

**Medizinische Klinik und Poliklinik I der
Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz**

**Zusammenhang zwischen dem kernspintomographisch ermittelten Verlauf
der LV-Pumpfunktion und dem Nachweis von
adrenergen Rezeptor-Autoantikörpern bei Patienten mit erstem akutem
Myokardinfarkt (FAMI) oder akuter Myokarditis (AMitis)**

Inaugural - Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von**

**Taminèh Jana Batroff
aus Babenhausen**

Würzburg, 24. April 2017

Referent: Prof. Dr. Roland Jahns

Korreferent: Prof. Dr. Thorsten Bley

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16. November 2018

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Meinem Opa Benno

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Myokardinfarkt.....	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie und Klinik.....	1
1.1.3 Pathogenese und Risikofaktoren	3
1.1.4 Lokalisationen.....	3
1.2 Myokarditis	4
1.2.1 Definition und Epidemiologie	4
1.2.2 Ätiologie	5
1.2.3 Pathophysiologie	6
1.2.4 Klinik und Verlauf	7
1.3 Dilatative Kardiomyopathie	8
1.3.1 Klassifikation der Kardiomyopathien.....	8
1.3.2 Definition der dilatativen Kardiomyopathie.....	8
1.3.3 Epidemiologie	9
1.3.4 Ätiologie	9
1.3.5 Klinik.....	11
1.4 Das adrenerge System	12
1.4.1 Physiologische Bedeutung.....	12
1.4.2 Der β_1 -adrenerge Rezeptor	12
1.4.3 Adaptation bei Herzinsuffizienz.....	15
1.4.4 Der β -adrenerge Rezeptor als Autoantigen.....	16
1.5 Etiology, Titre-Course, and Survival Study (ETiCS) – eine prospektive klinisch-diagnostische Studie	17
2. Aufgabenstellung und Zielsetzung	19
3. Material und Methoden	20
3.1 Studiendesign der ETiCS-Studie	20
3.2 Patientenkollektiv	23
3.3 Elektrokardiogramm.....	24
3.4 Labordiagnostik	25
3.4.1 Kreatinkinase	25
3.4.2 Antikörperdetektion mittels Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer	25

3.4.3	Antikörperdetektion mittels Durchflusszytometrie	26
3.5	Magnetresonanztomographie	28
3.6	Verwendete Software.....	31
4.	Ergebnisse	32
4.1	Der Verlauf der MRT-Funktionsdaten bei Vorder- und Hinterwandinfarkt (VWI und HWI)	32
4.2	Die Entwicklung der Herzfunktion abhängig von der Gesamt-CK bei VWI und HWI	35
4.3	Entwicklung der kardialen Pumpfunktion abhängig vom Antikörperstatus bei Patienten mit VWI oder HWI.....	41
4.4	Zusammenhang zwischen Gesamt-CK, Antikörperstatus und LVEF bei FAMI ...	45
4.5	Der Verlauf der MRT-Funktionsdaten bei Myokarditis	47
4.6	Entwicklung der kardialen Pumpfunktion abhängig vom Antikörperstatus bei AMitis	49
4.7	Zusammenhang zwischen Gesamt-CK, Antikörperstatus und LVEF bei AMitis ..	51
5.	Diskussion	54
5.1	Die Magnetresonanztomographie – Goldstandard der kardialen Bildgebung? ...	54
5.2	Verlauf der kardialen Funktion und LV-Masse im MRT bei FAMI.....	54
5.3	Autoantikörper haben Einfluss auf den Verlauf kardialer Funktion bei Myokarditis - nicht jedoch bei Myokardinfarkt.....	56
5.4	Die Kreatinkinase – sinnvoller Parameter zur Einteilung der Myokardschädigung.....	58
5.5	Bedeutung der Ergebnisse für zukünftige Diagnostik und Therapie.....	59
5.6	Limitationen der Arbeit	60
6.	Zusammenfassung.....	62
7.	Literaturquellen.....	64
8.	Danksagung	79
9.	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

ADH	Antidiuretisches Hormon, Vasopressin
ADP	Adenosindiphosphat
α -UE	α -Untereinheit
AMitis	(erste) Akute Myokarditis
Ak	Antikörper
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
$\beta\gamma$ -UE	$\beta\gamma$ -Untereinheit
β_1 -AR	β_1 -adrenerger Rezeptor
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMB	Endomyokard Biopsie
ESC	European Society of Cardiology
ESV	Endsystolisches Volumen
ETiCS	Etiology, Titre-Course, and Survival Study
FACS	Fluorescence-Activated Cell Sorting
FAMI	First Acute Myocardial Infarction, erster akuter Myokardinfarkt
FRET	Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer
FUP	Follow Up
GDP	Guanosindiphosphat
GTP	Guanosintriphosphat
HI/CI	Herzindex/Cardiac Index
HWI	Hinterwandinfarkt
HZV	Herzzeitvolumen
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV-Masse	Linksventrikuläre Masse
MI	Myokardinfarkt
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association
PNS	peripheres Nervensystem
RIA	Radioimmunassay
SV	Schlagvolumen
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
VWI	Vorderwandinfarkt

1. Einleitung

1.1 Myokardinfarkt

1.1.1 Definition

Unter einem Herzinfarkt versteht man im Allgemeinen den Untergang von Herzmuskelzellen aufgrund einer Ischämie [1]. Dies lässt sich jedoch nicht allein aufgrund von typischen Symptomen wie dem Brustschmerz feststellen, sondern bedarf der Diagnostik in Form von einem Elektrokardiogramm (EKG) und Laboranalytik. Als erstes Anzeichen kann sich im EKG eine Veränderung der ST-Strecke zeigen. Die sogenannte ST-Hebung (STEMI ST-elevation myocardial infarction) ist ein sicheres Zeichen für einen Myokardinfarkt (MI). Findet sich in der ersten diagnostischen Maßnahme, dem EKG, keine ST-Hebung, kann mittels Laboranalytik drei bis vier Stunden nach dem Ereignis die Unterscheidung zwischen einem NSTEMI (Non-ST-elevation myocardial infarction) und einer instabilen Angina pectoris gefällt werden. Im Falle eines NSTEMIs ergeben die Laboranalysen erhöhte Werte für Troponin. Diese sind auch im Rahmen eines STEMI vorhanden, meist jedoch nicht bei einem Angina pectoris Anfall.

In die ETiCS-Studie (Etiology, Titre-Course, and Survival Study) wurden nur Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt eingeschlossen. Die Hebung musste in Extremitätenableitungen mindestens 0,1mV betragen und in zwei benachbarten Ableitungen auftreten [2].

1.1.2 Epidemiologie und Klinik

Der Myokardinfarkt ist ein lebensbedrohliches Ereignis, bedingt durch das Absterben von Teilen des Myokards aufgrund einer lokalen Mangelversorgung. Der Ischämie liegt in der Regel eine sklerotische Plaque der Koronararterien zugrunde. Reißt diese Plaque auf, bilden durch Zytokine aktivierte Thrombozyten, die den Riss verschließen wollen ein Blutgerinnsel, welches im Bereich der Plaqueruptur oder bei Embolisierung des Gerinnsels weiter distal die betroffene Koronararterie verschließt. Die Durchblutung des Herzmuskels ist im betroffenen Areal nicht mehr in vollem Umfang gewährleistet, kann meist aber noch für drei bis sechs Stunden

kompensiert werden. Danach setzt ein irreversibler Untergang von Herzmuskelgewebe mit Funktionsverlust ein.

Mit einer jährlichen Inzidenz von 300 Infarkten pro 100.000 Einwohner (280.000 pro Jahr) stellt der Myokardinfarkt eine der Haupttodesursachen in Deutschland dar. 2011 starben rund 52.000 Menschen an den Folgen eines akuten Herzinfarktes. Trotzdem ist in den vergangenen Jahren ein deutlicher Rückgang der Mortalitätsrate festzustellen. Dies liegt vor allem an der Reduktion der Hauptrisikofaktoren (Hypertonie, Hypercholesterinämie und Rauchen) sowie den deutlich verbesserten therapeutischen Möglichkeiten, besonders im Rahmen der Akutbehandlung des Herzinfarktes [3,4,5,6,7,8,9,10].

Die Prävalenz zwischen dem 40. und 79. Lebensjahr einen diagnostizierten MI zu erleiden, liegt insgesamt bei 4,7 % und steigt mit zunehmendem Alter an, von 1,5 % bei den 40- bis 49-jährigen auf bis zu 10,2% bei den 70- bis 79-jährigen. Frauen erkranken mit 2,5 % im Vergleich zu den Männern mit 7 % deutlich seltener [11]. Die Klinik des Herzinfarktes ist in ihrem Schweregrad und ihrer Qualität sehr unterschiedlich. So verlaufen beispielsweise über 20 % der Herzinfarkte stumm. Besonders häufig ist dies bei Diabetikern der Fall [12].

Klassisches Leitsymptom ist die Angina pectoris, bestehend aus starken retrosternalen Schmerzen. Diese können in den linken Arm, Hals, Unterkiefer, Rücken und Oberbauch ausstrahlen. Diese Schmerzen können von Dyspnoe, Schweißausbrüchen, Übelkeit und Erbrechen begleitet sein. Die Beschwerden halten meist länger als 20 Minuten an und bessern sich auch durch Nitroglycerinanwendung nicht. Frauen und ältere Menschen zeigen im Vergleich zu Männern und jüngeren Menschen atypische Symptome [13]. Sie berichten von Magenverstimmungen, Schlafstörungen und körperlicher Erschöpfung [14].

Neben den klinischen Zeichen zeigen sich pathologische Befunde im Elektrokardiogramm, dem wichtigsten Untersuchungsverfahren im Rahmen der primären MI Diagnostik. Dazu kommen Veränderungen der Laborparameter (CK/CKMB/Troponin) und Auffälligkeiten bei bildgebenden Verfahren (Echokardiographie/MRT/Herzkatheteruntersuchung).

1.1.3 Pathogenese und Risikofaktoren

Die meisten Herzinfarkte entstehen auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung (KHK). Durch Ruptur einer arteriosklerotischen Plaque kommt es zur Minderdurchblutung oder letzten Endes zum vollständigen Verschluss eines Gefäßes. Distal des Verschlusses gelegene Herzgebiete werden minderversorgt. Es entstehen Nekrosen in der Herzmuskulatur durch ischämische Hypoxie der betroffenen Kardiomyozyten. Die Entstehung der Atherosklerose wird durch verschiedene Risikofaktoren begünstigt. Zu den Risikofaktoren 1. Ordnung gehören das Lebensalter, männliches Geschlecht, genetische Disposition, Diabetes mellitus [9], Hypertonie, Hyperlipidämie und Rauchen. Als Risikofaktoren 2. Ordnung begünstigen auch Adipositas, Bewegungsmangel, chronischer Stress und die Hyperurikämie die Entstehung einer Atherosklerose mit ihren Folgen.

1.1.4 Lokalisationen

Der Herzmuskel wird über Koronararterien versorgt (siehe Abb. 1). Je nachdem, ob die linke oder die rechte Koronararterie (LCA-Left Coronary Artery und RCA-Right Coronary Artery) von einem Verschluss betroffen ist, wird ein entsprechender Anteil des Myokards nicht ausreichend durchblutet. Grob lassen sich ein Vorderwandinfarkt bei betroffener LCA und ein Hinterwandinfarkt bei betroffener RCA unterscheiden. Genauer betrachtet gibt die LCA jedoch nach kurzem Verlauf den Ramus interventricularis anterior (RIVA) ab. Dieser versorgt die Vorderwand und das Herzseptum. Die LCA selbst läuft nach dieser Gabelung als Ramus circumflexus (RCX) weiter und versorgt Hinter- und Seitenwand. Somit handelt es sich bei einem Vorderwandinfarkt meist um einen Verschluss des RIVA und/oder RXC (Vorder- und Seitenwand). Im EKG erkennt man die typischen ST-Hebungen in folgenden Ableitungen: I, aVL, V1-V6. Handelt es sich um einen Hinterwandinfarkt kann die RCA oder auch der RCX betroffen sein. Die typischen Veränderungen im EKG betreffen dann die Ableitungen II, III und aVF.

Die genaue Lokalisation des Verschlusses muss anschließend durch eine Koronarangiographie bestätigt bzw. dokumentiert werden.

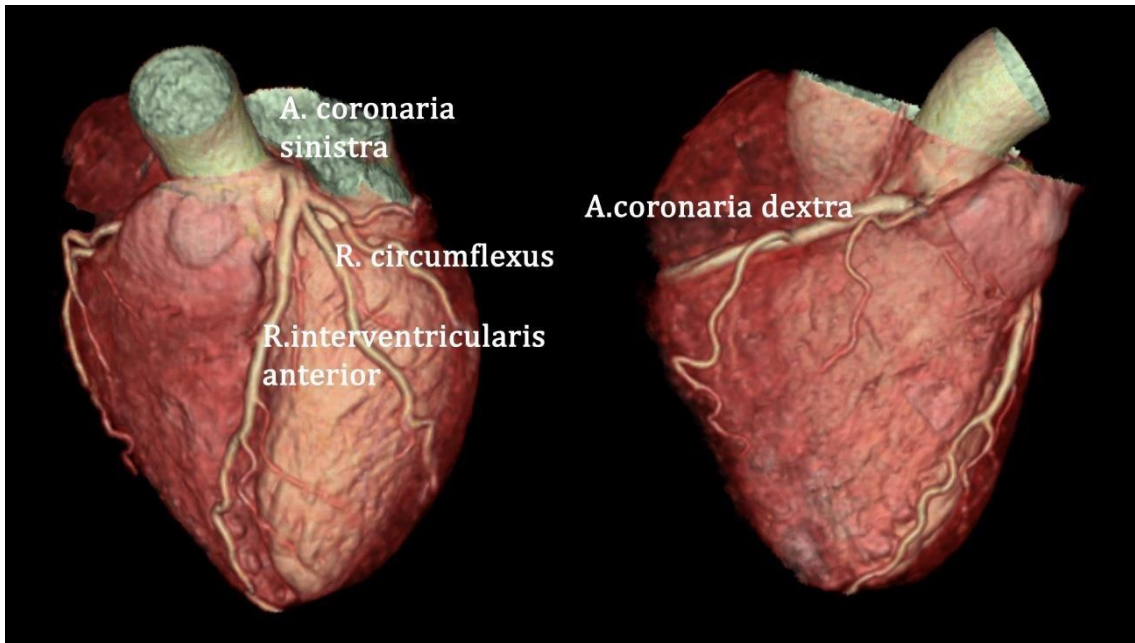


Abbildung 1:

Darstellung der Koronararterien im CT in Anlehnung an folgende Quelle: Fuchs T. A. et al.: Coronary computed tomography angiography with model-based iterative reconstruction using a radiation exposure similar to chest X-ray examination, *Eur Heart J* 2014 [15]. Die Druckerlaubnis wurde eingeholt und erteilt.

1.2 Myokarditis

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Unter einer Myokarditis versteht man eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels, die sich klinisch völlig unterschiedlich präsentieren kann. Das Spektrum reicht von einer völlig asymptomatischen Erkrankung bis hin zu einem tödlichen Herzversagen oder plötzlichen Herztod [16]. Klinisch manifestiert sich die Myokarditis in 10-30% als akuter Thoraxschmerz und ist damit nicht von einem akuten Koronarsyndrom zu unterscheiden. In 60-70% der Fälle manifestiert sie sich als Herzinsuffizienz, in 5-15% in Form von Rhythmusstörungen und in 5-10% als kardiogener Schock [17].

Die Myokarditis kann nach unterschiedlichen Kriterien eingeteilt werden. Die Dallas-Klassifikation basiert auf histopathologischen Befunden [18] und ist nach *Kindermann I. et al.* [19] eingeteilt in:

- Aktive Myokarditis - entzündliches Infiltrat des Myokards mit Nekrose
- Borderline Myokarditis - entzündliches Infiltrat ohne Nachweis von Nekrosen

Neuere Versuche die Myokarditis zu klassifizieren beziehen sich unter anderem auf klinische Merkmale:

- das Vorhandensein von Prodromalsymptomen
- einen plötzlichen oder schleichenden Beginn der Krankheit
- auf den Nachweis einer ventrikulären Funktionsstörung sowie
- den histologischen Befund

Basierend auf diesen Kriterien wird ein fulminanter, akuter oder chronischer Verlauf differenziert [16].

Auch nach der Pathogenese lässt sich eine Einteilung vornehmen. Man unterscheidet die infektiöse von der toxischen, der autoimmunen oder der sogenannten idiopathischen Myokarditis.

Die Datenlage zur Epidemiologie der Herzmuskelentzündung ist eher schlecht. In den USA wird die Inzidenz auf 1-10/100 000 Einwohner pro Jahr geschätzt. In Schweden wurde eine über 12 000 Autopsien umfassende Bevölkerungsstudie durchgeführt, in der die histologische Diagnose einer Myokarditis anhand der Dallas-Kriterien nur in 1% der Fälle gestellt werden konnte [20]. In der Schweiz wurde 1998 bei über 1,3 Millionen Krankenhauseinweisungen in 78 Fällen und im Jahr 2000 in 139 Fällen eine Myokarditis diagnostiziert.

1.2.2 Ätiologie

Der Begriff der Myokarditis ist ein Oberbegriff für entzündliche Myokarderkrankungen unterschiedlicher Ursachen [3,21,22]. Zur großen Gruppe der infektiösen Erreger gehören in Europa und den USA in über 50% der Fälle Enteroviren und Coxsackie-Viren (Serotypen B1-5). Seltener können auch Coxsackie-A-, Echo-, Adeno-, Influenza- und Mumpsviren als infektiöse Ursache der Myokarditis nachgewiesen werden.

Bakterielle Erreger einer Myokarditis, wie das Corynebacterium diphtheriae, Mycobacterium tuberculosis, Pneumokokken, bestimmte Spirochäten, Protozoen, Parasiten und Pilze sind bei Menschen mit einem intakten Immunsystem und in Europa sehr selten.

Neben dem umfangreichen Spektrum klar diagnostizierbarer infektiöser Agentien wird die Myokarditis in ca. 50% der Fälle als idiopathisch klassifiziert [16].

Bezüglich der Prävalenz kardiotroper Viren im Myokard von Patienten mit dilatativen und entzündlichen Herzmuskelerkrankungen zeichnet sich in den letzten 15 Jahren ein Wandel des Erregerspektrums ab. Neben den oben genannten

Entero-Viren, Adeno- und Coxsackie-Viren, werden vor allem im europäischen Raum „neue“ kardiotope Erreger mit hohen Prävalenzen nachgewiesen [23,24,25]. Dazu gehören beispielsweise das Parvovirus19 (bis 45%), das Epstein-Barr-Virus (10%) und das Humane-Herpes-Virus 6 (HHV-6) (15%).

Toxische Formen der Myokarditis, verursacht durch Medikamente, Chemikalien oder physikalischen Noxen, sind ebenso selten wie Entzündungen im Rahmen autoimmun verursachter Systemerkrankungen wie zum Beispiel der Sarkoidose oder dem systemischen Lupus erythematoses.

1.2.3 Pathophysiologie

Am Anfang der Entstehung einer Myokarditis steht der zytotoxische Schaden. Dieser triggert sekundär eine Immunantwort, in deren Folge bestimmte Zytokine im Myokard produziert werden. Ein weiterer, hiermit assoziierter oder auch unabhängiger Mechanismus ist der apoptotische Zelluntergang von Kardiomyozyten. Der Myokardschaden entsteht stereotypisch in zwei Phasen [26,27]:

Die **akute Phase** zeichnet sich durch eine zytotoxisch verursachte oder durch Zytokinfreisetzung verstärkte Myozytendestruktion aus. Hierbei ist nicht von Bedeutung ob die primäre Ursache ein Virus oder eine exogene Noxe ist.

Die **chronische Phase** läuft fakultativ ab und geht mit einem kontinuierlichen, durch (Auto-) Immunmechanismen getriggerten mehr oder weniger ausgeprägten Myozytenuntergang einher [28]. Typischerweise können in dieser Phase myokardiale (Auto-) Antikörper (Ak), die gegen Myozytenbestandteile gerichtet sind, auftreten.

Am besten lässt sich der pathophysiologische Ablauf am Beispiel einer viralen Myokarditis darstellen [13,29].

In der **ersten Phase** werden die kardiotropen Viren durch Rezeptor-vermittelte Endozytose in die Myozyten aufgenommen. Durch Translation des Virusgenoms kommt es zur Produktion viraler Proteine. Die Infiltration des Myokards durch natürliche Killerzellen und Makrophagen mit nachfolgender Zytokinfreisetzung bestimmt die **zweite Phase**. Natürliche Killerzellen eliminieren die virusinfizierten Myozyten. In einem Zeitraum von 7-14 Tagen kommt es in einer zweiten Welle zur

Myokardinfiltration durch antigenspezifischen T-Lymphozyten. Die Aufgabe der zytotoxischen T-Zellen ist die Erkennung von degradierten Virusproteinfragmenten an der Myozyten-Membranoberfläche. Ziel ist schließlich die Lyse der virusinfizierten Kardiomyozyten. Kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen Virusbeseitigung und immunologischer Reaktion, resultiert dies entweder in einer fortwährenden Virusvermehrung in den Myozyten mit Chronifizierung oder einer persistierenden Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen, die zu einer anhaltenden Myokardzerstörung führen kann. So ist der Übergang in eine dilatative Kardiomyopathie möglich [16].

Die mit einer Myokarditis einhergehenden pathophysiologischen Veränderungen führen auf unterschiedlichste Weise zu klinisch manifesten Herzerkrankungen:

- die Zerstörung von Herzmuskelzellen und der damit verbundenen Verminderung kontraktile Elemente bewirkt eine Abnahme der gesamten myokardialen Pumpleistung;
- durch Änderung der ventrikulären Compliance kommt es zu einer erschwerten, bzw. verminderten Kammerfüllung;
- die Steigerung der Herzarbeit und Senkung des HZV sowie die kompensatorische (aber meist unzureichende) Herzhypertrophie mündet in eine linksventrikuläre Dilatation und schließlich in eine Herzinsuffizienz [30].

Aus diesen Veränderungen ergibt sich funktionell ein Low-Out-Put-Versagen mit verminderter Kontraktilität des Herzens und erhöhten Kammervolumina. In extremen Fällen fällt die Ejektionsfraktion (LVEF) unter 30% und es kann sich eine akute Herzinsuffizienz manifestieren. In der Regel ist dies eine progressive Erkrankung, die ohne intensive Therapie zum Tod des Patienten führt [30].

