. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. Dec 7 2017;19(1):98. doi:10.1186/s12968-017-0415-x
130. Galat A, Guellich A, Bodez D, et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *European Heart Journal*. 2016;37(47):3525-3531. doi:10.1093/eurheartj/ehw033
131. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. Nov 20 2007;116(21):2420-6. doi:10.1161/circulationaha.107.697763
132. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation*. May 20 2003;107(19):2446-52. doi:10.1161/01.Cir.0000068313.67758.4f
133. Lindqvist P, Olofsson BO, Backman C, Suhr O, Waldenström A. Pulsed tissue Doppler and strain imaging discloses early signs of infiltrative cardiac disease: A study on patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *European Journal of Echocardiography*. 2006;7(1):22-30. doi:10.1016/j.euje.2005.03.004
134. Porciani MC, Lilli A, Perfetto F, et al. Tissue Doppler and strain imaging: a new tool for early detection of cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2009/01/01 2009;16(2):63-70. doi:10.1080/13506120902879681
135. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. Oct 2012;98(19):1442-8. doi:10.1136/heartjnl-2012-302353
136. Pagourelis ED, Mirea O, Duchenne J, et al. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circ Cardiovasc Imaging*. Mar 2017;10(3):e005588. doi:10.1161/circimaging.116.005588
137. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banypersad SM, et al. Noncontrast T1 Mapping for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013/04/01/ 2013;6(4):488-497. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.013
138. Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, et al. Differential Myocyte Responses in Patients with Cardiac Transthyretin Amyloidosis and Light-Chain Amyloidosis: A Cardiac MR Imaging Study. *Radiology*. 2015;277(2):388-397. doi:10.1148/radiol.2015141744
139. Dzungu JN, Valencia O, Pinney JH, et al. CMR-Based Differentiation of AL and ATTR Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014/02/01/ 2014;7(2):133-142. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.015
140. Syed IS, Glockner JF, Feng D, et al. Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010/02/01/ 2010;3(2):155-164. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.09.023
141. Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, et al. Native T1 Mapping in Transthyretin Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014/02/01/ 2014;7(2):157-165. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.10.008
142. Banypersad SM, Sado DM, Flett AS, et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast

- cardiovascular magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging*. Jan 1 2013;6(1):34-9. doi:10.1161/circimaging.112.978627
143. Martinez-Naharro A, Abdel-Gadir A, Treibel TA, et al. CMR-Verified Regression of Cardiac AL Amyloid After Chemotherapy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018/01/01/ 2018;11(1):152-154. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.02.012
144. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. Jun 14 2016;133(24):2404-12. doi:10.1161/circulationaha.116.021612
145. Glaudemans AWJM, van Rheenen RWJ, van den Berg MP, et al. Bone scintigraphy with 99mtechnetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2014/03/01 2014;21(1):35-44. doi:10.3109/13506129.2013.871250
146. Nitsche C, Mascherbauer J. Double trouble: severe aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *Wien Klin Wochenschr*. Dec 2020;132(23-24):705-707. doi:10.1007/s00508-020-01787-7
147. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al. Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? *Amyloid*. 2018/04/03 2018;25(2):86-92. doi:10.1080/13506129.2018.1449744
148. John RM, Stern DL. Use of Implantable Electronic Devices in Patients With Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol*. Mar 2020;36(3):408-415. doi:10.1016/j.cjca.2019.12.002
149. Hamon D, Algalarrondo V, Gandjbakhch E, et al. Outcome and incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with cardiac amyloidosis. *International Journal of Cardiology*. 2016/11/01/ 2016;222:562-568. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.254
150. Schönland SO, Dreger P, de Witte T, Hegenbart U. Current status of hematopoietic cell transplantation in the treatment of systemic amyloid light-chain amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*. Jul 2012;47(7):895-905. doi:10.1038/bmt.2011.152
151. Kristen AV, Kreusser MM, Blum P, et al. Improved outcomes after heart transplantation for cardiac amyloidosis in the modern era. *J Heart Lung Transplant*. May 2018;37(5):611-618. doi:10.1016/j.healun.2017.11.015
152. Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: Impact on Swedish patients' survival. *Liver Transplantation*. 2009;15(10):1229-1235. doi:https://doi.org/10.1002/lt.21817
153. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. Sep 13 2018;379(11):1007-1016. doi:10.1056/NEJMoa1805689
154. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. Jan 22 2019;139(4):431-443. doi:10.1161/circulationaha.118.035831
155. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. Jul 5 2018;379(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1716153



156. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. Jul 5 2018;379(1):22-31. doi:10.1056/NEJMoa1716793
157. Scully PR, Patel KP, Treibel TA, et al. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. Aug 1 2020;41(29):2759-2767. doi:10.1093/eurheartj/ehaa170
158. Chacko L, Martone R, Bandera F, et al. Echocardiographic phenotype and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. Apr 7 2020;41(14):1439-1447. doi:10.1093/eurheartj/ehz905
159. Monticelli FC, Kunz SN, Keller T, Bleiziffer S. Cardiac Amyloidosis as a Potential Risk Factor for Transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of Cardiac Surgery*. 2014;29(5):623-624. doi:https://doi.org/10.1111/jocs.12305
160. Moreno R, Dobarro D, Sá ELd, et al. Cause of Complete Atrioventricular Block After Percutaneous Aortic Valve Implantation. *Circulation*. 2009;120(5):e29-e30. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849281
161. Java AP, Greason KL, Dispenzieri A, et al. Aortic valve replacement in patients with amyloidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Jul 2018;156(1):98-103. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.12.048
162. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *Qjm*. Feb 1998;91(2):141-57. doi:10.1093/qjmed/91.2.141
163. Xin Y, Hu W, Chen X, Hu J, Sun Y, Zhao Y. Prognostic impact of light-chain and transthyretin-related categories in cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2019/11/01/2019;60(6):375-383. doi:https://doi.org/10.1016/j.hjc.2019.01.015
164. Kyle RA, Spittell PC, Gertz MA, et al. The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. *Am J Med*. Oct 1996;101(4):395-400. doi:10.1016/s0002-9343(96)00229-x
165. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016/09/06/2016;68(10):1014-1020. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033
166. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. Feb 2010;137(2):263-72. doi:10.1378/chest.09-1584
167. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. Nov 2010;138(5):1093-100. doi:10.1378/chest.10-0134
168. Chalmers J, Pullan M, Fabri B, et al. Validation of EuroSCORE II in a modern cohort of patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. Apr 2013;43(4):688-94. doi:10.1093/ejcts/ezs406
169. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. Jul 1999;16(1):9-13. doi:10.1016/s1010-7940(99)00134-7

170. Gogbashian A, Sedrakyan A, Treasure T. EuroSCORE: a systematic review of international performance. *Eur J Cardiothorac Surg*. May 2004;25(5):695-700. doi:10.1016/j.ejcts.2004.02.022
171. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
172. Ambler G, Omar RZ, Royston P, Kinsman R, Keogh BE, Taylor KM. Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery. *Circulation*. Jul 12 2005;112(2):224-31. doi:10.1161/circulationaha.104.515049
173. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. May 12 1998;97(18):1837-47. doi:10.1161/01.cir.97.18.1837
174. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*. Jan 1991;121(1 Pt 2):293-8. doi:10.1016/0002-8703(91)90861-b
175. Fischer AH, Jacobson KA, Rose J, Zeller R. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. *CSH Protoc*. May 1 2008;2008:pdb.prot4986. doi:10.1101/pdb.prot4986
176. Movat HZ. Demonstration of all connective tissue elements in a single section; pentachrome stains. *AMA Arch Pathol*. Sep 1955;60(3):289-95.
177. Elghetany MT, Saleem A. Methods for staining amyloid in tissues: a review. *Stain Technol*. Jul 1988;63(4):201-12. doi:10.3109/10520298809107185
178. Guesdon JL, Ternynck T, Avrameas S. The use of avidin-biotin interaction in immunoenzymatic techniques. *J Histochem Cytochem*. Aug 1979;27(8):1131-9. doi:10.1177/27.8.90074
179. Siqueira-Filho AG, Cunha CL, Tajik AJ, Seward JB, Schattenberg TT, Giuliani ER. M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation*. Jan 1981;63(1):188-96. doi:10.1161/01.cir.63.1.188
180. Cacoub P, Axler O, De Zuttere D, et al. Amyloidosis and cardiac involvement. *Ann Med Interne (Paris)*. Dec 2000;151(8):611-7.
181. Ladefoged C, Rohr N. Amyloid deposits in aortic and mitral valves. A clinicopathological investigation of material from 100 consecutive heart valve operations. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1984;404(3):301-12. doi:10.1007/bf00694895
182. Groves PH, Douglas-Jones AG, Hall RJ. Amyloid, thrombosis, and acute myocardial infarction in association with a bicuspid aortic valve. *Br Heart J*. 1993;70(6):560-562. doi:10.1136/hrt.70.6.560
183. Iqbal S, Reehana S, Lawrence D. Unique type of isolated cardiac valvular amyloidosis. *J Cardiothorac Surg*. Oct 25 2006;1:38. doi:10.1186/1749-8090-1-38
184. Gupta R, Zaid S, Sayed A, et al. Atezolizumab Induced Myocarditis on a Background of Cardiac Amyloidosis. *Am J Ther*. Nov/Dec 2019;26(6):e795-e797. doi:10.1097/mjt.0000000000000968
185. Lim HE, Pak HN, Kim YH. Acute myocarditis associated with cardiac amyloidosis manifesting as transient complete atrioventricular block and slow ventricular tachycardia. *Int J Cardiol*. May 24 2006;109(3):395-7. doi:10.1016/j.ijcard.2005.05.043

