

Christoph Richard Kimmich
Dr. med.

Etablierung der Fettgewebsaspiration zur Sicherung einer systemischen Amyloidose am
Amyloidosezentrum Heidelberg

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Schönland

Im Rahmen meiner Dissertation konnte ich den Amyloidnachweis mittels Kongorot-Färbung von Fettgewebsaspiraten mit der Unterstützung eines erfahrenen Untersucherteams erfolgreich am Heidelberger Amyloidosezentrum etablieren. Die Technik erbrachte nach einer initialen dreimonatigen intensiven Lernphase hervorragende Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität zum Nachweis oder Ausschluss einer systemischen Amyloidose. Die Ergebnisse zeigten in der zweimonatigen Bestätigungsphase keine signifikanten Unterschiede mehr bezüglich Sensitivität und Spezifität zum Amyloidosenachweis gegenüber den Kollegen vom Amyloidosezentrum in Groningen. Ursächlich hierfür waren die direkte Einweisung durch die Groninger Kollegen, Bouke Hazenberg und Johan Bijzet sowie ihr Feedback zu Aspirationstechnik, Verarbeitung, Färbung und Beurteilung. Insbesondere die Rückmeldung zur Beurteilung der Proben ermöglichten es mir, auch geringe Amyloidablagerungen sicher zu identifizieren. Im weiteren Verlauf konnte ich die Technik mittels einer stetigen Positiv-Kontrolle der Färbung auf einem sehr guten Niveau halten und mittels Nutzung einer Kompressionshilfe auch weiterentwickeln.

Mittels der Fettgewebsaspiration kann ich bei 91% der Patienten mit systemischer AL-, bei 27% der Patienten mit systemischer wt-TTR-, bei 83% der Patienten mit systemischer AA- und bei 77% der Patienten mit hereditärer TTR-Amyloidose Amyloid nachweisen. Im Vergleich zu allen bisherigen Veröffentlichungen zur Fettgewebsaspiration kann ich bezogen auf die Subtypen AL, AA und wt-TTR gleichwertige Resultate zu den besten angebenen Sensitivitäten erzielen. Für die systemische hereditäre TTR-Amyloidose kann ich die Ergebnisse aus den 1980er Jahren nicht erreichen, erziele jedoch bessere Ergebnisse im Vergleich zu den aktuellen Veröffentlichungen. Dies ist am ehesten durch unterschiedliche Ablagerungsmuster im Fettgewebe bei aktuell deutlich mehr bekannten TTR-Genmutationen, jedoch auch durch eine Zunahme der früheren Diagnose der Erkrankung in den letzten Jahren bedingt sein. Die Technik eignet sich in meiner Hand exzellent zum Screening auf eine systemische AL-, AA- und hereditäre TTR-Amyloidose. Für die systemische wt-TTR-Amyloidose hingegen ist sie nicht ausreichend sensitiv.

Im Vergleich zu den anderen Screeningmethoden auf eine systemische AL-Amyloidose erscheint die Fettgewebsaspiration in Bezug auf die Sensitivität der Knochenmarksbiopsie und der Gingivabiopsie sicher überlegen und mindestens gleichwertig zur tiefen Rektumbiopsie sowie zur Biopsie der kleinen Speicheldrüsen. Ein direkter Vergleich zu Biopsien aus Magen und Duodenum ist nur bedingt möglich; eventuell könnten hier bessere Ergebnisse zur Sensitivität bei allerdings deutlich höherem Aufwand für Untersucher und Patienten erzielt werden.

Mit Hilfe der semiquantitativen Bewertung der Fettgewebsaspiration kann ich einen signifikanten Zusammenhang zwischen Überleben und Menge an Amyloid in der Fettgewebsaspiration zeigen und die Ergebnisse der Groninger Kollegen aus dem Jahr 2010 bestätigen.