1.2.4 Klinik und Verlauf

Ein typisches Leitsymptom der Myokarditis existiert nicht. Etwa 30% der Patienten haben einen asymptomatischen Krankheitsverlauf und erholen sich meist spontan [17,31]. Bei symptomatischen Patienten treten unspezifische Beschwerden auf, wie zum Beispiel Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein, Palpitationen, Fieber und Dyspnoe. Ein grippaler Infekt, meist der oberen Atemwege, geht in bis zu 60% der

Fälle einer Myokarditis voraus. Bei 10-30% der symptomatischen Patienten tritt ein akuter Thoraxschmerz auf, der nicht von dem eines akuten Koronarsyndroms zu differenzieren ist [17]. Diese Patienten und jene, die malignen Rhythmusstörungen aufweisen (5-15%), haben nach der initialen Erkrankungsphase eine gute Prognose [32,33]. Bei 60-70% manifestiert sich die Erkrankung als Herzinsuffizienz und bei 5-10% als kardiogener Schock [17]. In 15-30% der Fälle wird die Myokarditis chronisch, mit deutlicher Verschlechterung der linksventrikulären Funktion [34] und kann in eine dilatative Kardiomyopathie übergehen [16]. Von den Patienten, bei denen die Herzinsuffizienz initial im Vordergrund steht, erholen sich nur etwa 50%. Die übrigen Patienten werden je zur Hälfte herzinsuffizient oder sterben an einem plötzlichen Herztod [31]. Unklar ist die Prognose von Patienten die schon initial einen kardiogenen Schock erleiden. Eine Studie von *McCathy* [35] mit 147 Myokarditis-Patienten deutet auf eine gute Langzeitprognose hin, was jedoch den Ergebnissen kleinerer Studien, insbesondere mit pädiatrischen Patienten widerspricht [36].

1.3 Dilatative Kardiomyopathie

1.3.1 Klassifikation der Kardiomyopathien

Kardiomyopathien sind Herzmuskelerkrankungen unbekannter Ursache [37]. Sie werden in die dilatative Kardiomyopathie (DCM), die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) und die restriktive Kardiomyopathie (RCM) eingeteilt [38].

1.3.2 Definition der dilatativen Kardiomyopathie

Die genaue Abgrenzung einer dilatativen Kardiomyopathie von einer chronischen Myokarditis ist noch immer schwierig [39]. Allgemein akzeptiert ist die Definition einer Kardiomyopathie als eine „Herzmuskelerkrankung, die nicht durch Koronarsklerose, arterielle oder pulmonale Hypertonie, angeborene oder erworbene Vitien oder Perikarderkrankungen bedingt ist“ [39]. Die Definition der dilatativen Kardiomyopathie ist noch strittiger. Bezeichnete man sie bisher als „eine durch myokardiale Erkrankungen bedingte Herzvergrößerung mit eingeschränkter

Pumpfunktion“ unbekannter Ätiologie, finden sich heute auch zunehmend Übersichtsarbeiten zur DCM oder HCM mit bekannter Ätiologie [39,40]. Nach *Richardson* ist die dilatative Kardiomyopathie definiert als eine Erkrankung des Herzmuskels, die nicht durch eine hämodynamisch relevante Stenose der Herzkranzgefäße bedingt ist, und eine durch die pathologische Erweiterung zumindest des linken (oder auch rechten) Ventrikels sowie eine eingeschränkte systolische Pumpfunktion gekennzeichnet ist [34,38].

1.3.3 Epidemiologie

Unter den Kardiomyopathien stellt die DCM die häufigste Form dar. Ihre Inzidenz wird mit 5-8/100.000 Einwohnern und ihre Prävalenz (in den USA) mit 36/100.000 Einwohner pro Jahr angegeben [41]. Männer sind im Verhältnis 3:1 häufiger betroffen als Frauen [42].

Für Deutschland liegen nur wenige Daten zur der Häufigkeit der DCM vor. Eine Inzidenz von 8/100.000 Einwohner pro Jahr ermittelten *Nixdorff et al.* 1995 [43], 7,5-10/100.00 Einwohner pro Jahr sind die Angaben aus einer schwedischen Studie im selben Jahr [44].

Als in der Regel irreversible Herzerkrankung, stellt die DCM die dritthäufigste Ursache einer Herzinsuffizienz und den häufigsten Grund für eine Herztransplantation dar [45].

1.3.4 Ätiologie

Die Diagnose einer DCM ist eine Ausschlussdiagnose. Nach Ausschluss spezifischer Diagnosen wie koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Herzklappenerkrankungen und/oder einer restriktiven Kardiomyopathie, bleiben folgende Entitäten: idiopathisch, familiär, infektiös, toxisch und/oder infiltrativ [46].

Nach einer systematischen Untersuchung von Familienangehörigen von an DCM Erkrankten, wiesen ca. 20% der untersuchten Patienten eine familiäre Form der DCM auf [47]. In weiteren Studien wurden bis zu 25% Patienten mit einer familiären Ätiologie identifiziert [48,49]. Meist handelt es sich bei familiären Formen um einen autosomal-dominanten Erbgang mit inkompletter und altersabhängiger Penetranz

[49,50]. Nur selten liegt ein autosomal-rezessiver oder x-chromosomaler Erbgang vor. Laut der Definition der Europäischen Kardiomyopathie-Arbeitsgruppe (ESC working group on myocardial and pericardial disease)[51] liegt eine familiäre DCM vor, wenn es in einer Familie zwei oder mehr Betroffene gibt oder wenn ein Verwandter ersten Grades eines Patienten mit DCM vor dem 35. Lebensjahr einen ungeklärten plötzlichen Herztod erlitten hat [46,52]. Die Entität der inflammatorischen DCM umfasst aufgrund ihres ähnlichen Erscheinungsbildes sowohl die infektiöse, als auch die autoimmune Form.

Ist das Myokard von einem entzündlichen Geschehen befallen, spricht man von einer Herzmuskelentzündung. Sie kann akut oder chronisch verlaufen und in eine DCM übergehen. Es gibt unterschiedliche infektiöse Auslöser (u.a.: Viren, Bakterien, Rickettsien, Protozoen), die zu einer Myokarditis führen können. Dominierend als Ursache sind viral bedingte akute Myokardinfektionen, welche meist vermutet werden, wenn DCM-Fälle ätiologisch nicht genau einzuordnen sind [29,53]. Häufigste Erreger sind Coxsackie-, Adeno- oder Parvoviren. Sie führen zu einer direkten Schädigung des Myokards [38,54]. Auch der Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virus können eine DCM auslösen [14,55]. Ist ein Virus die Ursache einer DCM können häufig Veränderungen in der humoralen und zellulären Immunität nachgewiesen werden [56,57]. Eine überschießende Antwort des Immunsystems kann eine chronische Schädigung des Herzens verursachen und bei persistierender Entzündung letztlich zu einer progressiven Dilatation mit Pumpversagen führen [58,59]. Korrelierend mit der steten Aktivierung des Immunsystems und der überschießenden humoralen Immunantwort werden oftmals kreuzreagierende und/oder Autoantikörper gegen unterschiedliche Antigene des Herzens gebildet. Solche Antigene sind beispielsweise Membranproteine [60,61], Strukturproteine der Herzmuskelzellen (Aktin, Laminin, Myosin, Troponin) [62,63,64] und/oder mitochondriale Proteine [65]. Die Ähnlichkeit der Epitope von myokardialen und mikrobiellen Proteinen kann die Entwicklung kreuzreaktiver Ak hervorrufen [66,67]. In etwa 30% der Chagas-Erkrankung entwickeln die Patienten antiparasitäre Ak, welche mit der zweiten extrazellulären Schleife des β_1 -adrenergen Rezeptors (β_1 -AR) interagieren können. Bei Patienten mit DCM können in etwa gleich vielen Fällen Autoantikörper gegen die zweite extrazelluläre Schleife des β_1 AR nachgewiesen werden [68]. Daher ist die Induktion solcher Antikörper

durch zum Beispiel eine virale Infektion (siehe oben) oder eine Kreuzreaktivität mit viralen Antigenen prinzipiell vorstellbar [68].

1984 wurden bei der durch den Parasiten *Trypanosoma cruzi* hervorgerufenen Chagaskrankheit und der Chagas-Kardiomyopathie im Serum betroffener Patienten erstmals Antikörper nachgewiesen, die mit dem β_1 -AR kreuzreagierten und in der Lage waren, den β_1 -AR zu stimulieren [69]. In den Seren von DCM-Patienten konnte man in bis zu 40% der Fälle β_1 -AR Antikörper nachweisen [70], die mit verschiedenen synthetischen Peptiden des β -Rezeptors reagierten. Neuere Untersuchungen zeigen, dass nur circa 26% der DCM-Patienten Autoantikörper bilden, die auch den nativen β_1 -AR erkennen und stimulieren können. Diese Ak sind gegen die zweite extrazelluläre Schleife (ECII) des β_1 -AR gerichtet und mit einer schlechteren Pumpfunktion sowie mit einer schlechteren Prognose assoziiert [71,72].

Neben einer großen Anzahl von Medikamenten, wie Antrazyklinderivate (Doxorubicin, Daunorubicin), Barbiturate, trizyklische Antidepressiva und Cyclophosphamid, können auch Drogen wie Kokain und Ecstasy eine Rolle bei der Entstehung einer exogen-toxisch verursachten DCM spielen. Die wichtigste Rolle bei exogenen Noxen nimmt jedoch der Alkohol ein [73]. Die alkoholische Kardiomyopathie stellt heute als Folge des chronischen Alkoholkonsums in der westlichen Welt eine Hauptursache der sekundären dilatativen Kardiomyopathien dar.

1.3.5 Klinik

Im Regelfall manifestiert sich die DCM durch Symptome einer Herzinsuffizienz. Diese werden gemäß Empfehlungen der New York Heart Association (NYHA) nach subjektiven Angaben des Erkrankten in vier klinische Schweregrade (NYHA-Klassifikation) eingeteilt. Das häufigste initiale Symptom ist mit 88% die Belastungsdyspnoe [46,74], bedingt durch ein geringes kardiales Auswurfvolumen. Dieses besteht oft schon Monate oder Jahre vor der Diagnosestellung und geht einher mit einer belastungsabhängigen Leistungsminderung oder Abgeschlagenheit. Weiterhin häufig auftretende Symptome sind mit etwa 30% Herzpalpitationen und Brustschmerzen mit 21%. Auch Embolien können ein

Anzeichen darstellen [74], ebenso wie der Diagnose auch eine unklare Synkope vorausgehen kann [46].

Nicht selten wird die Diagnose einer DCM nur zufällig bei medizinischen Routineuntersuchungen oder im Rahmen einer Familienanamnese gestellt [75], denn Symptome treten häufig erst spät im Krankheitsverlauf auf. Nach Einsetzen der klinischen Symptomatik liegt bei optimaler Leitlinien-konformer Medikation die 5-Jahres-Überlebensrate zurzeit bei circa 80% [76].

1.4 Das adrenerge System

1.4.1 Physiologische Bedeutung

Das adrenerge System ist Bestandteil des sympathischen Nervensystems. Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin beeinflussen über adrenerge Rezeptoren in der Zellmembran die Funktion lebenswichtiger Organe wie des Herzkreislaufsystems, der Lunge, des Gehirns und der Nieren. Aufgrund ihrer molekularbiologischen und pharmakologischen Eigenschaften lässt sich die Rezeptorfamilie in drei Gruppen einteilen: α_1 -, α_2 - und β -adrenerge Rezeptoren [58,77]. Alpha1-adrenerge Rezeptoren finden sich vorwiegend im Gefäßsystem und veranlassen bei Aktivierung eine Vasokonstriktion mit Blutdruckanstieg [78]. Im zentralen und peripheren Nervensystem (ZNS, PNS) finden sich α_2 -Rezeptoren, die hier präsynaptisch zu einer Hemmung der Transmitterfreisetzung führen.

Die β -adrenergen Rezeptoren lassen sich in drei Subtypen untergliedern [79]. Über den β_1 -adrenergen Rezeptor vermitteln die Katecholamine eine Steigerung der Herzfrequenz und der kardialen Kontraktionskraft (positiv chronotrop und inotrop) [80,81]. Über den β_2 -adrenergen Rezeptor führen sie zu einer Relaxation der glatten Muskulatur. Es kommt zu einer Broncho- und Vasodilatation [82,83]. Der β_3 -adrenerge Rezeptor dient im braunen Fettgewebe der Lipolyse und Thermogenese [84,85].

1.4.2 Der β_1 -adrenerge Rezeptor

Der β_1 -adrenerge Rezeptor ist beim Menschen insbesondere im Herzen zu finden. Mit einem Anteil von 70-80% ist er im Myokard der am häufigsten exprimierte

Rezeptor [61,80,86]. Er befindet sich außerdem auf den juxtaglomerulären Zellen der Niere, wo er über eine Stimulation zur Reninausschüttung führen kann [87,88]. Der β_1 -AR gehört zur Gruppe A der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Er besteht aus sieben Transmembrandomänen, die die Zellmembran durchspannen, jeweils drei intrazelluläre (IC_{I-III}) und drei extrazelluläre (EC_{I-III}) Schleifen (Loops), einem extrazellulären N-Terminus und einem intrazellulären C-Terminus [89] (siehe Abb. 2).

Die intrazellulären Domänen der β_1 -adrenergen Rezeptoren sind an stimulierende heterotrimere G-Proteine (Gs) gekoppelt. Sie wandeln bei Stimulation ein Rezeptorsignal in einen zellulären Effektormechanismus um (Signaltransduktion) [90]. Die Aktivierung durch Katecholamine veranlasst eine Konformationsänderung des Rezeptors, welcher nun als GTP-Tauscher für das G-Protein fungieren kann [91]. Die Stimulation des β_1 -AR veranlasst den Austausch von GDP gegen GTP an der α -Untereinheit (α -UE) des G-Proteins. Es kommt zur Dissoziation des heterotrimeren Gs-Proteins in eine α - und eine $\beta\gamma$ -UE [92]. Die α -UE aktiviert die Adenylatzyklase, welche daraufhin im Zellinneren den sekundären Botenstoff cAMP aus ATP bildet. Zyklisches AMP vermittelt eine Aktivierung der Proteinkinase A (PKA), die wiederum verschiedenste zelluläre Moleküle phosphorylieren kann und so zum Beispiel an der Regulation der sarkoplasmatischen Ca^{2+} -Konzentration beteiligt ist. Die Kontraktilität und Herzfrequenz können so erhöht werden [60,93,94].

Bestimmte Transmembrandomänen (III, V, VI) bilden die Ligandenbindungstasche der β -adrenergen Rezeptoren [95]. Deshalb sind besonders die EC-Loops, die diese Bindungstasche sterisch stabilisieren von besonderer Bedeutung für die pharmakologischen Eigenschaften der Rezeptoren. Die EC_{II} -Domäne des β_1 -AR hat im Vergleich zur EC_I und EC_{III} einen komplexeren Aufbau. Sie besitzt eine kurze α -Helix, eine Disulfidbindung zwischen zwei Cysteinen innerhalb der Schleife und eine zweite Disulfidbrücke, die den EC_{II} -Loop mit der Transmembran-Helix III verbindet [96]. Die innerhalb der Loops befindlichen Cysteine sind von besonderer Bedeutung. Durch deren Reduktion oder Mutation verringert sich die Affinität für Agonisten und Antagonisten [97,98]. Deshalb ist die Konformation der EC-Schleifen für die korrekte Ausbildung der Ligandenbindungstasche des β_1 -AR entscheidend. Gegen den EC_{II} -Loop gerichtete Ak interferieren mit der Ligandenbindung und können

auch die Konformation des Rezeptors verändern und damit dessen Aktivität bzw. Aktivierungsgrad [99].

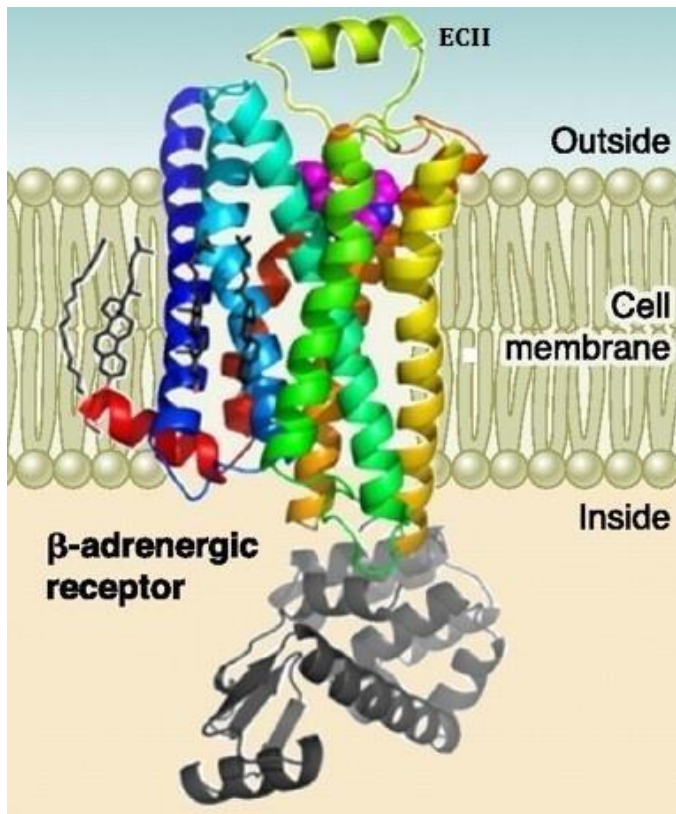


Abbildung 2:

β-adrenerger Rezeptor in Anlehnung an folgende Quelle: Dorn G. W.: Adrenergic signaling polymorphisms and their impact on cardiovascular disease, *Physiol Rev* 2010[100]. Die Druckerlaubnis wurde eingeholt und erteilt.

Bei chronisch adrenerger Stimulation erfolgt eine Anpassung der β-AR auf Rezeptorebene durch Desensibilisierung [101,102] und Downregulation [103,104]. Die Desensibilisierung ist eine schnelle, umkehrbare Art und Weise der Adaptation an chronische adrenerge Stimulation durch Entkopplung des Rezeptors von seinem G-Protein. Um bis zu 75 % kann so das Rezeptorsignal vermindert werden [56].

Bei der Downregulation nimmt durch dauerhafte Agonistenstimulation, wie im Fall der Herzinsuffizienz, die Rezeptordichte im Myokard bis zu 80 % ab [101,105]. Einhergehend mit der Abnahme der β-Rezeptordichte kommt es zu einer Abnahme der inotropen Stimulierbarkeit. Beta-adrenerge Rezeptoren werden aus der Zellmembran entfernt und in Vesikel verpackt ins Zytosol aufgenommen. Von dort werden sie entweder teilweise in die Zellmembran reintegriert (Recycling)

oder endgültig abgebaut [37,106], was zur physischen Rezeptorverarmung an der Myozytenoberfläche führt. Außerdem führt eine Destabilisierung der β -AR mRNA zu einer intrazellulären Reduktion der Rezeptorexpression [103,107,108].

1.4.3 Adaptation bei Herzinsuffizienz

Das Herz versorgt als „Pumpe“ alle Organe des Körpers mit sauerstoffreichem Blut. Die zerebrale Versorgung hat dabei einen besonderen Stellenwert. Barorezeptoren in den großen Gefäßen und dem Herzen registrieren deshalb jede Änderung der Herzleistung, die eine Gefahr für die Blutversorgung des Gehirns bedeutet. Sie kontrollieren auf physiologische Weise die Aktivierung des sympathoadrenergen Systems und die Freisetzung von Vasopressin. Bei Veränderungen der kardialen Funktionsparameter wie dem Abfall des Schlagvolumens oder des systemischen Blutdrucks steigern Vasopressin (ADH) und Adrenalin intravasales Volumen und Blutdruck, um die zerebrale Perfusion verlustfrei zu gewährleisten.

Bei einer chronischen Herzinsuffizienz ist die Funktion der atrialen und arteriellen Barorezeptoren gestört. Es kommt zu einer Abnahme der Empfindlichkeit des Barorezeptorensystems. Die Modulation des Sympathikus und der ADH-Freisetzung sind bedeutend eingeschränkt. Obwohl eine Volumenzunahme vorliegt, werden die regulatorischen Rezeptoren nicht mehr adäquat aktiviert. So kommt es zu einem Anstieg der neurohormonalen Aktivität. Folglich weisen viele chronisch herzinsuffiziente Patienten eine deutlich erhöhte Sympathikusaktivität auf. Die Reaktion auf endo- oder exogene Katecholamine ist deutlich vermindert [109]. Diese verminderte Reaktion lässt sich auf die Veränderungen des zellulären Effektormechanismus zurückführen. Die chronische Stimulation führt, wie oben beschrieben, zur Downregulation des β_1 -AR (siehe Abschnitt 1.4.2). Daraus resultiert eine ineffizientere Muskelkontraktion [110]. Dauerhaft kann die Hämodynamik so aber nicht ausreichend stabilisiert werden, weshalb durch Aktivierung des sympathoadrenergen Systems vermehrt Katecholamine und ADH ausgeschüttet werden. Letztlich entsteht so eine Art „Circulus vitiosus“, aus fortschreitender Downregulation der β_1 -AR, zunehmender Reduktion der Pumpfunktion und chronisch überhöhten Katecholamin- und ADH-Werten [94].

1.4.4 Der β_1 -adrenerge Rezeptor als Autoantigen

Die Bildung von (Auto-)Antikörpern gegen den β_1 -AR wurde in dieser Arbeit bereits angesprochen. Erstmals wurde dies im Zusammenhang mit der Chagaskrankheit beschrieben. Die Ak sind hier primär gegen die Proteinstrukturen des parasitären Erregers der Erkrankung gerichtet, die mit dem β_1 -AR kreuzreagieren [69]. Weiter wurde nachgewiesen, dass Seren von DCM-Patienten Ak gegen synthetische Peptide von β_1 -AR enthielten, die auch rezeptorvermittelte Funktionen beeinflussen konnten [70,111,112,113].