186. Iwata T, Nakamura H, Nagasawa T, et al. Amyloid deposits in heart valves. *Acta Pathol Jpn*. Jan 1982;32(1):23-9. doi:10.1111/j.1440-1827.1982.tb02024.x
187. Yokota T, Okabayashi H, Ishihara T, et al. Immunohistochemical and pathological characteristics of dystrophic amyloid in surgically excised cardiac valves. *Pathol Int*. Mar 1994;44(3):182-5.
188. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. Aug 7 2003;349(6):583-96. doi:10.1056/NEJMra023144
189. Röcken C, Tautenhahn J, Bühling F, et al. Prevalence and pathology of amyloid in atherosclerotic arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Mar 2006;26(3):676-7. doi:10.1161/01.ATV.0000201930.10103.be
190. Helske S, Kupari M, Lindstedt KA, Kovanen PT. Aortic valve stenosis: an active atheroinflammatory process. *Curr Opin Lipidol*. Oct 2007;18(5):483-91. doi:10.1097/MOL.0b013e3282a66099
191. Smith TJ, Kyle RA, Lie JT. Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. Aug 1984;59(8):547-55. doi:10.1016/s0025-6196(12)61493-1
192. Wright JR, Calkins E. Clinical-pathologic differentiation of common amyloid syndromes. *Medicine (Baltimore)*. Nov 1981;60(6):429-48. doi:10.1097/00005792-198111000-00004
193. Xu B, Godoy Rivas C, Rodriguez ER, et al. Unrecognized Cardiac Amyloidosis at the Time of Mitral Valve Surgery: Incidence and Outcomes. *Cardiology*. 2019;142(4):253-258. doi:10.1159/000499933
194. Wirrig EE, Gomez MV, Hinton RB, Yutzey KE. COX2 inhibition reduces aortic valve calcification in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Apr 2015;35(4):938-47. doi:10.1161/atvbaha.114.305159
195. Bowler MA, Raddatz MA, Johnson CL, Lindman BR, Merryman WD. Celecoxib Is Associated With Dystrophic Calcification and Aortic Valve Stenosis. *JACC Basic Transl Sci*. Apr 2019;4(2):135-143. doi:10.1016/j.jacbts.2018.12.003
196. Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Cimaglia P, et al. COX-2 Is Downregulated in Human Stenotic Aortic Valves and Its Inhibition Promotes Dystrophic Calcification. *Int J Mol Sci*. Nov 24 2020;21(23)doi:10.3390/ijms21238917
197. Varshney R, Murphy B, Woolington S, et al. Inactivation of platelet-derived TGF- $\beta$ 1 attenuates aortic stenosis progression in a robust murine model. *Blood Adv*. 2019;3(5):777-788. doi:10.1182/bloodadvances.2018025817
198. Wettlaufer SH, Scott JP, McEachin RC, Peters-Golden M, Huang SK. Reversal of the Transcriptome by Prostaglandin E2 during Myofibroblast Dedifferentiation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. Jan 2016;54(1):114-27. doi:10.1165/rcmb.2014-0468OC
199. Vaidya KA, Donnelly MP, Gee TW, Ibrahim Aibo MA, Byers S, Butcher JT. Induction of aortic valve calcification by celecoxib and its COX-2 independent derivatives is glucocorticoid-dependent. *Cardiovasc Pathol*. May-Jun 2020;46:107194. doi:10.1016/j.carpath.2019.107194
200. Lewis GD, Campbell WB, Johnson AR. Inhibition of prostaglandin synthesis by glucocorticoids in human endothelial cells. *Endocrinology*. Jul 1986;119(1):62-9. doi:10.1210/endo-119-1-62
201. Delaney JA, Lehmann N, Jöckel KH, et al. Associations between aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs and aortic valve or coronary artery calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Heinz