Ich kann erstmals eine signifikante Korrelation zwischen der semiquantitativen Menge an AL Amyloid in der Fettgewebsaspiration sowie den kardialen Prognosescores darstellen und so indirekt ein Ausmaß der kardialen Amyloidablagerungen wiedergeben. Weiterhin zeige ich einen Zusammenhang zwischen der Menge an Amyloid in der Fettgewebsaspiration sowie dem Gerinnungsfaktor X als indirektem Marker für die Menge an Amyloid im Körper. Die Höhe der Differenz freien Leichtketten im Serum ist zudem assoziiert mit der semiquantitativen Menge an Amyloid in der Fettgewebsaspiraten. Ich kann darstellen, dass die Fettgewebsaspiration insbesondere bei unbehandelten AL Patienten mit 94% eine exzellente Sensitivität hat und vorbehandelte Patienten weniger gut mit der Technik identifiziert werden. Dies könnte ein Hinweis auf die von den Groninger Kollegen berichteten rückläufigen Amyloidablagerungen bei sehr guten Remission der zugrundeliegenden Knochenmarkserkrankungen sein.

Für die systemische wt-TTR-Amyloidose stelle ich einen Zusammenhang zwischen einem positiven Fettgewebsaspirationsbefund sowie einer gehäuften peripher-neuropathischen Beteiligung und einem Karpaltunnelsyndrom fest.

Für die systemische AA-Amyloidose zeige ich, dass Patienten, die seit mehr als einem Jahr antiinflammatorisch behandelt werden, signifikant schlechter mittels der Fettgewebsaspiration detektiert werden, was, wie auch für die AL-Amyloidose, ein Hinweis auf im Verlauf rückläufige Amyloidablagerungen sein könnte.

Für die systemische hereditäre TTR-Amyloidose konnte ich eine gute Sensitivität für Patienten mit einer Val30Met-Mutation mit 80% (8/10) darstellen. Weitere Schlussfolgerungen für andere Mutationen lassen sich jedoch bei insgesamt nur 23 Patienten nicht ableiten.

Die Spezifität meiner Technik der subkutanen Fettgewebsaspiration lag bei mindestens 98.5% zum Nachweis einer systemischen Amyloidose. Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus dürfen nicht am Ort der Insulininjektion untersucht werden, um zu vermeiden, lokale insulinbedingte Amyloidablagerungen nachzuweisen.

Die Technik ist komplikationsarm, minimal-invasiv und kann rasch angewendet werden. Dies trägt zur schnellen Diagnosestellung und Therapieeinleitung bei und kann (aufwändigere) Biopsien bei Vorhandensein einer systemischen AL-Amyloidose nahezu immer und bei hereditären TTR-Amyloidose in Abhängigkeit von der Genmutation in den meisten Fällen ersetzen. Dementsprechend sollten bevorzugt Patienten mit einer monoklonalen Gammopathie, einer systemischen Entzündungskonstellation oder einer positiven Familienanamnese einhergehend mit amyloidosetypischen Organbefunden untersucht werden. Bei 44 Patienten konnte ich mittels Fettgewebsaspiration die Erstdiagnose einer systemischen Amyloidose definitiv stellen und folglich die Durchführung weiterer potentiell invasiverer Biopsien abwenden.

Die Kongorotfärbung von Knochenmarksausstrichen ist als Screeningmethode im Vergleich zur Fettgewebsaspiration oder den weiteren beschriebenen Methoden auf Grund der geringen Sensitivität ungeeignet. Sie kann jedoch angewandt werden, um einen suspekten Knochenmarks-zytologiebefund zu bestätigen. Weiterhin konnte ich einen Zusammenhang zwischen Amyloidablagerungen im Knochenmark und einem Organbefallsmuster von Leber, Niere und Gastrointestinaltrakt nachweisen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Fettgewebsaspiration nun zur Standardscreeningmethode bei Amyloidoseverdacht am Amyloidosezentrum in Heidelberg geworden ist und exzellente Sensitivitäten für die systemischen AA-, AL- und hereditären TTR-Amyloidosen erbringt.