Übereinstimmungen zwischen Oberflächenmolekülen der Myozyten wie Membranrezeptoren und viralen oder bakteriellen Proteinen werden als eine Möglichkeit für die Entstehung endogener Rezeptor-Autoantikörper durch Antigen-Mimikry gesehen [66]. Eine weitere Hypothese zur ursächlichen Entstehung solcher Autoantikörper ist eine substanzielle Schädigung von Myozyten, die dann eine akute oder chronische Freisetzung von „Autoantigenen“ aus der Membran oder dem Zytoplasma zur Folge hat. Vermutlich kann eine solche substanzielle Myozytenschädigung im Rahmen eines akuten ischämischen (Myokardinfarkt) oder infektiösen/toxischen (Myokarditis) Ereignisses auftreten. In beiden Fällen könnte es durch das jeweilige Ereignis zur Apoptose und/oder Nekrose von Herzmuskelzellen kommen [62,114]. Die nachfolgende Präsentation der, dem Immunsystem bisher unbekanntem myokardialen „Autoantigene“ kann nun eine Autoimmunantwort hervorrufen. Im schlimmsten Fall würde diese eine dauerhafte immunvermittelte Schädigung des Myokards unter Beteiligung der zellulären (T-Zell) und/oder humoralen (B-Zell) Immunantwort hervorrufen [109,114,115]. Voraussetzung für den β_1 -AR als Antigen ist, dass Membranrezeptoren zu Oligopeptiden abgebaut werden, welche zumindest teilweise in der Lage sind einen Komplex mit MHC Klasse II Molekülen der Wirtszelle zu bilden. Immunologische Untersuchungen identifizierten lediglich die zweite extrazelluläre Domäne des β_1 -AR als immunogenes Antigen, welches in der Lage war T- und B-Zellen zu aktivieren [66,112,115]. Es wurde gezeigt, dass die Mehrzahl der gegen die zweite extrazelluläre Schleife gerichteten Ak den Rezeptor bevorzugt in seiner natürlichen Form erkennen [116,117]. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass genau diese Ak auch die Funktion des Rezeptors beeinflussen können und somit als „allosterische Modulatoren“ der Rezeptoraktivität betrachtet werden können. Sie

sind in der Lage bestimmte Konformationsänderungen des Rezeptors zu induzieren, zu destabilisieren oder zu stabilisieren [117,118]. Im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Herzinsuffizienz bzw. DCM scheinen solche (Auto-)Antikörper, die die Funktion der Herzmuskelzellen durch Modulation des β_1 -AR verändern, den Verlauf der Erkrankung ungünstig zu beeinflussen [60,61,93,119].

1.5 Etiology, Titre-Course, and Survival Study (ETiCS) - eine prospektive klinisch-diagnostische Studie

Seit Oktober 2010 untersucht die ETiCS-Studie u.a. die Rolle und Bedeutung des Immunsystems bei der Entstehung einer Herzinsuffizienz nach erstem Myokardinfarkt oder erster Myokarditis.

In Deutschland leiden circa 1,5 Millionen Menschen an einer Herzschwäche [120,121], in Europa sind es 10 Millionen Menschen [122]. In circa 60 % der Fälle beruht die Herzinsuffizienz auf einer Mangelversorgung des Myokards selbst, verursacht durch Arteriosklerose oder gar dem vollständigen Verschluss der Koronargefäße [122]. Ungeklärt („idiopathisch“) ist die Ursache der myokardialen Kontraktionsstörung bei circa 30 % der betroffenen Patienten [123]. Diese fasst man unter dem Begriff der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) zusammen. Sie unterteilt sich in genetische, nicht genetische, erworbene und gemischte Formen [2,45] (siehe Abschnitt 1.3.4).

Seit vielen Jahren wird die pathophysiologische Relevanz von Autoantikörpern bei der Entstehung einer Herzinsuffizienz diskutiert. Insbesondere bei der DCM erhärtete sich in den vergangenen Jahren der Verdacht, dass Autoantikörper bei der Entstehung und/oder dem Verlauf der DCM eine Rolle spielen könnten [61]. In einem human- analogen Rattenmodell [119] wurde nachgewiesen, dass ein Autoimmunangriff gegen den β_1 -adrenergen Rezeptor eine DCM verursachen kann [60]. Um eine Herzerkrankung negativ zu beeinflussen oder gar eine solche zu bedingen, wurde postuliert, dass nur Antikörper gegen aus dem Blutstrom frei zugängliche regulatorische Schlüsselproteine auf der Oberfläche der Kardiomyozyten von pathologischer Relevanz sein könnten [61]. Besonders Antikörper gegen den β_1 -adrenergen Rezeptor kämen hierfür in Frage.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass gegen die zweite extrazelluläre Schleife des β_1 -adrenergen Rezeptors gerichtete „konformationelle“ Kaninchen-

und Ratten- aber auch Patienten-Antikörper im Stande sind, eine aktive Rezeptorkonformation hervorzurufen. Dies kann zu einer Wirkungsverstärkung hormoneller Effektoren (z. B.: Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin) [117,124,125] führen. Hierdurch kommt es letztlich zu einer β_1 -adrenergen Überstimulation, einer Downregulation von β_1 -Rezeptoren und schließlich zu einem Fortschreiten der Herzinsuffizienz [94,126] (siehe Abschnitt 1.4.2).

2. Aufgabenstellung und Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Rolle des humoralen Immunsystems bzw. die Bedeutung von β_1 -adrenergen Autoantikörpern bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz.

Im Speziellen beschäftigt sich die Arbeit mit dem Einfluss von β_1 -adrenergen Autoantikörpern auf den Verlauf der kardialen Pumpfunktion innerhalb eines Jahres nach einem ersten akuten Myokardinfarkt (FAMI) oder einer ersten akuten Myokarditis (AMitis).

Basis für die Auswertung der kardialen Pumpfunktion bilden die bei Einschluss und nach 12 Monaten mittels Magnetresonanztomographie (MRT) ermittelten kardialen Funktionsdaten. In diesem Zusammenhang wurde ebenfalls untersucht, ob die Infarktgröße (d. h.: die freigesetzte Autoantigen-Menge) einen Einfluss auf die Ausbildung von β_1 -Autoantikörpern und den Verlauf des Autoantikörperstatus hat.

Weitere Fragestellungen:

1. Erholt sich die Pumpfunktion innerhalb eines Jahres bei akuten Vorderwandinfarkten nicht so schnell wie bei akuten Hinterwandinfarkten bzw. sind bei Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt größere Volumenzunahmen (EDV/ESV) und stärkere Funktionseinschränkungen als nach einem Hinterwandinfarkt zu erwarten?
2. Erholt sich die LVEF (unabhängig von der Lokalisation) bei großen Infarkten langsamer und weniger gut, als bei kleinen Infarkten?
3. Gehen größere Infarkte bzw. Infarkte mit stärkerer Funktionseinschränkung mit einer höheren Antigenexposition und somit Autoantikörperbildung einher?
4. Entwickelt sich die Pumpfunktion innerhalb eines Jahres bei AMitis-Patienten mit Rezeptor-Autoantikörpern schlechter als bei Ak-negativen Patienten?

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign der ETiCS-Studie

Die ETiCS-Studie ist die größte klinisch-diagnostische Studie im Bereich der herzgerichteten Autoimmunität in Europa. Prospektiv untersucht sie ca. 200 Patienten nach erstem Myokardinfarkt (**FAMI**) und ca. 150 Patienten nach erster Myokarditis (**AMitis**), um die Hypothese zu überprüfen, ob infolge dieser Ereignisse Autoantikörper gegen den β_1 -adrenergen Rezeptor („agonist-like- β_1 -aabs“) entstehen bzw. ob gebildete „agonist-like- β_1 -aabs“ Auswirkungen auf Entstehung und Verlauf einer Herzschwäche und die linksventrikuläre Pumpfunktion haben [2]. Im retrospektiven Teil der ETiCS-Studie wird die Prävalenz und der Titerverlauf von β_1 -Autoantikörpern bei 900 Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie, dilatativer Kardiomyopathie oder hypertensiver Herzkrankheit [2] untersucht.

Einschlusskriterien, um in die ETiCS-Studie aufgenommen werden zu können, waren:

A) Patienten mit erstem akutem Myokardinfarkt (FAMI)

FAMI-Patienten mussten eine ST-Hebung in mindestens zwei benachbarten Ableitungen (≥ 0.1 mV in den Extremitätenableitungen, $\geq 0,2$ mV in den Brustwandableitungen) oder ein neu dokumentierter Linksschenkelblock in Kombination mit den typischen klinischen und laborchemischen Zeichen eines Herzinfarktes aufweisen [127]. Zudem durfte kein Myokardinfarkt in der bisherigen Historie des Patienten beschrieben sein und eine Koronarangiographie musste den Infarkt bzw. den Gefäßverschluss bestätigen.

B) Patienten mit akuter Myokarditis (AMitis)

AMitis-Patienten mussten in ihrer Anamnese ein Haupt- und zwei Nebenkriterien aufweisen. Als Hauptkriterien („Major criteria“) festgelegt wurden ST-/T-Strecken Veränderungen im EKG, ventrikuläre Rhythmusstörungen, echokardiographischer Nachweis eines Perikardergusses oder Einschränkungen der LV-Pumpfunktion (ohne Korrelat in der Koronarangiographie). Nebenkriterien („Minor criteria“) waren neu aufgetretene Dyspnoe, Brustschmerzen, Tachykardie oder ein Infekt mit Fieber über 38°C in den letzten 30 Tagen vor Studieneinschluss.

Ausschlusskriterien für beide Studienarme waren:

Alter unter 18 Jahren, ein bösartiger Tumor oder jedwede Erkrankung, die die Lebenserwartung des Patienten unter ein Jahr beschränkte. Weiter wurden keine Patienten eingeschlossen, die ein Nierenversagen im Endstadium aufwiesen oder bereits chronisch hämodialysepflichtig waren. Eine fortgeschrittene rheumatische oder autoimmune Erkrankung unter immun-modulatorischer Therapie sowie angeborene neuromuskuläre Erkrankungen, Myasthenia gravis und Morbus Basedow stellten ebenfalls Faktoren dar, die einem Studieneinschluss entgegenstanden. Weitere Ausschlusskriterien waren Drogen- oder Alkoholmissbrauch sowie bei Frauen eine Schwangerschaft. Ebenso mussten alle Patienten physisch und psychisch in der Verfassung sein, die Aufklärung zu verstehen und selbst zu unterzeichnen.

Primäre Endpunkte der prospektiven ETiCS-Studie (FAMI und AMitis) waren vorhandene aktive β_1 -Auto-Ak bei Diagnosestellung sowie bei FUP 1, 2 und 3.

Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung des klinischen Status` und die damit einhergehende Änderung der NYHA-Klassifikation, die Veränderung der kardialen Parameter (EDV) und Funktion (LVEF), das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien und der Tod jeder Ursache (time to all-cause death).

Patienten nach erstem Herzinfarkt und Patienten nach erster Herzmuskelentzündung stellten die beiden Kollektive der prospektiven ETiCS-Studie und durchliefen dasselbe Untersuchungsprotokoll.

ETiCS-Studienteilnehmer wurden bei Einschluss sowie nach drei, sechs und 12 Monaten untersucht (Follow-Up 1, 2 und 3) (siehe Abb. 3). Zu diesen Zeitpunkten erfolgten eine körperliche Untersuchung, ein EKG, ein Langzeit-EKG und eine Echokardiographie. Eine Magnetresonanztomographie des Herzens wurde bei Einschluss und nach 12 Monaten durchgeführt. Bei allen Terminen erfolgten eine Erhebung der Lebensqualität sowie Blut- und Urinuntersuchungen.

Die Koronarangiographie sicherte die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes. AMitis Patienten wurden zur Sicherung der Diagnose einer Endomyokard-Biopsie unterzogen.

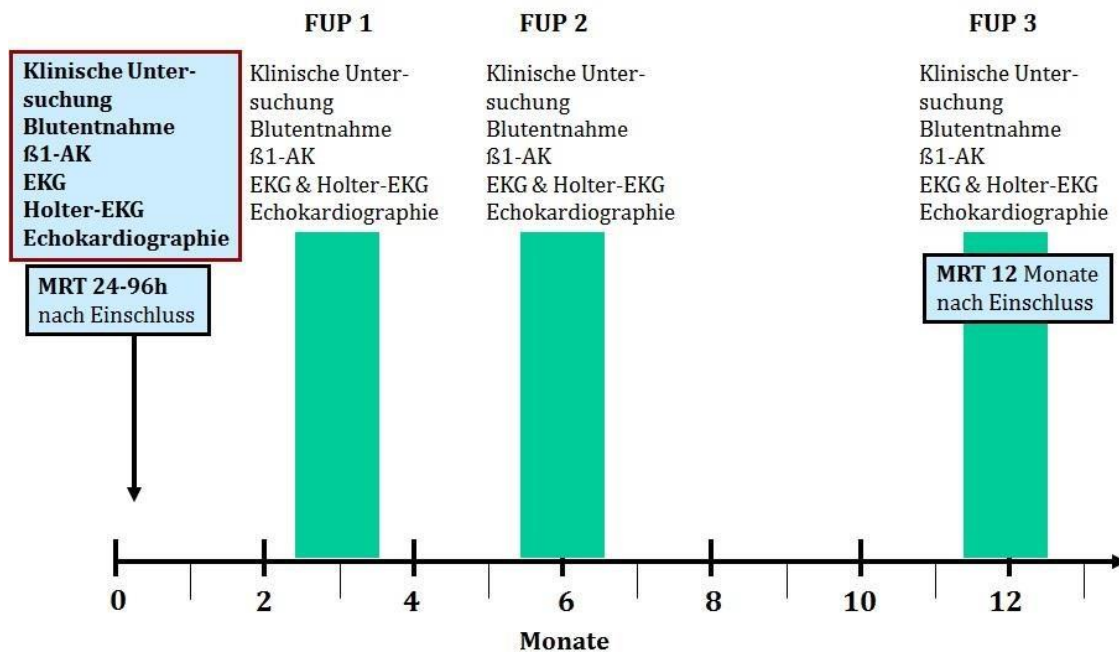


Abbildung 3:

Übersicht der Einschluss und FUP-Untersuchungen. Modifiziert nach Deubner N. et al.: Cardiac β_1 -adrenoceptor autoantibodies in human heart disease: rationale and design of the ETiCS-Study, *Eur J Heart Fail*, 2010[2].

Neben dem Universitätsklinikum Würzburg als Studienleitung beteiligen sich als Studienzentren das Universitätsklinikum Berlin, Essen, Göttingen, Greifswald, Hannover, Heidelberg, Leipzig, Marburg, das Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart sowie Tübingen innerhalb von Deutschland an der Rekrutierung von FAMI- und AMitis-Studienpatienten. International halfen zudem die Universitäten Belgrad, und Padua dabei AMitis-Patienten in die ETiCS-Studie einzuschließen (Abb. 4).

Die Ethikkommission der Julius-Maximilians-Universität Würzburg hatte keinerlei Bedenken/Einwände gegen die Durchführung der ETiCS-Studie (Aktenzeichen **186/07**, Bescheid vom 14.01.2008). Ebenso wurden alle nachfolgenden Studien- bzw. Protokollamendments (vom 19.05.2008, 16.02.2009, 20.07.2009, 12.01.2011 und zuletzt vom 23.11.2015) von der lokalen Ethikkommission Würzburg ohne Bedenken/Einwände votiert.

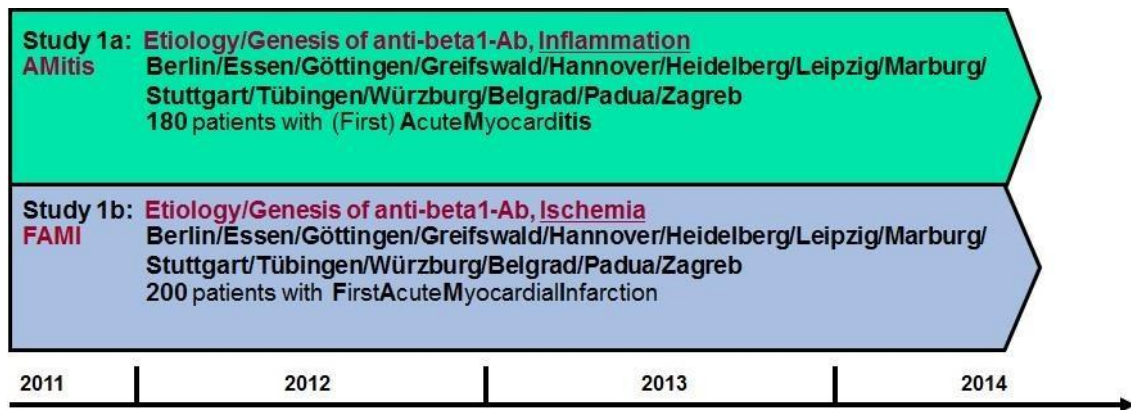


Abbildung 4:

Teilnehmende Zentren der ETiCS- Studie. Modifiziert nach Deubner N. et al.: Cardiac β_1 -adrenoceptor autoantibodies in human heart disease: rationale and design of the ETiCS-Study, *Eur J Heart Fail*, 2010[2].

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt in der Betrachtung der kardialen Funktionsdaten der erhobenen Magnetresonanztomographien der Herzen und deren Verlauf innerhalb von 12 Monaten. Der Verlauf der Herzfunktion sollte zudem abhängig vom Antikörperstatus untersucht werden, ebenso wie ein möglicher Zusammenhang zwischen Antikörperstatus und Infarktgröße.

3.2 Patientenkollektiv

Im **FAMI**-Arm des prospektiven Teils der ETiCS-Studie wurden zwischen Oktober 2010 und Februar 2014 an der Universitätsklinik Würzburg 125 Patienten im Alter von 24 bis 77 Jahren (mittleres Alter 57,4 Jahre) eingeschlossen.

92 dieser Patienten erhielten ein MRT innerhalb von 96 Stunden nach dem Einschluss in die Studie. Bei 77 von 92 Patienten wurde ein MRT im Rahmen des FUP3 durchgeführt. Die MRT-Daten von 56 Patienten konnten aufgrund von Artefakten im MRT, Platzangst bei der Untersuchung, Adipositas, schlechtem Allgemeinzustand, Studienaustritt auf eigenen Wunsch oder frühzeitigem Tod nicht oder nicht vollständig erhoben oder ausgewertet werden. Diese Patienten wurden bei dem im Rahmen der vorliegenden Arbeit analysierten Patientenkollektiv nicht berücksichtigt.

Vollständige Datensätze, (ein MRT nach 96 Stunden und ein MRT nach 12 Monaten, Ak-Messungen), wurden von 69 Patienten (6 Frauen und 63 Männer) ausgewertet.

Von diesen Patienten erlitten 34 einen Vorderwandinfarkt und 35 einen Hinterwandinfarkt.

Im **AMiTiS**-Arm der ETiCS-Studie wurden MRT-Daten von 26 Patienten mit vollständigem Follow-Up (zwei Frauen und 24 Männer), im Alter von 19 bis 62 Jahren (mittleres Alter 36,5 Jahre) ausgewertet. Diese Patienten wurden neben dem Uniklinikum Würzburg in folgenden Zentren eingeschlossen: Berlin, Heidelberg, Marburg, Stuttgart und Tübingen.

3.3 Elektrokardiogramm

Die Patienten des FAMI-Arms der ETiCS-Studie gelangten in der Regel mittels Rettungswagen in das Universitätsklinikum Würzburg. Bereits vor Ort, spätestens aber im Rettungswagen wurde ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) geschrieben.

Anhand der Ableitungen die eine ST-Hebung aufweisen wurde festgestellt, ob es sich gemäß nachstehender Definition um einen Vorder- oder Hinterwandinfarkt handelte:

Bei einem Vorderwandinfarkt zeigen die EKG-Ableitungen aVL, I (II) sowie V1- V6 eine ST-Hebung.

Bei einem Hinterwandinfarkt zeigen die EKG-Ableitungen III (II), aVF und sowie ggf. V5, V6 eine ST-Hebung.

Im Erst-EKG mussten als Einschlusskriterium für die ETiCS-Studie zwei benachbarte Ableitungen eine ST-Hebung von ≥ 0.1 mV in den Extremitätenableitungen und $\geq 0,2$ mV in den Brustwandableitungen aufweisen [127].

Zudem wurden Herzfrequenz, Herzrhythmus und das Vorhandensein eines Schrittmachers dokumentiert. Auch PQ-, QRS- und QT-Zeiten, die elektrische Herzachse und der Sokolow-Index wurden bestimmt.

EKG-Auswertungen erfolgten im Rahmen der Baseline-Untersuchung sowie bei allen drei Kontroll-Untersuchungen (Follow-Up nach zwei bis drei, sechs und 12 Monaten).

3.4 Labordiagnostik

3.4.1 Kreatinkinase

Die Kreatinkinase ist ein Enzym das phosphoryliert, im Speziellen eine N-Phosphoryl-Gruppe von Phospho-Kreatin auf ADP überträgt. Dadurch entsteht ATP, welches für die Zellen des Körpers als universeller Energielieferant dient. Folglich wird die Kreatinkinase besonders in Muskelzellen und im Gehirn exprimiert. Die Kreatinkinasen werden in vier Untergruppen eingeteilt (CK-MM Skelettmuskeltyp, CK-MB Myokardtyp, CK-BB Gehirntyp und CK-MiMi Mitochondrientyp). Von besonderer Bedeutung ist die Kinase des MB-Typs. Sie ist im Myokard lokalisiert und besitzt eine M und eine B Untereinheit (CK-MB). [128,129,130]

Der Gesamt-CK Wert in der Laboranalytik bezieht sich immer auf alle vier Isoenzyme im Blut. Normwerte liegen bei Frauen <145 U/l, bei Männern <170 U/l. Ist der Gesamt-CK Wert erhöht, weist dies in der Regel auf eine Herz- oder Skelettmuskelerkrankung hin, wobei die Werte bei Skelettmuskelerkrankungen meist deutlich über denen einer Herzerkrankung liegen. Für die Diagnostik eines Herzinfarkts wird neben Troponin immer der CK-MB-Wert herangezogen, da dieser bei einer Schädigung von Herzmuskelzellen erhöht ist.