- Nixdorf Recall Study. *Atherosclerosis*. Aug 2013;229(2):310-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.002
202. Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. Mar 17 2009;150(6):405-10. doi:10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00009
203. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Circulation*. 2007;115(12):1634-1642. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424
204. Stein B, Fuster V, Israel DH, et al. Platelet inhibitor agents in cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. Oct 1989;14(4):813-36. doi:10.1016/0735-1097(89)90453-1
205. Breyne J, Juthier F, Corseaux D, et al. Atherosclerotic-like process in aortic stenosis: activation of the tissue factor-thrombin pathway and potential role through osteopontin alteration. *Atherosclerosis*. Dec 2010;213(2):369-76. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.047
206. Kapusta P, Wypasek E, Natorska J, et al. Factor XIII expression within aortic valves and its plasma activity in patients with aortic stenosis: association with severity of disease. *Thromb Haemost*. Dec 2012;108(6):1172-9. doi:10.1160/th12-07-0455
207. Natorska J, Marek G, Hlawaty M, Sadowski J, Tracz W, Undas A. Fibrin presence within aortic valves in patients with aortic stenosis: association with in vivo thrombin generation and fibrin clot properties. *Thromb Haemost*. Feb 2011;105(2):254-60. doi:10.1160/th10-09-0612
208. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. Jul 15 1999;341(3):142-7. doi:10.1056/nejm199907153410302
209. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. Jan 14 1999;340(2):115-26. doi:10.1056/nejm199901143400207
210. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, et al. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. Aug 2016;9(8)doi:10.1161/circimaging.116.005066
211. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. Sep 25 2008;359(13):1343-56. doi:10.1056/NEJMoa0804602
212. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. Jan 19 2010;121(2):306-14. doi:10.1161/circulationaha.109.900027
213. Mathieu P, Lemieux I, Després JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther*. Apr 2010;87(4):407-16. doi:10.1038/clpt.2009.311
214. Mathieu P, Pibarot P, Larose E, Poirier P, Marette A, Després JP. Visceral obesity and the heart. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(5):821-36. doi:10.1016/j.biocel.2007.12.001

215. Dayan V, Vignolo G, Magne J, Clavel MA, Mohty D, Pibarot P. Outcome and Impact of Aortic Valve Replacement in Patients With Preserved LVEF and Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. Dec 15 2015;66(23):2594-2603. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.076
216. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging*. May 2014;7(5):531-2. doi:10.1016/j.jcmg.2014.03.004

## **7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik Tübingen unter der Betreuung von PD Dr. med. Karin Müller und Dr. med. Livia Baas durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. med. Karin Müller. Die Erhebung der klinischen Parameter, die Durchführung der Echokardiographien und der Koronarangiographien erfolgte durch die Abteilung Innere Medizin III (Kardiologie und Angiologie) der Universitätsklinik Tübingen und der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie des Robert-Bosch-Krankenhauses. Die immunhistochemischen Färbungen der Aortenklappen wurden von Bo Li durchgeführt. Die immunhistochemische Auswertung erfolgte ebenfalls durch Bo Li zusammen mit PD Dr. Karin Müller.

Mein Beitrag zu der wissenschaftlichen Arbeit lag in der Erarbeitung und Zusammenfassung der klinischen Parameter. Ich habe hierbei die notwendigen klinischen und laborchemischen Parameter aller 772 Patienten aus bestehenden Datenbanken erhoben und selbstständig in einer Excel-Tabelle zusammengetragen. Die immunhistochemische Auswertung der 118 Patienten habe ich ebenfalls in der Excel-Tabelle zusammengefasst. Anschließend habe ich die Daten in eine auswertbare Form gebracht und die Formatierung dahingehend optimiert, dass die Daten in eine SPSS-Tabelle übertragen werden konnten. Dies wurde von mir durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte zusammen mit PD Dr. med. Karin Müller. Die graphische Abbildung zur Pathologie der Aortenklappenstenose wurde von mir mithilfe von Biorender.com hergestellt. Die Literaturrecherche zu dieser wissenschaftlichen Arbeit habe ich selbstständig durchgeführt. Ich versichere das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben. Das Korrekturlesen und die Validierung der Inhalte der Dissertation erfolgte durch Dr. med. Livia Baas und PD Dr. med. Karin Müller.

Tübingen, den 24.01.2022

## **Danksagung**

Ein herzlicher Dank geht an meine Doktormutter Frau PD Dr. med. Karin Müller für die hervorragende Betreuung und ihr Interesse mir eine wissenschaftliche Arbeitsweise zu vermitteln. Ihr Engagement und ihre Unterstützung in allen Phasen der Entstehung dieser Arbeit machten das Erstellen der Dissertation um ein Vielfaches leichter.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. med. Livia Baas bedanken, die stets ein offenes Ohr und zielorientierte Lösungsvorschläge für mich hatte.

Ein weiterer Dank gilt Frau Dr. med. Nora Göbel, die sich in der Herz- und Gefäßchirurgie des Robert-Bosch-Krankenhauses um die Patientenrekrutierung kümmerte.

Außerdem danke ich Carolina Langnau und Bo Li für die verlässliche Zusammenarbeit.

Ein großer Dank geht an meine Eltern, die mir überhaupt das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben und mich während der gesamten Zeit und allen dazugehörigen Lebensentscheidungen über alle Maße unterstützt, ermutigt und gestärkt haben.

Zuletzt gilt ein besonderer Dank meinem Freund Albrecht Bartz-Schmidt. Es hätte keine größere Unterstützung geben können, als die mit der er hinter mir stand.