3.4.2 Antikörperdetektion mittels Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer

Nachdem die Anzahl β_1 -Rezeptor (Auto-) Ak-positiver Patienten mit DCM in verschiedene Studien je nach Untersuchungsmethode (z.B.: Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Radioimmunassay (RIA), Westernblot) sehr stark divergierten, wurde Anfang 2006 ein neues fluoreszenz-basiertes Screeningverfahren für den Nachweis von funktionell aktiven Anti- β_1 -adrenergen Antikörpern entwickelt [71,113,131,132,133,134,135]. Hierfür wurde ein neuer, hoch sensitiver und spezifischer fluorezierender cAMP-Sensor (Epac1-basierter Fluoreszenz Sensor) eingesetzt. Dieser ermöglichte die Visualisierung und Quantifizierung eines rezeptorvermittelten Anstiegs von cAMP in Sensor-haltigen Zellen mittels Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (FRET). Zyklische β_1 -Rezeptor homologe Peptide dienen bei dieser Methode dazu, die Spezifität der Anti- β_1 -EC_{II}-Ak-vermittelten Rezeptoraktivierung dadurch nachzuweisen, dass sie den Antikörpereffekt blockieren.

In einer Studie unserer Arbeitsgruppe [136] wurden 77 Patienten (22 ICM/55 DCM) die positiv auf Anti- β_1 -Antikörper getestet waren sowie 50 Patienten einer Kontrollgruppe nochmals mittels FRET untersucht. Die IgG-Fractionen aller 22 zuvor positiv auf Anti- β_1 -Ak getesteten Patienten (5 ICM/17 DCM) riefen einen deutlichen cAMP Anstieg hervor, als Hinweis auf eine Rezeptoraktivierung („high-activator“). Die Effekte dieser Ak konnten durch Peptide des zweiten extrazellulären- β_1 -adrenergen Loops ($\beta_1\text{EC}_{II}$) blockiert werden. Die IgG-Fractionen aller Patienten der Kontrollgruppe und von 32 zuvor negativ auf Anti- β_1 -Ak getesteten Patienten (17 ICM/15 DCM) beeinflussten die zelluläre cAMP-Produktion hingegen nicht. Überraschenderweise fand die neue FRET-Methode bei 23 zuvor negativ getesteten DCM Patienten Anti- β_1 -Ak. Die cAMP-Produktion war in diesen Fällen jedoch deutlich geringer und lies sich durch Peptide des ersten extrazellulären β_1 -adrenergen Loops ($\beta_1\text{EC}_I$) blockieren („low-activator“). Die neue FRET-Methode hat sich somit als valide und höchst sensibel erwiesen [136].

Für die geplanten Hochdurchsatzmessungen im Rahmen der ETiCS-Studie kam sie jedoch an ihre technischen Grenzen. Die ursprünglich geplanten Messungen im 96-Well Format ließen sich aufgrund von

- a) Vorschubschwierigkeiten der Messplatte über das Messokular des FRET-Mikroskops und
- b) Schwierigkeiten beim Wiederauffinden identischer Zellen in verschiedenen Messzyklen (um die Kinetik des cAMP-Anstiegs zu ermitteln)

bis heute nicht reproduzierbar etablieren.

3.4.3 Antikörperdetektion mittels Durchflusszytometrie

Alternativ wurde eine Hochdurchsatzmethode zur Auto-Ak-Detektion im Rahmen der ETiCS-Studie mittels Durchflusszytometrie entwickelt. Die Durchflusszytometrie beschreibt ein Verfahren zur Zellmessung bei dem die Expression von Oberflächenmolekülen oder Proteinen gemessen wird. Die Zellen werden zunächst sortiert und einzeln durch eine Kapillare gesogen. Dabei passieren sie einen Laser und Streulicht bzw. Fluoreszenzsignale werden ausgelöst und aufgezeichnet. Einerseits wird dabei die Lichtstreuung, andererseits das emittierte

Fluoreszenzlicht der Antikörper-gekoppelten Fluorophore detektiert. So können in sehr kurzer Zeit große Zellpopulationen untersucht werden. Das Vorwärtsstreulicht (FSC- Forward Scatter) beschreibt die Beugung des Lichts im flachen Winkel und ist abhängig vom Volumen der Zelle. Das Seitwärtsstreulicht (SSC- Sidewards Scatter) ist ein Maß für die Brechung des Lichts im rechten Winkel, sie ist abhängig von der Granularität der Zelle, der Größe und Struktur ihres Zellkerns und der Menge der Vesikel in einer Zelle. Weiter kann man im Durchflusszytometer Fluoreszenzfarben messen. Hierfür verwendet man Farbstoffe, die an bestimmte Zellbestandteile binden oder an Marker-Ak gekoppelt sind.

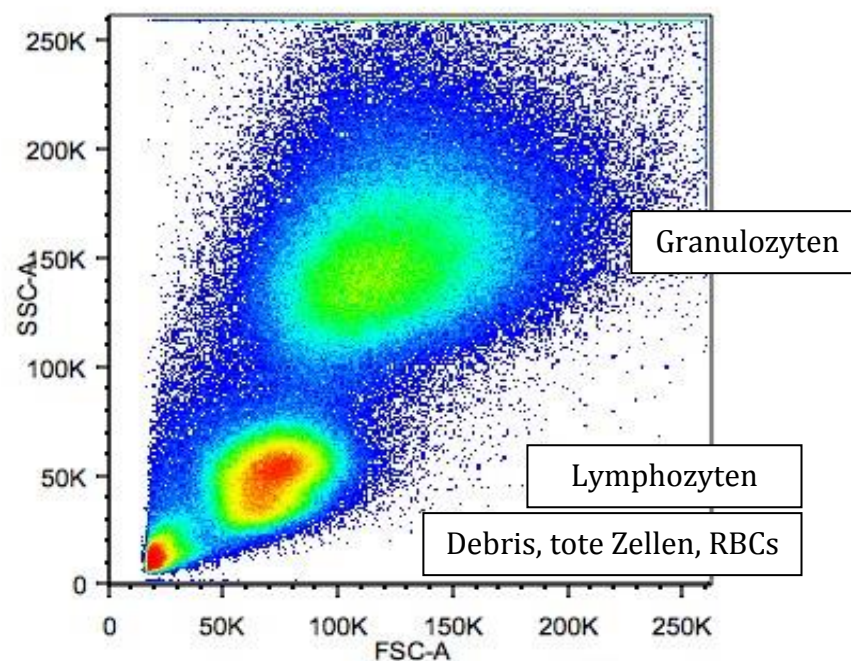


Abbildung 5:

Dot Plot Darstellung der Durchflusszytometrie (pseudo-color plot) am Beispiel eines FAMI-Patienten. Jeder blaue Punkt entspricht einer Zelle. Bei einer bestimmten Anzahl Zellen auf einem Punkt wird dies in unterschiedlichen Farben dargestellt (blau-grün-gelb-rot). Die X-Achse, das Vorwärtsstreulicht (FSC=Forward Scatter) ist ein Maß für die Beugung des Lichts im flachen Winkel abhängig vom Volumen der Zelle. Die Y-Achse, das Seitwärtsstreulicht (SSC=Side Scatter) ist ein Maß für die Brechung des Lichts im rechten Winkel, beeinflusst von der Granularität der Zelle, der Größe und Struktur ihres Zellkerns und der Menge der Vesikel in einer Zelle (dargestellt in K=Kilo). Die Population mit hohen FSC und SSC-Werten repräsentiert Granulozyten, die Bevölkerung mit weniger FSC und SSC stellen Lymphozyten und Lymphoblasten dar. RBCs (Erythrozyten, rote Blutzellen), Debris und abgestorbene Zellen haben die niedrigsten FSC und SSC. Modifiziert nach Xin Ding, Institut für Immunologie Würzburg [137].

Für die ETiCS-Studie wurde in Kooperation mit dem Institut für Immunologie ein neues high-throughput FACS-Verfahren zur Messung humaner, gegen den EC_{II}-Loop

des β_1 -Rezeptors gerichteter Autoantikörper mittels antigen-beschichteter Beads etabliert. Für das Verfahren wurden steigende Konzentrationen (2, 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) von β_1 -EC_{II}-Peptid über 72 Stunden an M-270 Epoxy Dynabeads (Life Technologies) gekoppelt; 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ scrambled Peptide (gleiche AS in aleatorischer Reihenfolge) dienten als Kontrolle. 1×10^4 solcher Epoxy-Beads wurden auf 96-Well-Platten verbracht, mit PBS/10 % Humanalbumin geblockt (15 Minuten auf Eis), und dann mit 1:100 verdünnten Patientenserum (PBS, 0.1 % BSA, 0.02 % NaN₃) für 15 Minuten auf Eis inkubiert (50 μl Reaktionsvolumen). Ein monoklonaler β_1 -EC_{II}-Rattenantikörper (MAk 13F6) diene als Positivkontrolle. Nach vier maligem Waschen und Transfer der Beads in eine frische 96-Well-Platte, Inkubation mit FITC (Dianova)-markierten Esel-anti-human IgG-Fab(2) (bzw. für Ratten-MAk mit FITC-markierten Esel-anti-Ratte-IgG) sekundären Antikörpern und erneutem Waschen der Beads wurden diese mit Hilfe eines FACScan-flow Zytometers gemessen (Grün-Fluoreszenz).

3.5 Magnetresonanztomographie

Die Patientenkollektive (FAMI und AMitis) der ETiCS-Studie wurden im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg mit einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen (MAGNETOM® Skyra bzw. MAGNETOM® Prisma fit, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) untersucht. Die erste Untersuchung fand innerhalb von 96 Stunden nach kardiovaskulärem Ereignis statt. Im Rahmen des FUP3 (nach 12 Monaten) erfolgte eine MRT-Kontrolle. Die MRT-Untersuchungen fanden in Rückenlage statt, dauerten zwischen 60 und 90 Minuten und als Kontrastmittel (KM) wurde bei allen Untersuchungen das paramagnetisch wirkende Gadolinium, ein Element der seltenen Erden, verwendet [138]. Um eventuellen Bewegungsartefakten durch Herzschlag und Atmung des Patienten vorzubeugen und den gesamten Herzzyklus (einschließlich der Diastole) zu erfassen, wurden die MRT-Aufnahmen EKG-getriggert und in Atemanhaltetechnik akquiriert.

Zur Darstellung der kurzen Herzachse wurde eine Cine-Akquisition den Einzelbildern vorgezogen, da die Bewegung der langen Achse und die Ventrikelfüllung sichtbar gemacht werden sollte. Die vertikale lange Achse wurde

orthogonal zu den zwei transaxialen Aufnahmen von Ventrikelspitze und Mitralklappenebene gewählt. Die horizontale lange Achse stand dabei senkrecht auf der vertikalen langen Achse und verlief mittig durch die Mitralklappe und die Ventrikelspitze.

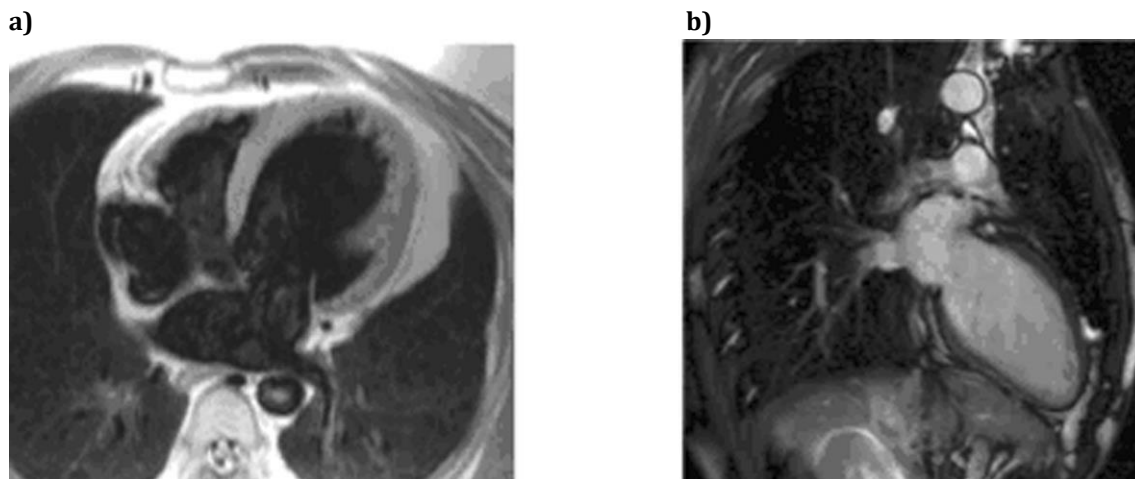


Abbildung 6: transaxiale (a) und vertikale (b) MRT-Bildgebung des Herzens, Entnommen aus dem Studien-Manual der ETiCS-Study. Mit freundlicher Genehmigung des Studienkoodinators (Prof. Dr. R. Jahns).

Im Zustand maximaler Expiration wurden Cine-Bilder in der vertikalen und horizontalen langen Achse mit anschließenden angrenzenden Cine-Bildern der kurzen Achse von der atrioventrikulären Klappenebene bis hin zur Ventrikelspitze akquiriert.

Für die durchgeführten MRT-Untersuchungen betrug die Bildschichtdicke ca. 8 mm ohne Gap, Echozeit (TE), Repetitionszeit (TR) und Flip Winkel waren dabei abhängig von der jeweiligen Untersuchungssequenz.

Sequenz	Echozeit (ms)	Repetitionszeit (ms)	Flip Winkel (°)
haste tra db	45	707	110
tse db t2	70	2345	180
trufti cine	1.5	44	45
Perfusion moco	1.3	205	38
LE PSIR	1.2	1026	40
LE MAG	1.2	1026	40

Tabelle 1: Übersicht über Echozeit, Repetitionszeit und Flip Winkel abhängig von der Untersuchungssequenz.

Grundlage für die Auswertung der kardialen MRT's waren die transaxiale, die koronale und die sagittale Ebene. Diese drei Referenzebenen ermöglichten die Beurteilung der Lage und Achse des Herzens. Die Analyse wurde mittels halbautomatischer Software von Siemens (Argus function) durchgeführt und beinhaltete folgende repetitive Schritte:

- die Software vermisst halbautomatisch den linken Ventrikel in Endsystole und Enddiastole, basierend auf den die Ventrikelgrenzen vorgebenden Markierungen
- werden die endocardialen und epicardialen Grenzen des linken Ventrikels in allen Herzphasen und Schichten erfasst
- die Bewegung der Mitralklappe wird anhand der Cine-Bilder der langen Achse erfasst

Darüber hinaus wurde die „Blutvolumenschwellenwertbildung“ dazu genutzt, um die Papillarmuskeln des Herzens darzustellen. Die LV-Masse wurde anhand der enddiastolischen Bilder errechnet. Das endsystolische Volumen (ESV) und das enddiastolische Volumen (EDV) wurden aus dem linksventrikulären Volumen und der Zeit aller erhobenen Bilder und Messpunkte generiert. Das Schlagvolumen (SV) wurde dann aus der Differenz von EDV und ESV, die Ejektionsfraktion (LVEF) aus dem Quotienten von SV und EDV berechnet.

Die ermittelten Funktionsdaten wurden durchgängig in absoluten und normalisierten Werten angegeben. Letztere wurden mittels der Dubois-Formel berechnet.

$\text{Körperoberfläche}[\text{m}^2]=0.007184 \times \text{Körpergröße} [\text{cm}]^{0.725} \times \text{Körpergewicht} [\text{kg}]^{0.425}$

- **Absolute Werte:** Ejektionsfraktion (LVEF %), Enddiastolisches Volumen (EDV ml), Endsystolisches Volumen (ESV ml), Schlagvolumen (SV ml), Herzzeitvolumen (HZV l/min), Linksventrikuläre Masse (LV-Masse g)
- **Normalisierte Werte:** Enddiastolisches Volumen (EDV ml/m²), Endsystolisches Volumen (ESV ml/m²), Schlagvolumen (SV ml/m²), Herzindex (HI l/min/m²), Linksventrikuläre Masse (LV-Masse g/m²)

3.6 Verwendete Software

In dieser Arbeit gezeigte Diagramme und dazugehörige statistische Berechnungen wurden mit Microsoft Excel® angefertigt. Die Korrelationsanalyse zwischen Gesamt-CK, Antikörperstatus und LVEF bei FAMI und AMitis (siehe Abb.14a-c und 18a-c) wurden mit Graphpad Software (GraphPadPrism7®) erstellt.

Patienten-Seren auf β_1 -EC_{II}-Autoantikörper wurden mittels Flow-Jo Software (Treestar; Ashland, Orlando, USA) ausgewertet. Halbmaximale Bindungsstärken (Affinität) von β_1 -EC_{II}-Antikörpern an Peptid-beschichtetet Epoxy-Beads wurden mittels GraphPad-Prism berechnet.

Die Analyse der MRT's wurde mittels halbautomatischer Software von Siemens (Argus function; Forchheim, Deutschland) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Der Verlauf der MRT-Funktionsdaten bei Vorder- und Hinterwandinfarkt (VWI und HWI)

Im Rahmen der ETiCS-Studie wurden alle eingeschlossenen FAMI-Patienten mittels MRT untersucht. Die erste MRT wurde innerhalb von 96 Stunden nach dem akuten Myokardinfarkt durchgeführt. 12 Monate nach dem Herzinfarkt wurde im Rahmen des FUP 3 eine weitere MRT durchgeführt. Die Entwicklungen der kardialen Funktionsdaten innerhalb dieses Jahres sind von besonderem Interesse.

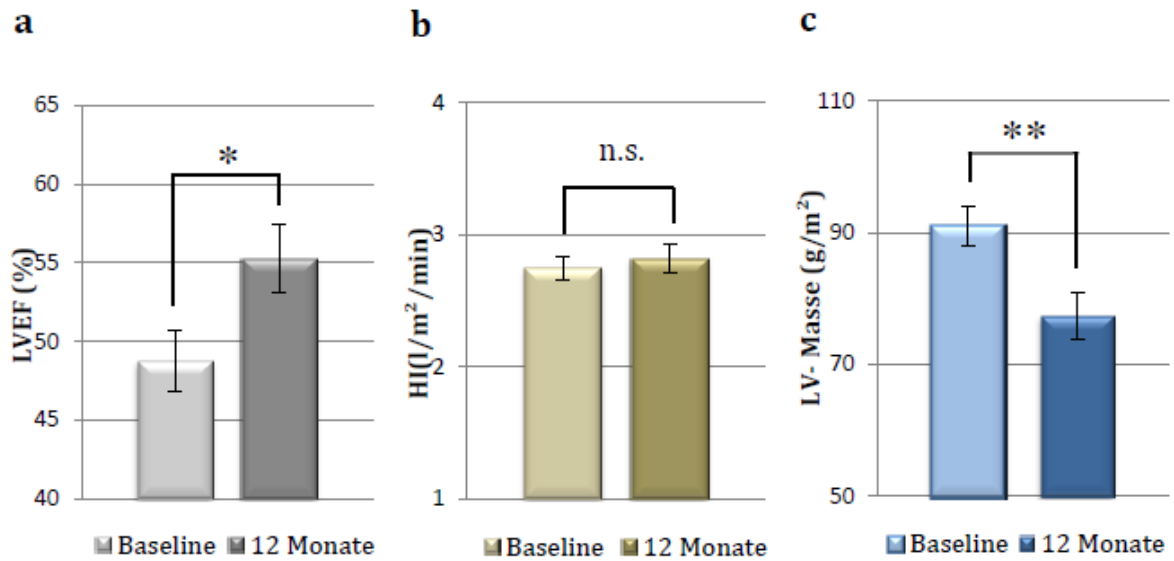
Die Mittelwerte der 34 Patienten, die einen **Vorderwandinfarkt** (VWI) erlitten hatten, wiesen bei Einschluss eine deutliche Einschränkung der Auswurffraktion auf (LVEF $48,7 \pm 2$ %). Innerhalb von 12 Monaten kam es zu einer signifikanten Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) auf $55,2 \pm 2$ % ($p < 0,05$; Abb. 7a). Somit erreichte die Mehrzahl unserer Patienten mit VWI innerhalb des ersten Jahres nach Myokardinfarkt eine LVEF im unteren Normbereich. Betrachtet man die nach der Dubois-Formel (anhand Körpergröße und Körpergewicht) berechneten Funktionsdaten, nahm der Herzindex (HI) im Zeitrahmen von 12 Monaten nur minimal zu. Er verbesserte sich nicht signifikant von $2,7 \pm 0,1$ auf $2,8 \pm 0,1$ l/m²/min ($p = 0,60$; Abb. 7b) und lag mit diesem Wert im unteren Normbereich.

Das enddiastolische Volumen (EDV) stieg von $83 \pm 2,7$ auf $88 \pm 3,1$ ml/m² ($p = 0,25$) innerhalb von 12 Monaten, das endsystolische Volumen (ESV) lag zum Zeitpunkt des Einschlusses bei $42,3 \pm 2,3$ ml/m² und blieb nach einem Jahr nahezu unverändert bei $40,7 \pm 3,2$ ml/m² ($p = 0,69$; siehe Abb. 8a). Das Schlagvolumen (SV) lag bei Einschluss im Mittel mit $39,2 \pm 1,5$ ml/m² deutlich unter der Norm erholte sich innerhalb von 12 Monaten signifikant auf $45,1 \pm 2$ ml/m² ($p < 0,05$; Abb. 8a). Die linksventrikuläre Masse (LV-Masse) der VWI-Patienten reduzierte sich innerhalb eines Jahres signifikant von 91 ± 3 g/m² auf $77,4 \pm 3,5$ g/m² ($p < 0,005$; Abb. 7c).

Die Mittelwerte der 35 Patienten, die einen **Hinterwandinfarkt** (HWI) erlitten hatten, zeigten bei generell besseren Ausgangswerten kaum Volumenveränderungen oder Veränderungen der Herzfunktion. Die Mittelwerte der LVEF stiegen innerhalb von 12 Monaten nach HWI nicht signifikant von $54,6 \pm 1,3$

auf $57 \pm 1,9$ % ($p=0,284$; Abb. 7d). Der HI veränderte sich nicht relevant und lag mit $2,6 \pm 0,1$ l/m²/min ($p=0,66$; Abb. 7e) nach einem Jahr im unteren Normbereich. Das EDV stieg innerhalb von 12 Monaten von $73 \pm 2,2$ auf $75 \pm 2,8$ ml/m² ($p=0,48$) an, das ESV blieb unverändert und betrug 33 ± 2 ml/m² ($p=0,9$). Das Auswurfvolumen steigerte sich nur unwesentlich von $40,1 \pm 1,4$ auf $42,4 \pm 1,9$ ml/m² ($p=0,32$; siehe Abb. 8b). Die Werte der LV-Masse reduzierten sich innerhalb eines Jahres nicht signifikant von $80 \pm 2,7$ g/m² auf $74 \pm 2,5$ g/m² (Abb. 7f; $p=0,1$).

VWI (n=34)



HWI (n=35)

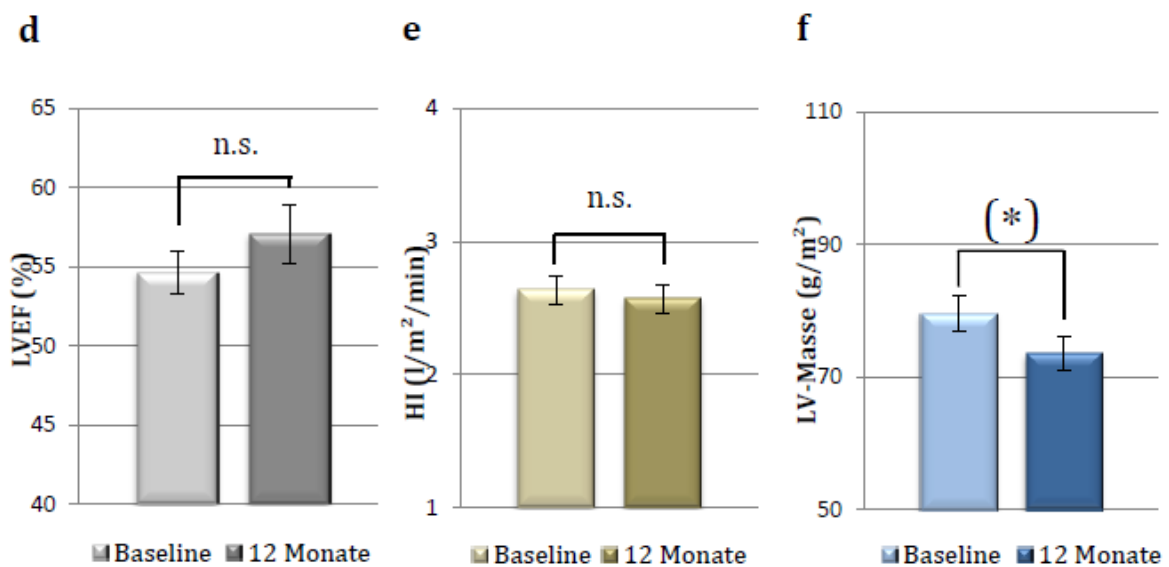


Abbildung 7:

Entwicklung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF in %), des Herz Index (HI in l/m²/min) und der linksventrikulären Masse (LV-Masse in g/m²) innerhalb eines Jahres bei Vorderwandinfarkt (VWI a,b,c) und bei Hinterwandinfarkt (HWI d,e,f).

Die Säulen entsprechen den Mittelwerten±Standardabweichung von n=34 Patienten mit VWI und n=35 Patienten mit HWI. Bei VWI zeigt sich eine signifikante Zunahme der LVEF, der HI steigt nur gering. Die LV-Masse nimmt signifikant ab. Bei HWI ist ebenfalls eine gering (nicht signifikante) Zunahme der LVEF zu erkennen, der HI ändert sich allerdings nicht. Die LV-Masse nimmt deutlich ab und erreicht fast Signifikanzniveau. n.s.=nicht signifikant; (*)=p<0,1; *=p<0,05; **=p<0,01

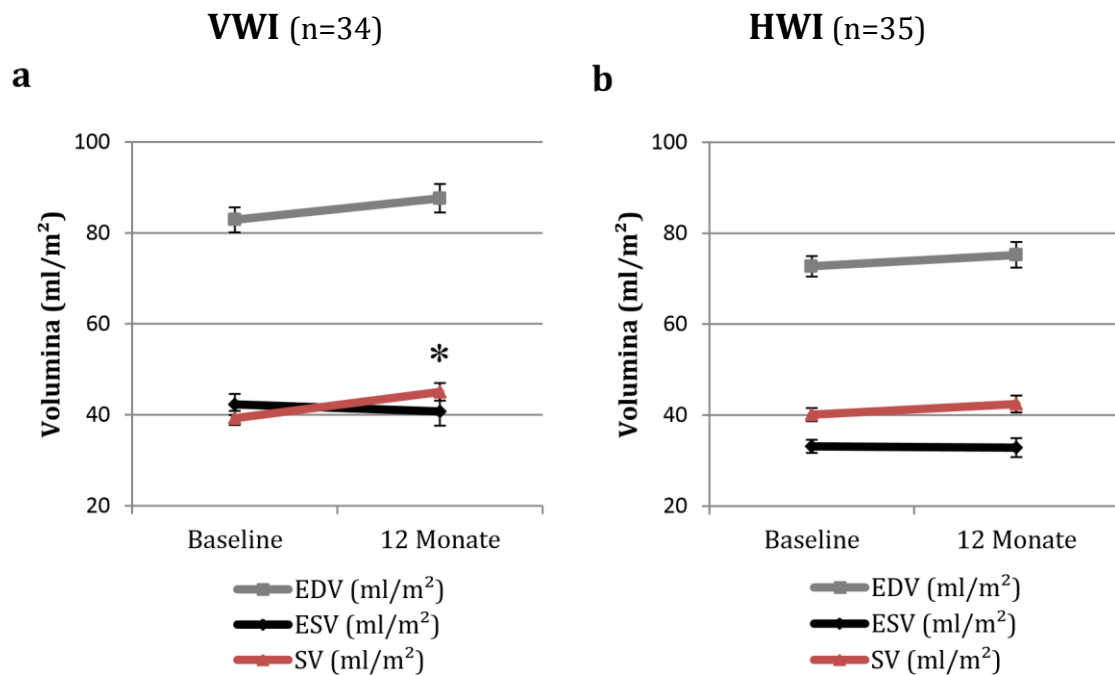


Abbildung 8:

Entwicklung der auf die Körperoberfläche normalisierten Volumina (enddiastolisches Volumen-EDV, endsystolisches Volumen-ESV, Schlagvolumen-SV) in ml/m² bei Vorderwandinfarkt (VWI a) und Hinterwandinfarkt (HWI b) innerhalb eines Jahres.

Dargestellt ist der Verlauf der Mittelwerte±Standardabweichung von n=34 Patienten mit VWI und n=35 Patienten mit HWI. Bei VWI nimmt das EDV zu, wohingegen sich das ESV leicht reduziert. Das SV steigt signifikant (*=p<0,05).

Bei HWI zeigen sich kaum Volumenveränderungen.

4.2 Die Entwicklung der Herzfunktion abhängig von der Gesamt-CK bei VWI und HWI

Auf die Infarktgröße wurde, wie eingangs (Abschnitt 3.4.1) bereits beschrieben, aus dem Wert der Kreatinkinase (CK) geschlossen. Prae-interventionelle Gesamt-CK Werte bis 1000 U/l wurden danach als Surrogat für relativ „kleine“, Gesamt-CK Werte über 1000 U/l als Surrogat für relativ „große“ Myokardinfarkte angenommen. Von den 34 VWI-Patienten hatten n=21 Patienten einen kleineren (CK <1000 U/l) und n=13 Patienten einen größeren Infarkt (CK >1000 U/l).

Die Patientengruppe, die einen weniger schweren VWI erlitt, zeigte bei besseren Ausgangswerten einen ähnlichen Verlauf der Herzfunktion wie der Durchschnitt aller Patienten mit VWI, wobei die Erholung der Pumpfunktion innerhalb der ersten 12 Monate nach Infarkt in dieser Subgruppe allerdings besonders deutlich

ausgeprägt war. Die Ejektionsfraktion verbesserte sich signifikant von $51 \pm 2,5$ % bei Studieneinschluss auf 59 ± 2 % beim 12 Monats FUP ($p < 0,05$; Abb. 9a). Der HI nahm von $2,6 \pm 0,1$ auf $2,7 \pm 0,2$ l/m²/min im Zeitrahmen von 12 Monaten nicht signifikant ($p = 0,54$; Abb. 9c) nur minimal zu. Das EDV reduzierte sich von 83 ± 4 auf 80 ± 4 ml/m² ($p = 0,49$) innerhalb des Beobachtungszeitraums, das ESV lag zum Zeitpunkt des Einschlusses bei 40 ± 3 ml/m² und reduzierte sich ebenfalls auf $34 \pm 2,8$ ml/m² ($p = 0,1$; siehe Abb. 11a). Signifikant verbesserte sich das Schlagvolumen innerhalb von 12 Monaten von 41 ± 2 auf 46 ± 2 ml/m² ($p = 0,05$; Abb. 11a). Die linksventrikuläre Masse ging im Beobachtungszeitraum signifikant von 88 ± 4 auf 71 ± 5 g/m² zurück ($p < 0,001$; Abb. 9e) und stützt die Vermutung, dass sich die Herzfunktion bei einer niedrigen Gesamt-CK und CK-MB in der Regel gut erholt. Studienteilnehmer mit Gesamt-CK Werten über 1000 U/l zeigten dem gegenüber eine deutlich geringere Funktionsverbesserung. Die LVEF stieg innerhalb von 12 Monaten nur leicht von $46 \pm 3,1$ auf $49 \pm 4,3$ % ($p = 0,546$; Abb. 9b) und lag damit deutlich unter dem Mittelwert des Durchschnitts aller VWI-Patienten (55 %). Die Pumpfunktionseinschränkung bei großen Infarkten blieb somit im ersten Beobachtungsjahr fast unverändert bestehen. Das EDV stieg innerhalb von 12 Monaten signifikant von 81 ± 2 auf 99 ± 4 ml/m² ($p = 0,001$; Abb. 11b). Herzindex und Schlagvolumen verbesserten sich in dieser Gruppe kaum (Abb. 9d und 11b). Die LV-Masse nahm von $96 \pm 4,4$ auf $86 \pm 4,5$ g/m² ($p = 0,09$; Abb. 9f) erneut sichtbar ab.

Von den 35 HWI-Patienten hatten $n = 25$ einen „kleineren“ (CK < 1000 U/l) und $n = 10$ einen „größeren“ Herzinfarkt (CK > 1000 U/l).

Die kardialen Funktionsdaten der 25 Studienteilnehmer mit kleinem HWI zeigten ähnliche Verläufe wie der Durchschnitt aller HWI Patienten. Die LVEF stieg nicht signifikant von $56,8 \pm 1,6$ auf $59,3 \pm 2$ % ($p = 0,33$; Abb. 10a). Der HI blieb ebenso wie die Volumina innerhalb von 12 Monaten in der Gruppe der kleinen Hinterwandinfarkte fast unverändert (Abb. 10c, 11c). Die LV-Masse nahm nicht signifikant von $76 \pm 2,7$ auf $71 \pm 2,9$ g/m² ab ($p = 0,26$; Abb. 10e).

Bei den 10 Patienten mit größerem HWI erholte sich die LVEF innerhalb des ersten Beobachtungsjahres deutlich geringer von $50 \pm 1,7$ auf $52 \pm 4,1$ % ($p = 0,58$; Abb. 10b) Der HI blieb im Wesentlichen unverändert bei $2,7 \pm 0,2$ l/m²/min ($p = 0,87$; Abb. 10d). Das Auswurfvolumen stieg leicht von 40 ± 2 auf 44 ± 5 ml/m² an ($p = 0,42$; Abb. 11d)

und die linksventrikuläre Masse nahm bei größeren Hinterwandinfarkten etwas deutlicher ab, verfehlte in der kleinen Subgruppe jedoch die Signifikanz (von 90 ± 6 auf $80 \pm 4,8$ g/m²; $p=0,189$; Abb. 10d).

VWI (n=34)

CK <1000 U/l (n=21)

CK >1000 U/l (n=13)

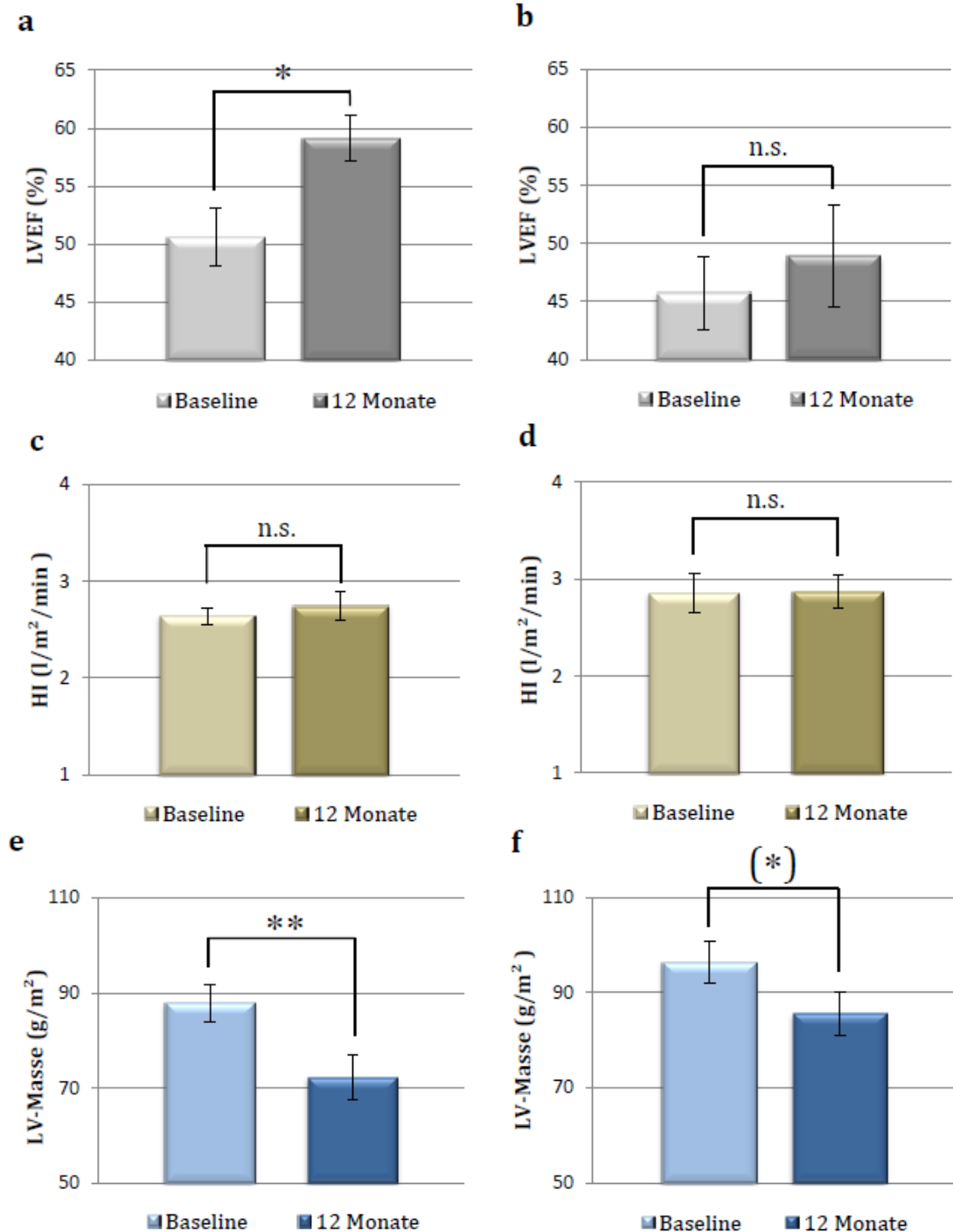


Abbildung 9:

Entwicklung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF in %), des Herz Index (HI in l/m²/min) und der linksventrikulären Masse (LV-Masse in g/m²) bei Vorderwandinfarkt (VWI) innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit des Gesamt-CK Wertes (Kreatinkinase).

Die Säulen entsprechen den Mittelwerten±Standardabweichung von n=21 Patienten mit CK<1000 U/l (a,c,e) und n=13 Patienten mit CK>1000 U/l (b,d,f). Bei CK<1000 U/l zeigt sich eine signifikante Zunahme der LVEF, der HI verändert sich kaum. Die LV-Masse nimmt signifikant ab. Bei CK>1000 U/l ist eine nicht signifikante Zunahme der LVEF zu erkennen, der HI bleibt unverändert und die LV-Masse nimmt deutlich ab und erreicht fast Signifikanzniveau. n.s.=nicht signifikant; (*)=p≤0,1; *=p<0,05; **=p<0,01

HWI (n=35)

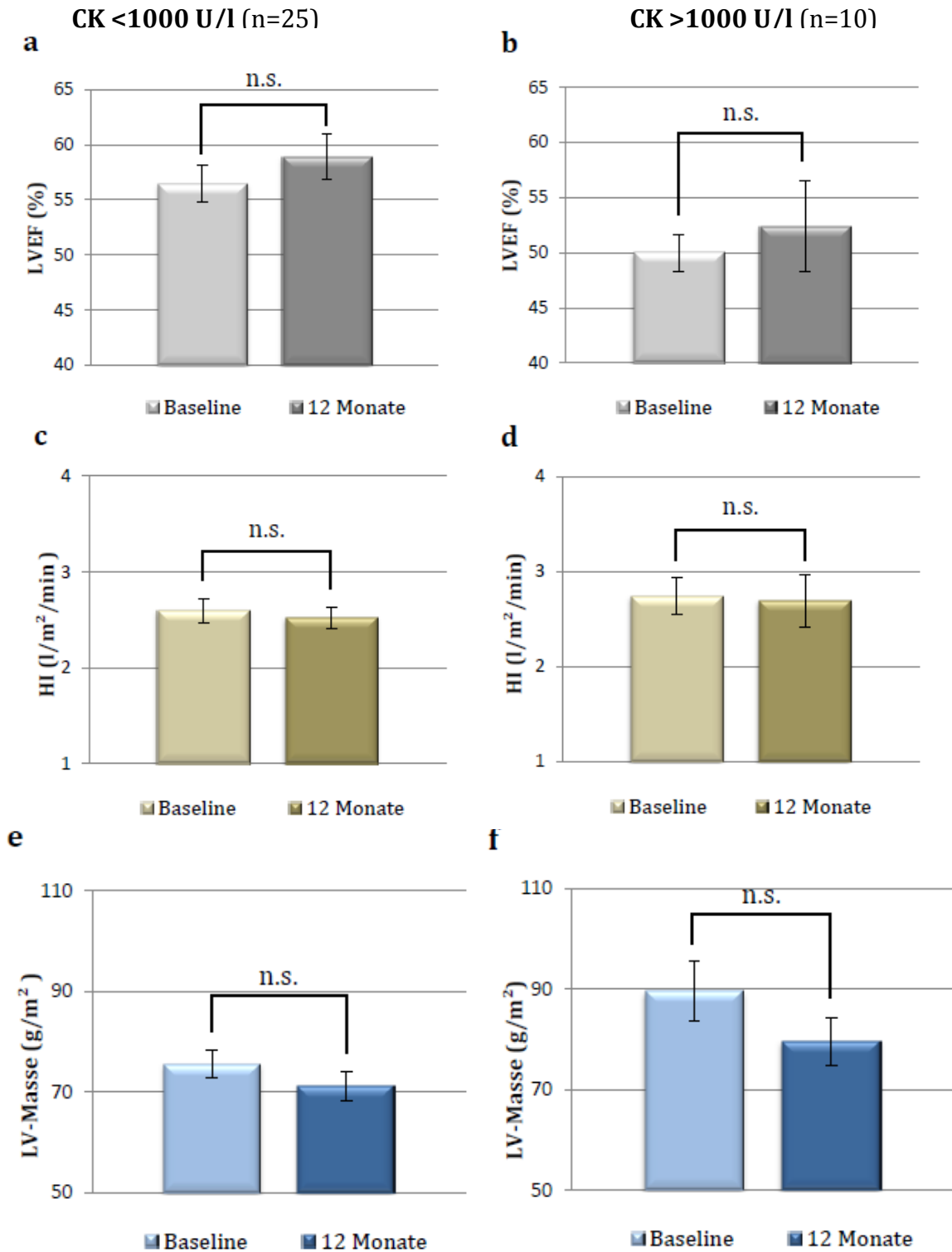


Abbildung 10:

Entwicklung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF in %), des Herz Index (HI in l/m²/min) und der linksventrikulären Masse (LV-Masse in g/m²) bei Hinterwandinfarkt (HWI) innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit des Gesamt-CK Wertes (Kreatinkinase).

Die Säulen entsprechen den Mittelwerten±Standardabweichung von n=25 Patienten mit CK<1000 U/l (a,c,e) und n=10 Patienten mit CK>1000 U/l (b,d,f). Bei CK<1000 U/l zeigt sich eine geringe Zunahme der LVEF, der HI bleibt fast unverändert. Die LV-Masse nimmt geringfügig ab. Bei CK>1000 U/l zeigen sich bei insgesamt schlechteren Ausgangswerten nur wenig Veränderungen. Die LVEF nimmt nur minimal zu, der HI bleibt unverändert und die LV-Masse reduziert sich geringfügig. n.s.=nicht signifikant

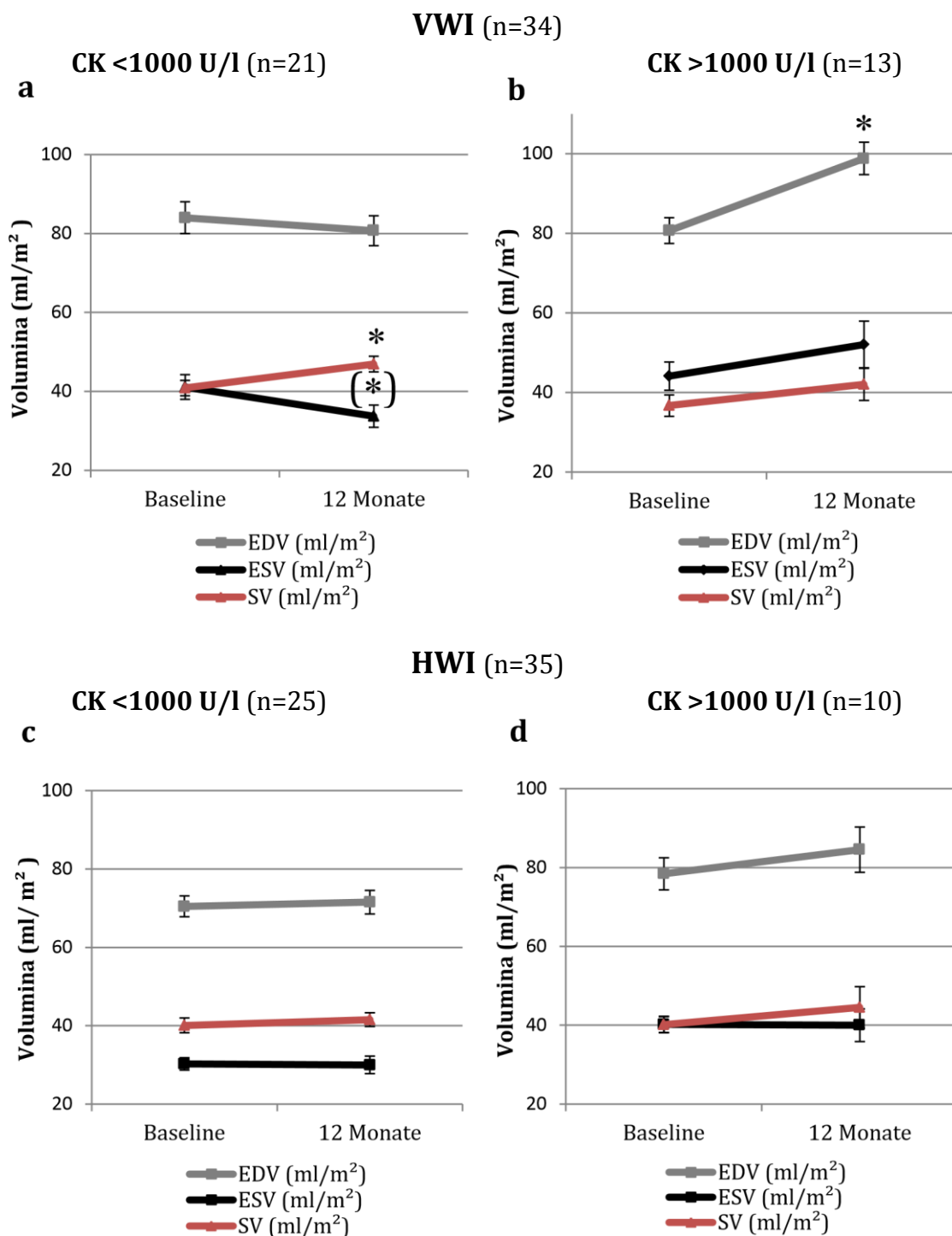


Abbildung 11:

Entwicklung der auf die Körperoberfläche normalisierten Volumina (enddiastolisches Volumen-EDV, endsystolisches Volumen-ESV, Schlagvolumen-SV) in ml/m² bei Vorderwandinfarkt (VWI a,b) und Hinterwandinfarkt (HWI c,d) innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der Gesamt-CK (Kreatinkinase). Dargestellt ist der Verlauf der Mittelwerte±Standardabweichung bei VWI von n=21 Patienten (CK<1000 U/l) und n=13 Patienten (CK>1000 U/l) sowie bei HWI von n=25 Patienten (CK<1000 U/l) und n=10 Patienten (CK>1000 U/l). Bei VWI mit CK<1000 U/l nehmen EDV und ESV leicht ab, weshalb das SV signifikant steigt. Bei VWI mit CK>1000 U/l nimmt das EDV signifikant zu, weshalb auch die Volumina ESV und SV steigen. Bei HWI mit CK<1000 U/l bleiben die Volumina im Wesentlichen unverändert. Bei HWI mit CK>1000 U/l veränderten sich die Volumina bei generell schlechteren Ausgangswerten kaum. (*)=p<0,1; *=p<0,05

4.3 Entwicklung der kardialen Pumpfunktion abhängig vom Antikörperstatus bei Patienten mit VWI oder HWI

Infarkt-Patienten der ETiCS-Studie, die weder bei Einschluss noch im weiteren Follow-Up β_1 -adrenerge Antikörper entwickelt haben (Ak-negativ) sowie Patienten, die innerhalb von 12 Monaten zu mindestens einem oder mehreren Zeitpunkten einen positiven Nachweis von β_1 -adrenergen Antikörpern hatten (Ak-positiv), zeigten nur geringe Unterschiede im Verlauf ihrer kardialen Pumpfunktion im Beobachtungszeitraum (siehe Abb. 12 und 13).

Ak-positive und Ak-negative VWI-Patienten zeigten bei Einschluss eine ähnliche LVEF (**Ak-pos.** vs. **Ak-neg.** $49,4 \pm 3,1$ vs. $48 \pm 2,7$ %; $p=0,73$; Abb. 12a,b). Nach 12 Monaten verbesserte sich die LVEF bei Ak-positiven und Ak-negativen VWI-Patienten nicht signifikant (**Ak-pos.** vs. **Ak-neg.** $55,2 \pm 3,8$ vs. $54,6 \pm 2,3$ %; $p=0,9$; Abb. 12a,b). Auch beim HI zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Beobachtungszeitraum von einem Jahr (Abb. 12c,d). Das SV verbesserte sich bei Ak-positiven Patienten nur gering von $38,9 \pm 2,2$ auf $42,6 \pm 3,4$ ml/m² ($p=0,35$; Abb. 12e), bei Ak-negativen Patienten zeigte sich hingegen eine signifikante Zunahme von $39,2 \pm 2,5$ auf $47 \pm 1,9$ ml/m² ($p < 0,05$; Abb. 12f).

Bei HWI-Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb von 12 Monaten. Ak-positive Patienten hatten bei Einschluss eine schlechtere LVEF als Ak-negative Patienten (**Ak-pos.** vs. **Ak-neg.** $53,4 \pm 2,5$ vs. $55,5 \pm 1,6$ %; $p=0,47$). Nach 12 Monaten verbesserte sich die LVEF bei Ak-positiven und Ak-negativen Patienten geringfügig (**Ak-pos.** vs. **Ak-neg.** $55,3 \pm 4,7$ vs. $58,2 \pm 1,9$ %; $p=0,49$; Abb. 13a,b). HI und Volumina veränderten sich weder bei Ak-positiven noch bei Ak-negativen HWI-Patienten merklich.

Somit scheint das Vorhandensein herzspezifischer Autoantikörper weder bei VWI- noch bei HWI-Patienten den Verlauf der Herzfunktion ungünstig zu beeinflussen.

VWI (n=34)

Antikörper positiv (n=17)

Antikörper negativ (n=17)

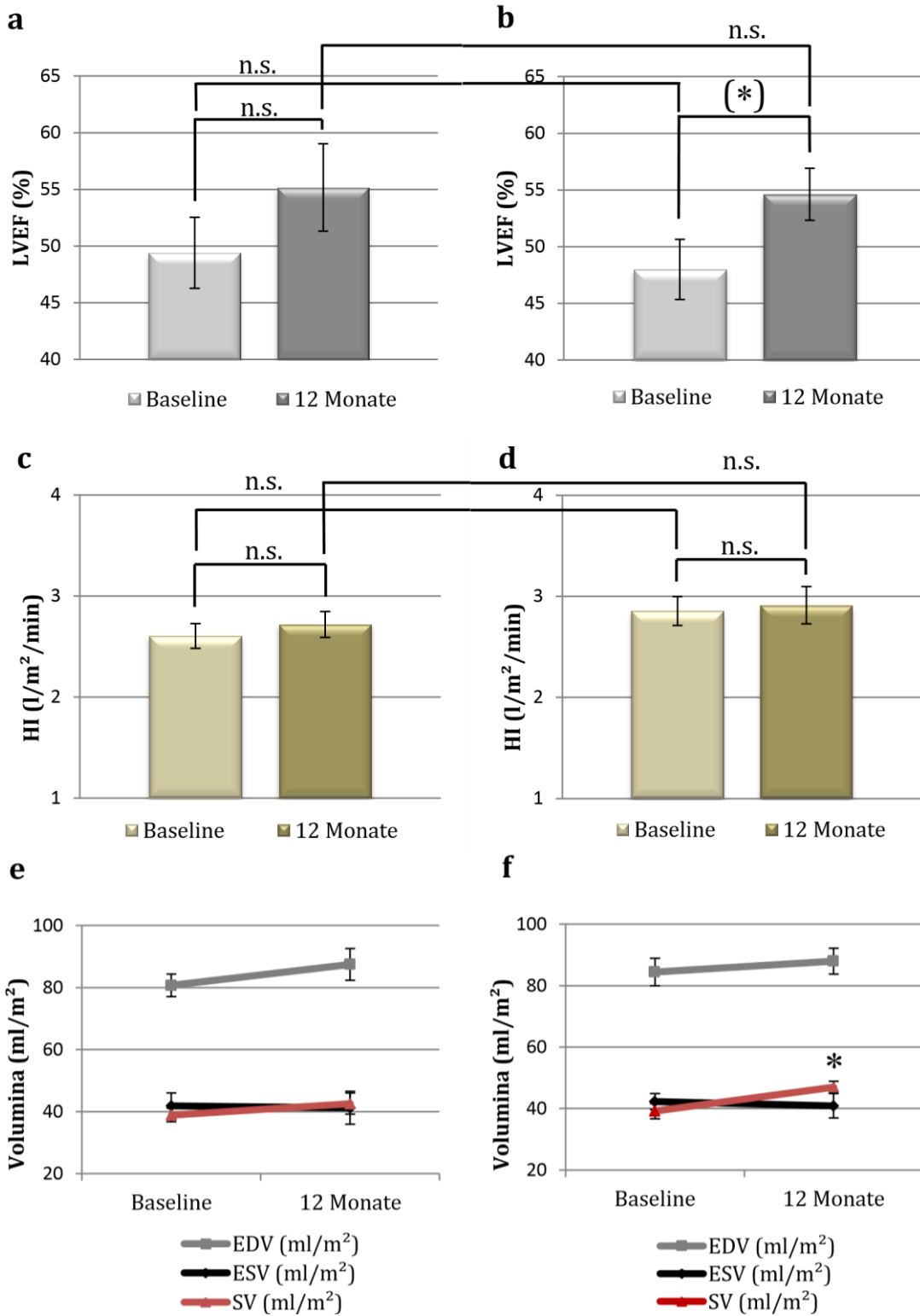


Abbildung 12:

Entwicklung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF in %), des Herz Index (HI in $l/m^2/min$) und der normalisierten Volumina (enddiastolisches Volumen-EDV, endsystolisches Volumen-ESV, Schlagvolumen-SV) in ml/m^2 innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der Antikörperpräsenz bei Patienten mit Vorderwandinfarkt (VWI). Die Verläufe entsprechen den Mittelwerten \pm Standardabweichung von n=17 Antikörper-positiven Patienten (Ak-positiv a,c,e) und n=17 Antikörper-negativen Patienten (Ak-negativ b,d,f).

Bei Ak-positiven Patienten zeigt sich bei minimal besseren Ausgangswerten keine signifikante Zunahme der LVEF, während bei Ak-negativen Patienten die LVEF deutlich zunimmt und fast Signifikanzniveau erreicht. Der HI verändert sich bei Ak-positiven wie Ak-negativen Patienten nur gering. Das enddiastolische Ventrikel-Volumen (EDV) nimmt bei Ak-positiven und Ak-negativen Patienten gering zu. Das endsystolische Ventrikel-Volumen (ESV) bleibt bei beiden Subgruppen fast unverändert. Das Schlagvolumen (SV) steigt bei Ak-positiven Patienten nur gering, während es bei Ak-negativen Patienten signifikant zunimmt. n.s.=nicht signifikant; (*)= $p \leq 0,1$; *= $p < 0,05$

HWI (n=35)

Antikörper positiv (n=10)

Antikörper negativ (n=25)

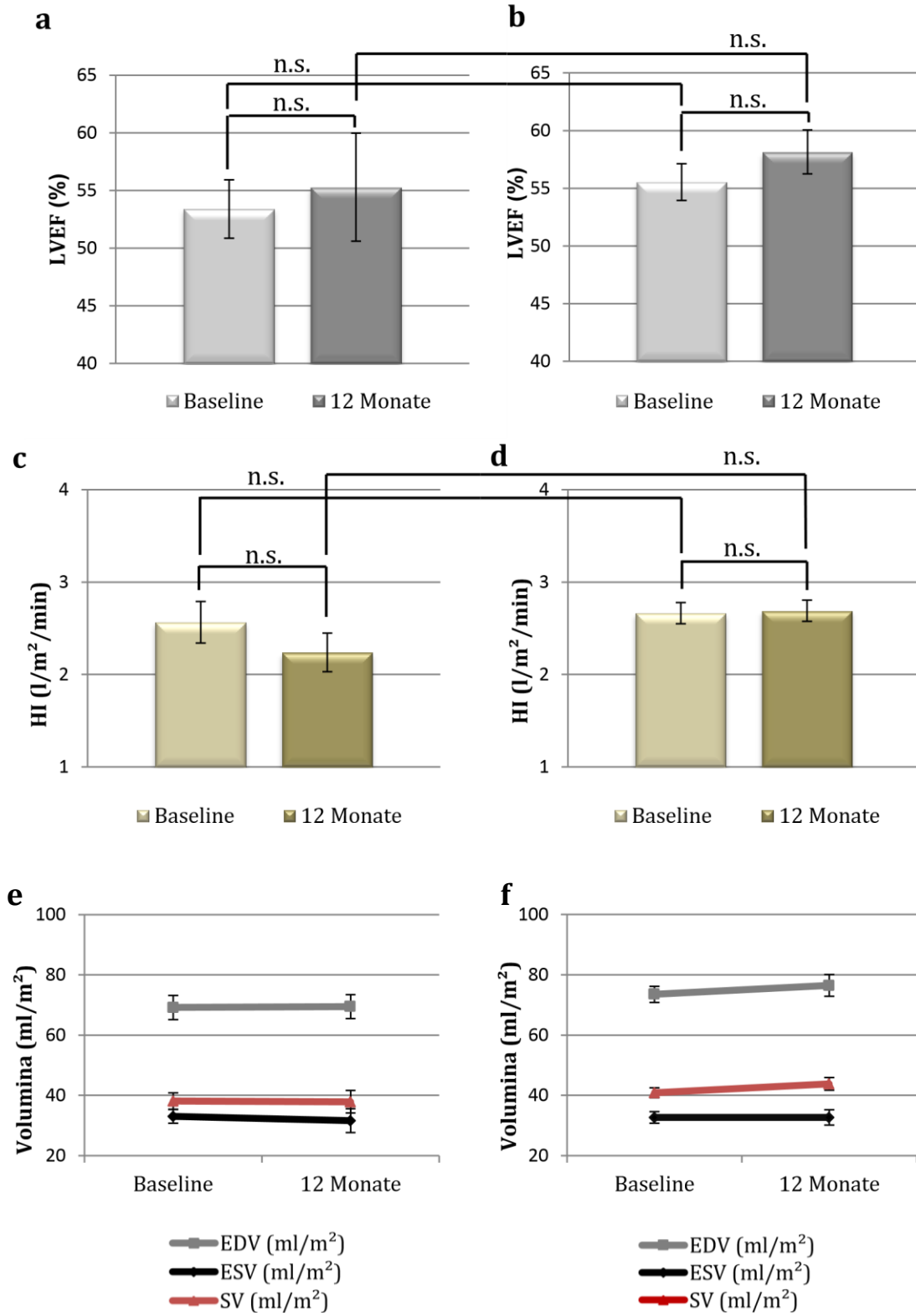


Abbildung 13:

Entwicklung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF in %), des Herz Index (HI in l/m²/min) und der normalisierten Volumina (enddiastolisches Volumen-EDV, endsystolisches Volumen-ESV, Schlagvolumen-SV) in ml/m² innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit der Antikörperpräsenz bei Patienten mit Hinterwandinfarkt (HWI). Die Verläufe entsprechen den Mittelwerten \pm Standardabweichung von n=10 Antikörper-positiven Patienten (Ak-positiv a,c,e) und n=25 Antikörper-negativen Patienten (Ak-negativ b,d,f).

Ak-positive und Ak-negative Patienten zeigen keine signifikante Zunahme der LVEF, wobei Ak-negative Patienten eine insgesamt (bei Einschluss und Follow-Up) bessere LVEF aufweisen. Der HI verändert sich bei Ak-positiven wie Ak-negativen Patienten nur gering. Die Volumina zeigen bei beiden Subgruppen ähnliche Verläufe und fast keine Veränderungen. n.s.=nicht signifikant

4.4 Zusammenhang zwischen Gesamt-CK, Antikörperstatus und LVEF bei FAMI

Die differentielle Auswertung unserer Infarkt-Patienten hat gezeigt, dass sich bei Patienten mit Gesamt-CK Werten >1000 U/l die kardiale Funktion schlechter erholt, als bei Patienten mit CK Werten <1000 U/l (siehe auch Abb. 9-11). Unsere Studie bestätigt somit einen Zusammenhang zwischen Infarktgröße und kardialer Funktionseinschränkung. Vor diesem Hintergrund hatten wir die Hypothese aufgestellt (siehe Kapitel 2), dass größere Infarkte über eine stärkere Freisetzung und Exposition kardialer Antigene (aus nekrotischen Myozyten) die Ausbildung myokardialer Autoantikörper begünstigen könnten. Die daraufhin durchgeführte Subgruppenanalyse in Abhängigkeit vom Ak-Status zeigte höhere CK-Werte bei Ak-positiven als bei Ak-negativen Patienten, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (**Ak-pos.** n=27 vs. **Ak-neg.** n=42; 1106 \pm 220 U/l vs. 887 \pm 135 U/l p=0,363; Abb. 14d). Die Abbildungen 14b und c zeigen, dass die negative Korrelation zwischen dem Gesamt-CK und der LVEF zum Zeitpunkt des Einschlusses bei Ak-positiven stärker ausgeprägt ist, als bei Ak-negativen Infarktpatienten. Zusammengefasst deutet dies daraufhin, dass stimulatorische β_1 -adrenergen Autoantikörper die negative Korrelation zwischen zerstörten Herzmuskelzellen und kardialer Pumpfunktion offensichtlich leicht verstärken, während in Abwesenheit solcher Autoantikörper die negative Korrelation von CK und LVEF abgeschwächt erscheint (Abb. 14b,c).

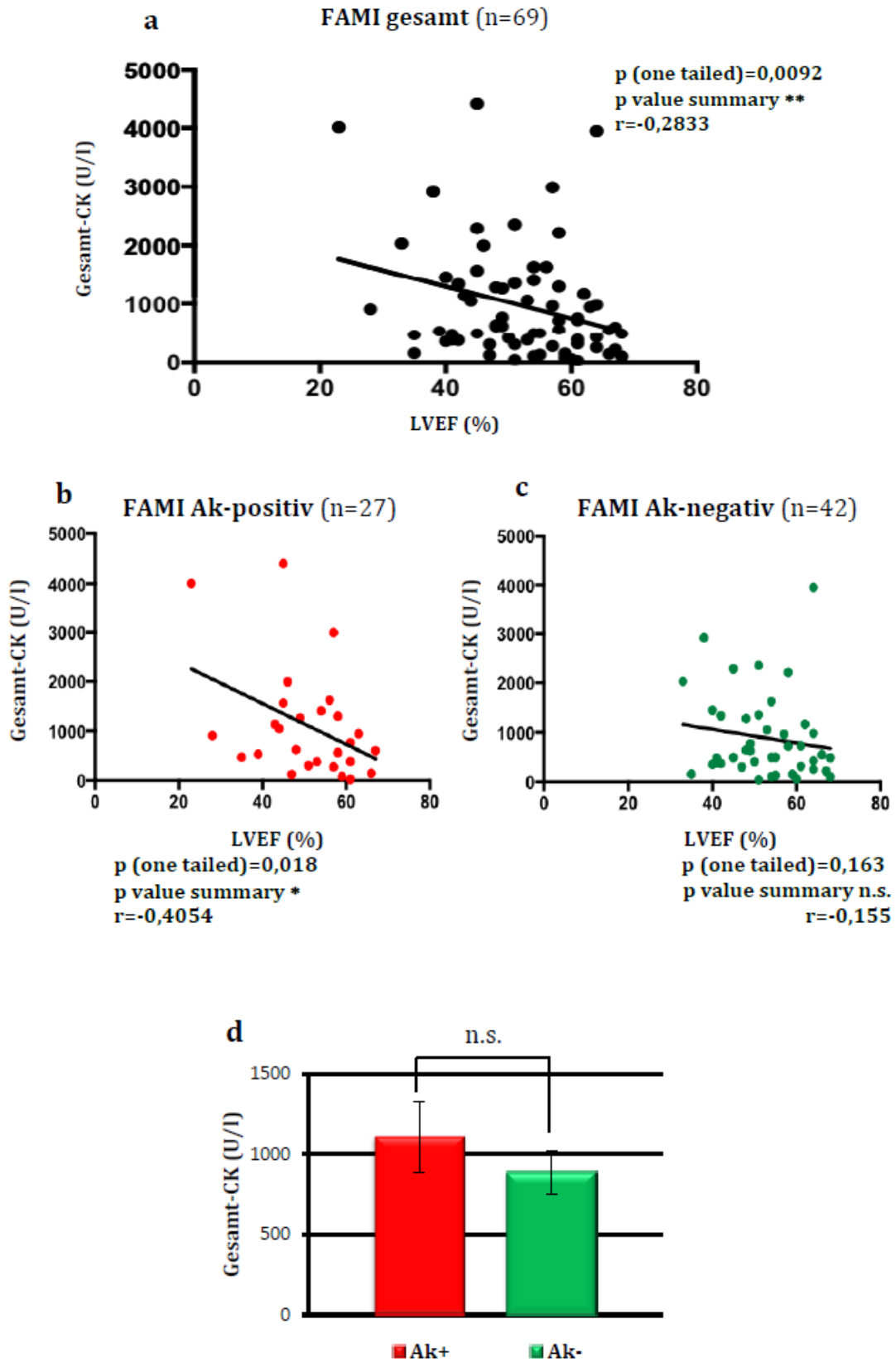


Abbildung 14:

Korrelation vom Gesamt-CK Wert (Kreatinkinase in U/l) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF in %) zum Zeitpunkt des Einschlusses bei (a) allen FAMI-Patienten (First Acute Myocardial Infarction) sowie bei Antikörper-positiven (b) und Antikörper-negativen (c) Patienten (Ak-positiv und Ak-negativ); (d) zeigt den Gesamt-CK-Spiegel (Baseline) bei Ak-positiven und Ak-negativen FAMI-Patienten. Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Infarktgröße und kardialer Pumpfunktion (a), nicht aber zwischen Infarktgröße und der Tendenz Autoantikörper zu entwickeln (d). Bei Patienten mit höheren Gesamt-CK Werten erholt sich die LVEF schlechter als bei Patienten mit kleineren Gesamt-CK Werten. Die deutliche negative Korrelation bei Ak-positiven (b) FAMI-Patienten weist im Vergleich zu der geringeren negativen Korrelation bei Ak-negativen (c) FAMI-Patienten auf einen möglichen ungünstigen (Bystander-) Effekt von β_1 -adrenergen Autoantikörper bei Gesamt-CK Werten $>1000\text{U/l}$ hin. n.s.=nicht signifikant; *= $p<0,05$; **= $p<0,01$

4.5 Der Verlauf der MRT-Funktionsdaten bei Myokarditis

Die im Rahmen der ETiCS-Studie eingeschlossenen AMitis-Patienten wurden innerhalb von 96 Stunden nach Einschluss (Baseline) und nach 12 Monaten (FUP3) mittels MRT untersucht. Die für die vorliegende Arbeit berücksichtigte Subgruppe von 26 Patienten mit akuter Myokarditis, hatte bei Einschluss mit $46\pm 3,5\%$ eine deutliche Reduktion der mittleren LVEF, die sich innerhalb eines Jahres jedoch signifikant auf $56,3\pm 2,5\%$ verbesserte ($p<0,05$; Abb. 15a). Im gleichen Zeitraum reduzierte sich das enddiastolische Volumen von $95\pm 6,5\text{ ml/m}^2$ auf $86,6\pm 5,7\text{ ml/m}^2$ ($p=0,31$) und das endsystolische Volumen von $56\pm 7,1\text{ ml/m}^2$ auf $40\pm 5,4\text{ ml/m}^2$ ($p<0,1$; Abb. 16). Das hieraus errechnete mittlere Schlagvolumen und auch der Herzindex stiegen zwar innerhalb eines Jahres deutlich, jedoch nicht signifikant von $42,4\pm 2,5\text{ ml/m}^2$ auf $47,6\pm 2,3\text{ ml/m}^2$ ($p=0,13$; Abb.16) bzw. von $2,2\pm 0,4$ auf $2,9\pm 0,2$, $\text{l/m}^2/\text{min}$ ($p=0,12$; Abb15b), blieben damit jedoch im Mittel noch immer unter den altersentsprechenden Normalwerten ($50\text{-}60\text{ ml/m}^2$ bzw. $3,5\text{-}4,2\text{ l/m}^2/\text{min}$). Die linksventrikuläre Masse nahm in 12 Monaten von $56\pm 5\text{ g/m}^2$ auf $50\pm 52,8\text{ g/m}^2$ nicht signifikant ab ($p=0,31$; Abb. 15c).

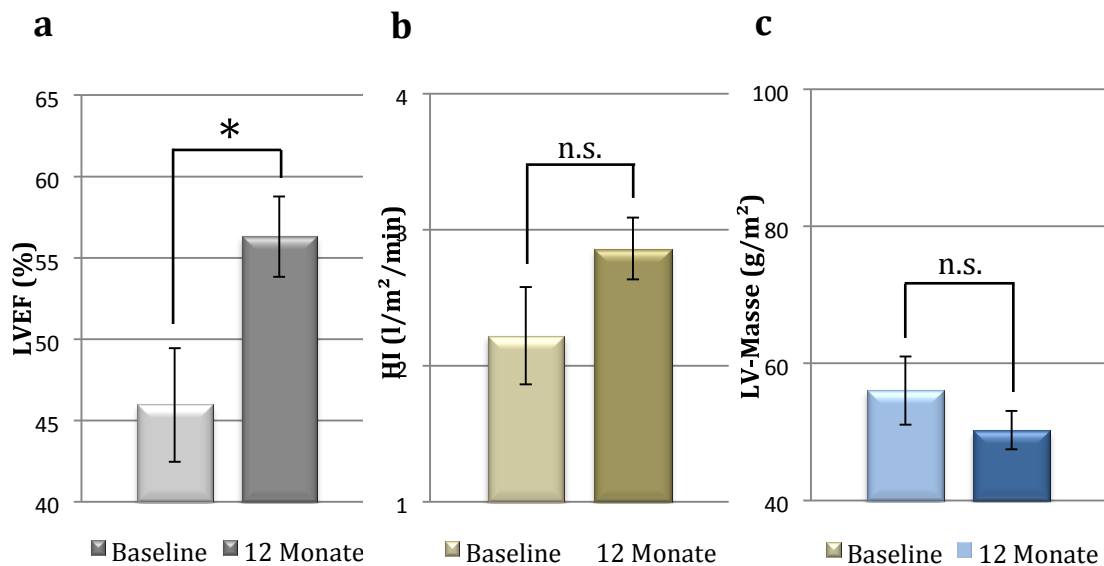


Abbildung 15:

Entwicklung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF in %), des Herz Index (HI in l/m²/min) und der linksventrikulären Masse (LV-Masse in g/m²) innerhalb eines Jahres bei Patienten mit einer akuten Myokarditis (AMitis) (a,b,c). Die Säulen entsprechen den Mittelwerten±Standardabweichung von n=26 Patienten. Die LVEF nimmt signifikant zu, der HI erhöht sich ebenfalls, bleibt jedoch wie die abnehmende LV-Masse unter Signifikanzniveau. n.s.=nicht signifikant; *=p<0,05

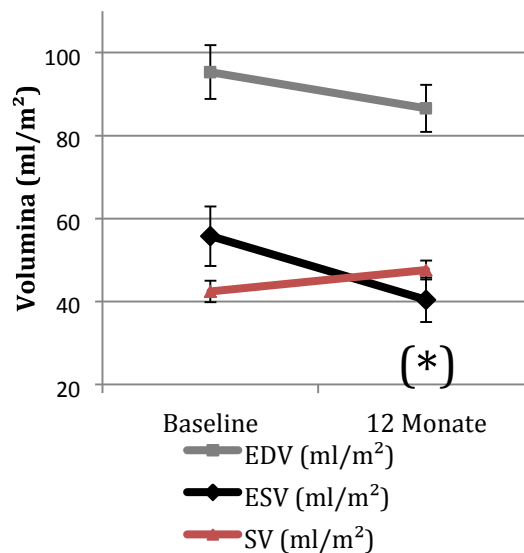


Abbildung 16:

Entwicklung der auf die Körperoberfläche normalisierten kardialen Volumina (enddiastolisches Volumen-EDV, endsystolisches Volumen-ESV, Schlagvolumen-SV) in ml/m² bei AMitis innerhalb eines Jahres. Dargestellt ist der Verlauf der Mittelwerte±Standardabweichung von n=26 Patienten. Das EDV und das ESV nehmen deutlich ab, wobei das ESV fast Signifikanzniveau erreicht. Das SV steigt deutlich an, verfehlt jedoch knapp die Signifikanz (*)=p≤0,1.

4.6 Entwicklung der kardialen Pumpfunktion abhängig vom Antikörperstatus bei AMitis

AMitis-Patienten, die im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten β_1 -adrenergen Autoantikörper (Ak-positiv) entwickelt haben, hatten durchgängig eine schlechtere kardiale Pumpfunktion, als Patienten, die keine Ak entwickelt haben. Ak-positive Patienten, zeigten sowohl im Baseline MRT als auch im 12-Monats MRT schlechtere Funktionswerte. Die LVEF von Ak-positiven AMitis-Patienten stieg zwar in 12 Monaten signifikant von $43,7 \pm 5,1$ % auf $55,5 \pm 3,3$ % ($p=0,05$; Abb. 17a) Trotz Erholung lagen die Patienten damit noch immer leicht unter dem Normalwert (60%). Im Gegensatz dazu hatten Ak-negative Patienten mit einer LVEF von $48,2 \pm 5,1$ % schon initial (Baseline) eine bessere Ausgangssituation. Innerhalb eines Jahres normalisierte sich die Pumpfunktion fast vollständig (LVEF $57,2 \pm 3,9$ %; $p=0,16$; Abb. 17b).

EDV und ESV nahmen bei Ak-positiven Patienten innerhalb von 12 Monaten von $107 \pm 9,6$ ml/m² auf $93,6 \pm 10,1$ ml/m² ($p=0,32$) bzw. von $67,3 \pm 12,2$ ml/m² auf $44,4 \pm 9,7$ ml/m² ($p=0,13$) ab. Das SV war bei Einschluss mit $42,5 \pm 3,9$ ml/m² deutlich reduziert und stieg auch mit $49,1 \pm 3,4$ ml/m² innerhalb von 12 Monaten kaum an ($p=0,19$; Abb. 17c).

Im Gegensatz dazu zeigten die Ak-negativen AMitis-Patienten ein fast normales EDV, welches sich innerhalb eines Jahres wenig veränderte ($83,6 \pm 8,2$ vs. $79 \pm 4,5$ ml/m²; $p=0,62$). Das ESV lag bei Einschluss bei $43,2 \pm 6$ ml/m², nach 12 Monaten reduzierte es sich auf $35,7 \pm 3,3$ ml/m² ($p=0,26$). Das Schlagvolumen stieg innerhalb von 12 Monaten leicht von $42,4 \pm 3,7$ auf $45,8 \pm 3,1$ ml/m² an ($p=0,46$; Abb. 17d).

AMitris (n=26)

Antikörper positiv (n=13)

Antikörper negativ (n=13)

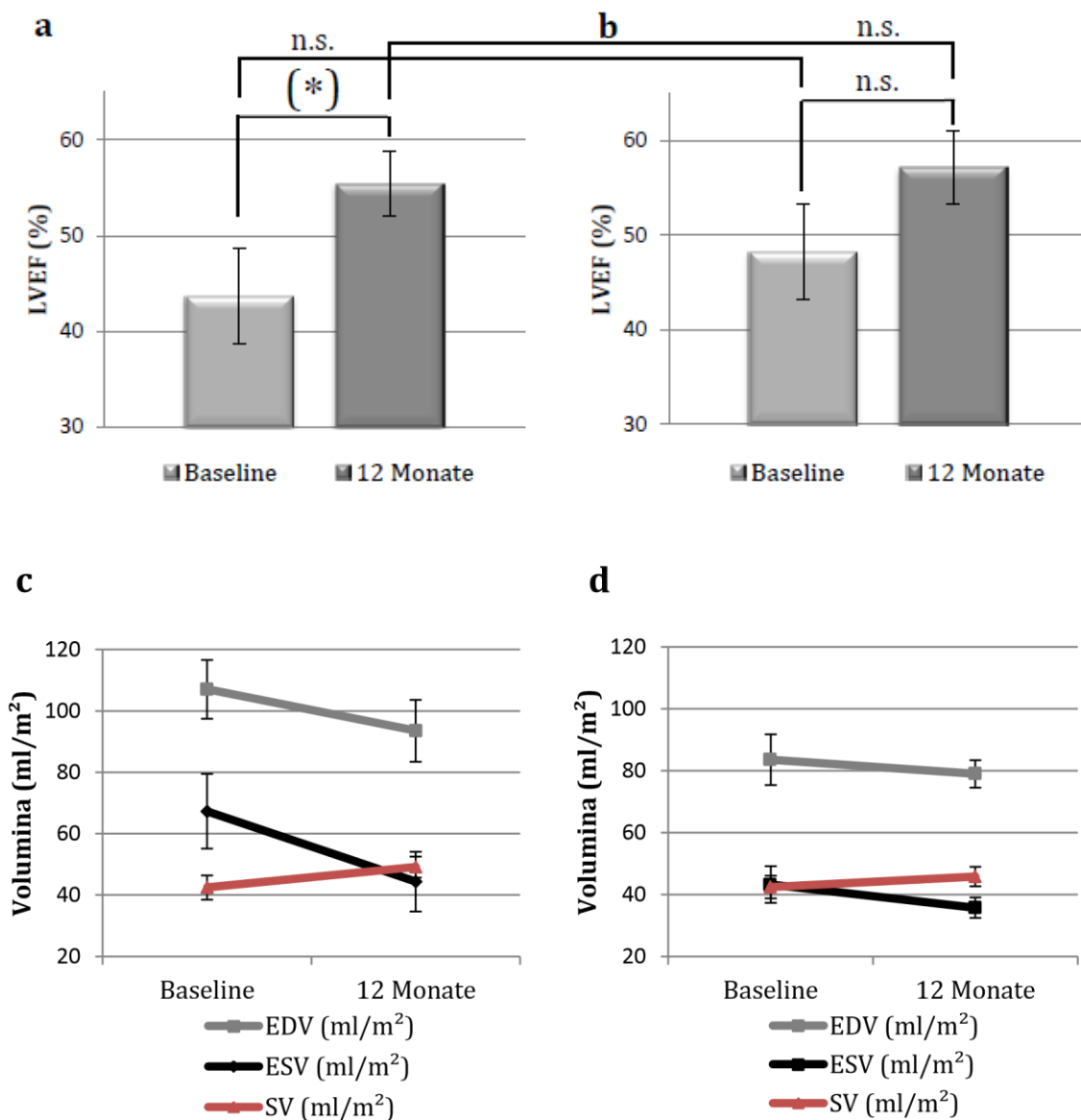


Abbildung 17:

Entwicklung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF in %) und der auf die Körperoberfläche normalisierten Volumina (enddiastolisches Volumen-EDV, endsystolisches Volumen-ESV, Schlagvolumen-SV in ml/m²) bei AMitris innerhalb eines Jahres. Die Verläufe entsprechen den Mittelwerten±Standardabweichung von n=13 Antikörper-positiven Patienten (Ak-positiv a,c) und n=13 Antikörper-negativen Patienten (Ak-negativ b,d). Ak-positive und Ak-negative Patienten zeigen keine signifikante Zunahme der LVEF. Die linksventrikulären enddiastolischen bzw. endsystolischen Volumina (EDV/ESV) nehmen bei Ak-positiven und Ak-negativen Patienten gleichermaßen ab. Entsprechend steigt das Schlagvolumen (SV) bei Ak-positiven und Ak-negativen Patienten innerhalb eines Jahres leicht an. n.s.=nicht signifikant; (*)=p<0,1

4.7 Zusammenhang zwischen Gesamt-CK, Antikörperstatus und LVEF bei AMitis

Die mittlere Gesamt-CK der AMitis-Subgruppe (Messwerte nur von n=26 Patienten dokumentiert) lag mit 277 ± 61 U/l deutlich unter 1000 U/l. Nur ein Patient hatte einen höheren Gesamt-CK Wert von 1163 U/l. Dabei schien die kardiale Pumpfunktion bei niedrigen CK-Werten eher stärker eingeschränkt zu sein, als bei hohen CK-Werten (siehe Abb. 18a). Bezüglich der Höhe der Gesamt-CK und dem Ak-Status bei AMitis-Patienten ergaben sich zunächst keine wegweisenden Zusammenhänge: Ak-positive AMitis-Patienten hatten eine mittlere Gesamt-CK von 294 ± 76 U/l, Ak-negative Patienten von 260 ± 104 U/l (Abb. 18d). Die bei AMitis- (ganz im Gegenteil zu FAMI) Patienten positive Korrelation zwischen CK und Auswurfleistung ($r=0,098$, $p=0,32$; Abb. 18a) war bei Patienten mit β_1 -adrenergen Autoantikörper noch wesentlich stärker ausgeprägt ($r=0,3$, $p=0,159$). In Abwesenheit solcher Autoantikörper zeigte sich allerdings wieder eine negative Korrelation ($r=-0,033$, $p=0,459$), was bedeutet je höher die Gesamt-CK, desto schlechter die Pumpleistung, ähnlich wie bereits bei den FAMI-Patienten unabhängig vom Autoantikörperstatus (siehe Abb. 18c).

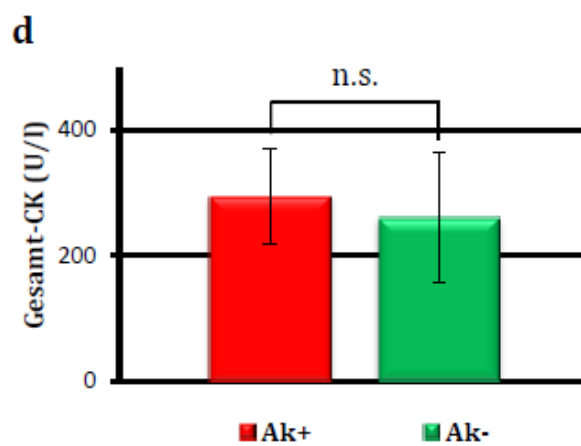
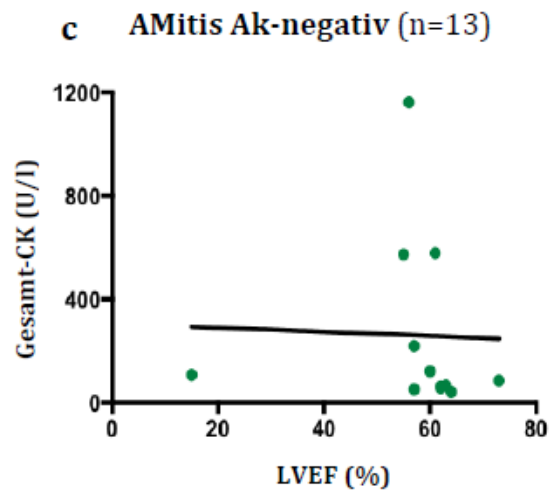
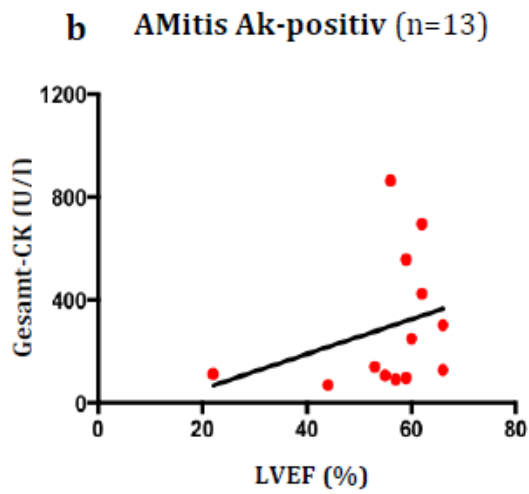
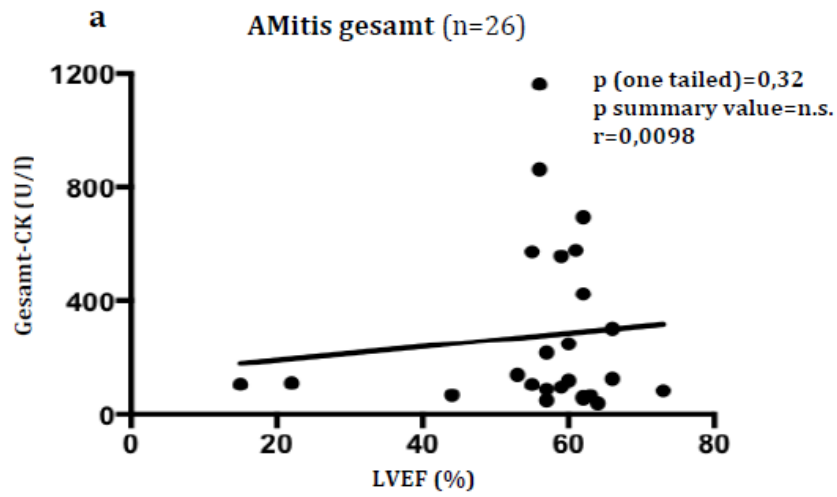


Abbildung 18:

Korrelation vom Gesamt-CK Wert (Kreatinkinase in U/l) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF in %) zum Zeitpunkt des Einschlusses bei (a) allen AMitis-Patienten (Akute Myokarditis) sowie bei Antikörper-positiven (b) und Antikörper-negativen (c) Patienten (Ak-positiv und Ak-negativ); (d) zeigt den Gesamt-CK-Spiegel (Baseline) bei Ak-positiven und Ak-negativen AMitis-Patienten. Bei Ak-positiven Patienten zeigt sich eine positive Korrelation zwischen der Gesamt-CK und der kardialen Pumpfunktion. Dies spricht bei Ak-positiven AMitis-Patienten für einen möglichen Zusammenhang zwischen der Höhe des inflammatorischen Schadens (gemessen an der Gesamt-CK) und einer reaktiv besseren LVEF (b). Bei Ak-negativen AMitis-Patienten zeigt sich allerdings eine leicht negative Korrelation, was bedeutet, dass sich die LVEF in Abwesenheit von Autoantikörpern bei hoher Gesamt-CK eher verschlechtert (c). Auch bei AMitis-Patienten zeigt sich, dass die Höhe des Myokardschadens (Höhe der Gesamt-CK) die Tendenz Autoantikörper zu bilden nicht relevant beeinflusst (d). n.s.=nicht signifikant

5. Diskussion

5.1 Die Magnetresonanztomographie – Goldstandard der kardialen Bildgebung?

Die Magnetresonanztomographie eignet sich gut zur Beurteilung der kardialen Morphologie und Funktion. Es können kardiale Ischämien, Perfusion und das Myokardgewebe selbst dargestellt werden. Außerdem sind Messungen von LVEF und LV-Masse mittels MRT gut reproduzierbar [139]. In einer Studie von *Nagel et al.* wurde gezeigt, dass die Bildqualität der MRT deutlich besser ist, als die der Echokardiographie [140]. Dies bestätigen ebenfalls andere Arbeitsgruppen insbesondere in Bezug auf die LV-Masse [141]. Im Vergleich zwischen MRT und Echokardiographie errechnet letztere Methode zu hohe Werte der LV-Masse [141,142]. Außerdem ist es möglich aufgrund der hohen Sensitivität der MRT für bewegte Teilchen das Myokard gut vom Blut zu unterscheiden [143]. Infolgedessen gilt die MRT als Goldstandard in der Volumetrie.

Im Rahmen der ETiCS-Studie haben die protokollgemäß vorgesehenen MRT-Untersuchungen zu einer hohen „Drop-Out“ Rate geführt. Von über 125 bis Februar 2014 eingeschlossenen Patienten im FAMI-Arm konnten nur 69 Patienten (55,2%) mit vollständigen MRT-Funktionsdaten (Baseline und 12-Monats Follow-Up) ausgewertet werden. Besonders die lange Untersuchungszeit von bis zu 90 Minuten, Klaustrophobie aufgrund der enge der Röhre sowie ein häufig zu großer Body-Mass-Index (BMI) der Studienpatienten ($28,08 \pm 0,45 \text{ kg/m}^2$) führte dazu, dass besonders die MRT zum Zeitpunkt FUP 3 oftmals von den Patienten abgelehnt wurde.

5.2 Verlauf der kardialen Funktion und LV-Masse im MRT bei FAMI

Die **Ejektionsfraktion** des linken Ventrikels (LVEF) ist einer der wichtigsten Parameter zur Beurteilung der Herzfunktion. Die mittlere LVEF, also die kardiale Pumpfunktion, fast aller 69 FAMI-Patienten die in unserer Studie ausgewertet wurden, nahm innerhalb eines Jahres nach dem Infarkt ereignis deutlich zu, unabhängig davon ob die Vorder- oder Hinterwand von dem Infarkt betroffen war (**VWI**: $48,7 \pm 2 \%$ vs. $55,2 \pm 2 \%$, $p < 0,05$; **HWI**: $54,6 \pm 1,3 \%$ vs. $57,1 \pm 2 \%$, $p = 0,284$).

Dies zeigen auch die Ergebnisse einer italienisch-belgischen Arbeitsgruppe, die bei 260 Infarktpatienten innerhalb der ersten 5 Tage post Infarkt (Baseline) und nach

vier Monaten (FUP) kardiale Funktionsdaten mit Hilfe des MRT ermittelt hat. Ähnlich der ETiCS-Studie wurden nach Infarktlokalisierung zwei Gruppen differenziert („anterior“ MI n=127 und „non-anterior“ MI n=133), welche beide eine Zunahme der LVEF in einem Beobachtungszeitraum von vier Monaten zeigten (**anterior** vs. **non-anterior** MI Baseline: 48 ± 9 % vs. 52 ± 9 %, $p=0,03$; FUP: 50 ± 11 % vs. 54 ± 9 %, $p=0,001$)[144].

In 2015 untersuchte die gleiche Arbeitsgruppe nochmals 189 Patienten mittels MRT innerhalb der ersten 5 Tage (Baseline) sowie vier Monate (FUP) nach akutem Infarkt [145]. Die Patienten wurden nun jedoch nicht mehr nach Lokalisation (VWI vs. HWI) differenziert, sondern nach Auftreten einer mikrovaskulären Obstruktion (MVO) oder einer intramyokardialen Blutung (IMH). Es wurden drei Gruppen differenziert: S0 kein Auftreten einer MVO oder IMH (n=68), S1 MVO ohne IMH (n=84) und S2 MVO und IMH (n=34). In den Gruppen S0 und S1 stieg die LVEF innerhalb von 4 Monaten signifikant an (**S0**: 53 ± 8 % vs. 56 ± 8 % $p < 0,001$; **S1**: 48 ± 8 % vs. 52 ± 10 % $p=0,006$), in der Gruppe S2 zeigte sich keine signifikante Verbesserung der LVEF [145].

Somit scheint es nach einem akuten Herzinfarkt unabhängig von der Lokalisation regelhaft zu einer partiellen Regeneration der Pumpfunktion zu kommen, solange keine intramyokardiale Blutung auftritt, was in unserer Studie jedoch nicht gezielt untersucht wurde.

Hinsichtlich der **LV-Masse** zeigten unsere MRT-Daten, dass die Mittelwerte sowohl bei Vorder- als auch bei Hinterwandinfarkten innerhalb eines Jahres zumeist abnehmen (**VWI**: von 91 ± 3 g/m² auf 77 ± 4 g/m² $p < 0,005$; **HWI**: von $80 \pm 2,7$ g/m² auf 74 ± 3 g/m² $p=0,1$). Dies steht im Einklang mit früheren Berichten anderer Arbeitsgruppen.

Eine 2007 an 52 Patienten durchgeführte Herz-MRT-Studie zeigte innerhalb von vier Monaten nach akutem Infarktereignis ebenfalls eine Abnahme der LV-Masse. In dieser Studie wurde nach dem Vorhandensein einer mikrovaskulären Obstruktion (MVO) stratifiziert (MVO n=32 und non-MVO n=20). Die Reduktion der LV-Masse (**MVO** vs. **non-MVO** Baseline: $61,6 \pm 13,1$ g/m² vs. $56,8 \pm 9,2$ g/m² $p=0,15$; FUP: $54,8 \pm 12,3$ g/m² vs. $53,6 \pm 8,4$ g/m² $p=0,68$)[146] wurde mit einer erheblichen Ausdünnung der Herzwand (besonders bei Patienten mit MVO) begründet, die nicht

nur auf das Infarktareal begrenzt war, sondern auch das benachbarte Gewebe umfasste [146].

Diese Reduktion der LV-Masse konnte 2011 sowohl bei den Infarktpatienten der weiter oben bereits erwähnten italienisch-belgischen Studie in der nach MI-Lokalisation („anterior“ (n=127) und „non-anterior“ MI (n= 133)) differenziert wurde (**anterior** MI: von 124±30 g (Baseline) auf 110±24 g (4 Monate) p<0,001; **non-anterior** MI: von 122±28 g (Baseline) auf 110±25 g (FUP) p<0,001)[144], als auch bei 189 Infarktpatienten, die nach Auftreten bzw. nicht Auftreten einer MVO oder IMH stratifiziert wurden. Hier nahm die LV-Masse ebenfalls signifikant innerhalb von vier Monaten ab (**S0** (kein Auftreten einer MVO oder IMH n=68): von 110±27 g (Baseline) auf 100±27 g (4 Monate) p<0,001; **S1** (MVO ohne IMH n=84): von 115±24 g (Baseline) auf 109 ±26 g (4 Monate) p=0,019; **S2** (MVO und IMH n=34): von 134±35 g (Baseline) auf 117±27 g (4 Monate) p=0,043)[145].

5.3 Autoantikörper haben Einfluss auf den Verlauf kardialer Funktion bei Myokarditis - nicht jedoch bei Myokardinfarkt

Eine Bedeutung und mögliche pathophysiologische Relevanz von Autoimmunphänomenen für Herzerkrankungen wurde in den letzten Jahren zunehmend postuliert [60,61,147,148]. Die multizentrische ETiCS-Studie untersucht nun erstmals systemisch und prospektiv die Entstehung bzw. den Verlauf von β_1 -adrenergen Autoantikörpern bei Patienten mit einem ersten ischämischen (FAMI) oder inflammatorischen Herzschaden (AMitis) als potentiellen Trigger einer Autoreaktivität. Sollten solche Autoantikörper tatsächlich einen Einfluss auf die Entstehung von kardialen Erkrankungen oder deren Verlauf haben, wäre die Einführung eines Nachweistests in die klinische Routinediagnostik zu diskutieren. Das Risiko für die Entwicklung oder Progression einer Herzschwäche könnte so eventuell besser abgeschätzt und die medikamentöse Therapie frühzeitig intensiviert werden [51,148,149,150].

In einem human-analogen Tiermodell konnte bereits gezeigt werden, dass eine Immunisierung gegen den EC_{II}-Loop des humanen β_1 -Rezeptors zur Bildung von β_1 -EC_{II}-Antikörpern führt. Auf diese Weise induzierte Ak, ebenso wie die isogene Übertragung solcher Ak, lösten bei der Ratte den Phänotyp einer dilatativen Kardiomyopathie aus [115,119].

Im Rahmen der ETiCS-Studie wurde die Hypothese aufgestellt, dass Patienten mit inflammatorischem Herzschaden, die β_1 -adrenerge Autoantikörper entwickeln, ein Jahr später eine schlechtere Pumpfunktion aufweisen, als Ak-negative Patienten. **AMitis-Patienten**, die während des gesamten Beobachtungszeitraums (12 Monate) keine β_1 -adrenergen Autoantikörper entwickelten, erholten sich nach dem Akutereignis relativ rasch hinsichtlich praktisch all ihrer kardialen Funktionsparameter (exemplarisch am Verlauf der LVEF dargestellt), während Ak-positive AMitis-Patienten im Beobachtungszeitraum generell schlechtere Funktionswerte zeigten (Baseline LVEF **Ak-pos.** vs. **Ak-neg.** $43,7 \pm 5,1$ % vs. $48,2 \pm 5,1$ %, $p=0,51$; FUP3 LVEF **Ak-pos.** vs. **Ak-neg.** $55,5 \pm 3,3$ % vs. $57 \pm 3,9$ % $p=0,73$). Somit scheinen β_1 -adrenerge Autoantikörper die kurz- und mittelfristige Entwicklung der Herzfunktion bei AMitis-Patienten negativ zu beeinflussen.

Es wurde bereits gezeigt, dass Ak-positive DCM-Patienten im Vergleich zu Ak-negativen DCM-Patienten eine signifikant schlechtere linksventrikuläre Funktion aufweisen [71]. Die Studie von *Störk et al.* [72] untersuchte 65 überwiegend männliche DCM-Patienten auf die Präsenz von β_1 -adrenergen-EC_{II} Autoantikörpern. Ak-negative Patienten ($n=48$) zeigten bei Baseline eine bessere LVEF als Ak-positive Patienten ($n=17$) (Baseline LVEF **Ak-pos.** vs. **Ak-neg.** $30,9 \pm 9,1$ % vs. $38,5 \pm 12,8$ % $p < 0,05$). Insgesamt waren β_1 -adrenergen-EC_{II} Autoantikörper bei Patienten mit DCM mit einer schlechteren linksventrikulären Funktion, einer höheren Prävalenz an Kammerarrhythmien und mit einem 3-fach erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Sterblichkeit assoziiert. Hieraus wurde abgeleitet, dass Autoantikörper, die am kardialen β_1 -adrenergen Rezeptor binden und diesen aktivieren eine wichtige Rolle bei der Entstehung und/oder beim Fortschreiten der DCM spielen [72].

In der ETiCS-Studie wurde nun erstmals auch bei Patienten mit **ischämischem Herzschaden (FAMI)** untersucht, ob größere Infarkte bzw. Infarkte mit einer stärkeren Funktionseinschränkung auch mit einer höheren Antigenexposition und somit einer Antikörperbildung gegen den kardialen β_1 -adrenergen Rezeptor einhergehen.

Nach akutem Myokardinfarkt (unabhängig von der Infarktlokalisierung) zeigten sich im Gegensatz zu AMitis-Patienten kaum Unterschiede hinsichtlich der kardialen Funktion zwischen Patienten, die im Beobachtungszeitraum Ak entwickelten (Ak-positiv) und solchen, die keine Ak entwickelten (Ak-negativ; siehe Abb. 12,13).

Somit scheint sich bei ischämischem Herzschaden die Präsenz von β_1 -adrenergen-EC_{II} Autoantikörpern innerhalb des ersten Jahres nach dem Infarkt ereignis nicht negativ auf die Entwicklung der auszuwirken (trotz der bei Einschluss etwas schlechteren Pumpfunktion bei Ak-positiven gegenüber Ak-negativen FAMI-Patienten, vgl. Abb. 14b). Auch die Infarktgröße schien keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von β_1 -adrenergen Autoantikörpern zu haben (**CK Ak-pos.** vs. **CK Ak-neg.** 1106 ± 220 U/l vs. 887 ± 135 U/l $p=0,36$; siehe Abb. 14).

Die Ausbildung von β_1 -adrenergen Rezeptor Autoantikörpern nach einem mechanischen Ereignis wie einem MI scheint eher unwahrscheinlich; Ursache der Ischämie der Myozyten ist immer die Ruptur einer sklerotischen Plaque. Der lokale oder thromboembolische Verschluss des Koronargefäßes führt zu einem ischämischen Myokardschaden, bei dem das Immunsystem erst sekundär aktiviert wird. Bei einer Myokarditis hingegen geht dem Myokardschaden in der Regel eine heftige immunologische Reaktion voraus. Die Myokarditis als inflammatorische Erkrankung des Herzmuskels entsteht meist auf dem Boden einer Invasion durch virale oder seltener bakterieller Erreger und einer primär gegen sie gerichteten Immunantwort [26,27,28].

5.4 Die Kreatinkinase – sinnvoller Parameter zur Einteilung der Myokardschädigung

In dieser Arbeit zeigten **AMitis**-Patienten einen durchschnittlichen Gesamt-CK Wert von 277 ± 61 U/l. Bei niedrigen CK Werten (<1000 U/l) war die kardiale Pumpfunktion paradoxer Weise stärker eingeschränkt, als bei AMitis-Patienten mit höheren Gesamt-CK Werten (siehe Abb. 18a-c). Dies steht im klaren Gegensatz zu den Ergebnissen bei FAMI-Patienten, die bei CK Werten <1000 U/l eine weniger eingeschränkte Herzfunktion aufwiesen (siehe Abb. 14a-c). Offenbar ist die Gesamt-CK kein geeigneter Parameter, um das Ausmaß der funktionellen Myokardschädigung durch den entzündlichen Prozess bei einer akuten Myokarditis abzuleiten. Der CK Wert ist oftmals nicht deutlich erhöht und liegt innerhalb der Norm, da eine kleine Anzahl von untergehenden Myozyten nicht zu einem entsprechenden Anstieg des CK Wertes im Serum führt. Im Gegenteil deuten unsere Daten darauf hin, dass gerade bei primär entzündlichem Myokardschaden die Pumpleistung (LVEF) positiv mit der Höhe der CK korreliert zu sein scheint und das

insbesondere bei Patienten, die β_1 -adrenergen Autoantikörpern ausbilden. Hohe CK Werte sprechen offensichtlich für eine heftige immunologische Reaktion, die sich initial nicht in einer verminderten, sondern sogar paradox erhöhten Pumpleistung äußert. Gerade diese Patienten jedoch scheinen Autoantikörper zu entwickeln, die sich dann mittelfristig (mindestens aber im 12-monatigen Beobachtungszeitraum der ETiCS- Studie) aber eher negativ auf die Entwicklung der Pumpleistung auswirken. Daher sollte die endgültige Diagnose einer Myokarditis durch eine Myokardbiopsie oder Verlaufsbiopsien erfolgen, in denen dann eine Myozytolyse und lymphozytäre Infiltrate (ggf. im Verlauf) nachgewiesen werden [152].

Bei **FAMI**-Patienten erweist sich eine Klassifizierung nach Gesamt-CK Wert hingegen als sinnvoll. Es wurde nachgewiesen, dass „die Infarktgrößenberechnung [...] aus den Gesamt-CK-Konzentrationen [...] exakte Werte liefert“ [153,154]. Dies bestätigt ebenfalls eine große, multizentrische Studie (29 Zentren aus 5 Ländern), die 267 Patienten nach erstem akutem Myokardinfarkt untersuchte [155]. Es wurden die Laborparameter Troponin T, Gesamt-CK und CK-MB zu mehreren Zeitpunkten (Tag 7 und 30) gemessen und mit der Infarktgröße und LV-Funktion, die mittels Einzel-Photonen Emissionscomputertomographie (SPECT) erhoben wurden, verglichen. Alle kardialen Marker zeigten eine stark positive Korrelation mit der an Tag 7 und 30 gemessenen Infarktgröße. Es zeigt sich zusätzlich ein linearer Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen Troponin T und der Gesamt-CK. Die Prognose der Infarktgröße anhand dieser zwei Enzyme variierte nicht. Troponin T, Gesamt-CK und CK-MB waren gleich valide hinsichtlich der Einschätzung der Infarktgröße und der LV-Funktion [155]. Wie auch in der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich eine negative Korrelation zwischen erhöhten kardialen Markern und der LVEF (siehe Abb. 14a-c).

5.5 Bedeutung der Ergebnisse für zukünftige Diagnostik und Therapie

Die immer besser werdende kardiologische Versorgung in Deutschland und Europa führt seit Jahren zu einem Rückgang der Herzerkrankungen; trotzdem sind kardiale Erkrankungen noch immer die häufigste Todesursache in der westlichen Welt [151] und verursachen dem Gesundheitssystem immense Kosten. Viele Erkrankungen werden noch immer zu spät erkannt und häufig nur symptomatisch behandelt. Dies gilt besonders für die Herzinsuffizienz.

Im Tiermodell wurde bereits gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen (Auto-) Antikörpern gegen den β_1 -AR und der Entstehung einer Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz besteht. In diesem Modell ließen sich die pathologischen (Auto-) Antikörper durchaus natürlichen Aminosäuren bestehende zyklische Peptide binden und neutralisieren. Hierdurch konnte das Voranschreiten der induzierten Herzinsuffizienz verhindert und sogar teilweise wieder rückgängig gemacht werden. In einer ersten Studie am Menschen (Phase I) wurde bereits die Verträglichkeit des Zyklopeptids erfolgreich getestet, so dass nun eine neue Testung der Wirksamkeit an Patienten mit Ak-positiver Kardiomyopathie in einer Phase II erfolgen kann (Phase IIa)[115].

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit, die nur eine Teilmenge aller in die ETiCS-Studie eingeschlossenen Patienten umfasst, deuten darauf hin, dass Patienten, die nach einer akuten Myokarditis Autoantikörper entwickeln, einen schlechteren Verlauf der kardialen Pumpfunktion haben. Es ist von großer Wichtigkeit, diese Patienten rechtzeitig zu identifizieren und adäquat zu behandeln. Es wurde bereits vielfach beschrieben, dass Autoantikörper die gegen den β_1 -AR gerichtet sind existieren [70,112,113], die Studie von *Störk et al.* [72](siehe Kapitel 5.3) hat an 65 DCM-Patienten gezeigt, dass die Präsenz von β_1 -adrenergen-EC_{II} Autoantikörpern einen negativen Einfluss auf die kardiale Pumpfunktion hat. Es kam auch zu einem erhöhten Risiko von Kammerarrhythmien und zu einer 3-fach erhöhten kardialen Mortalität. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass Autoantikörper an der Progression und/oder sogar an der Entstehung der DCM beteiligt sind [70,72,112,113].

Im Gegensatz dazu scheinen nach FAMI Autoantikörper nicht von wesentlicher pathophysiologischer Bedeutung zu sein. Bei FAMI-Patienten zeigt sich lediglich ein klinisch nicht relevanter Trend dahingehend, dass sich in Gegenwart von β_1 -adrenergen-EC_{II} Autoantikörpern einzelne kardialen Funktionsparameter eher etwas ungünstiger entwickeln (siehe Abb. 12,13).

5.6 Limitationen der Arbeit

Diese prospektive klinische Arbeit weist gewisse Limitationen auf. Zunächst war die Rekrutierung von AMitis-Patienten aufgrund strenger Einschlusskriterien (wie der

Myokardbiopsie zur Bestätigung der Diagnose AMitis) deutlich erschwert. Des Weiteren war die Erhebung und Übermittlung der Daten aus den externen Studien-Zentren bei vielen Patienten teilweise unvollständig oder sehr lückenhaft.

Aufgrund der für die Patienten anstrengenden MRT-Untersuchung lehnten viele Patienten die FUP 3 MRT-Untersuchung nach einem Jahr ab. Dies resultierte gerade für diese Arbeit in einem weniger großen Patientenkollektiv.

Auch die Detektion der funktionell aktiven Autoantikörper mit dem neuen hochsensiblen fluoreszenz-basierten Screeningverfahren (FRET)[135] stellte sich letztlich als nicht durchführbar dar. Für die geplanten Hochdurchsatzmessungen im Rahmen der ETiCS-Studie kam die Methode an ihre technischen Grenzen, weshalb der Ak-Nachweis letztlich mit Hilfe linearer, an Beads gekoppelte Peptidhomologe erfolgte, jedoch ohne Nachweis ihrer funktionellen Aktivität.

6. Zusammenfassung

Die idiopathische dilatative Kardiomyopathie ist mit einer Inzidenz von 8/100.000 Einwohnern pro Jahr [43] eine häufige Ursache für die Entstehung einer Herzinsuffizienz und geht mit Veränderungen des humoralen und zellulären Immunsystems einher. Die Bedeutung von β_1 -adrenergen Autoantikörpern für die Entstehung einer Herzinsuffizienz und ihr Einfluss auf den Verlauf der kardialen Pumpfunktion nach einem **ersten akuten Myokardinfarkt (FAMI)** oder einer **ersten akuten Myokarditis (AMitis)** waren wesentlicher Aspekt dieser Arbeit. Ein ausgewähltes Patientenkollektiv wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet (Baseline, FUP 1, 2, 3). Im Fokus der vorliegenden Arbeit standen die mittels MRT erhobenen kardialen Funktionsdaten (LVEF, EDV, ESV, SV, HI und LV-Masse) in Relation zu Markern der Herzschädigung (CK/CK-MB) und dem β_1 -Autoantikörperstatus.

FAMI-Patienten zeigten innerhalb eines Jahres grundsätzlich eine Verbesserung der kardialen Pumpfunktion, wobei Patienten mit erstem Hinterwandinfarkt bei generell besseren Ausgangswerten weniger Funktions- und Volumenänderungen im Vergleich zu Vorderwandinfarkt-Patienten aufwiesen. Patienten mit kleineren Myokardinfarkten (CK Werte <1000 U/l) zeigten, unabhängig von der Lokalisation, eine bessere Erholung der LV-Funktion, als Patienten mit größeren Herzinfarkten (CK Werte >1000 U/l). Die Ergebnisse dieser Arbeit, konnten keinen signifikanten Einfluss einer Gegenwart oder Ausbildung von herzspezifischen Autoantikörpern und deren möglichen Einfluss auf die Entwicklung der kardialen Pumpfunktion von FAMI-Patienten nachweisen.

AMitis-Patienten wiesen abhängig von der Höhe der Gesamt-CK eine positive Entwicklung der kardialen Pumpfunktion innerhalb von 12 Monaten auf; dabei scheint die mittel- und langfristige Entwicklung der kardialen Funktionsparameter von der Ausbildung β_1 -adrenerger Autoantikörper abhängig zu sein: Antikörper-negative AMitis-Patienten zeigten zu jedem Beobachtungszeitpunkt deutlich bessere Funktionsparameter als Antikörper-positiv getestete AMitis-Patienten. Dies bestätigt die initiale Hypothese dieser Arbeit und muss durch die abschließende Untersuchung des gesamten ETiCS-Kollektivs (erwartet 2018) bestätigt werden. Einen Routine-Nachweis von herzspezifischen β_1 -adrenergen Autoantikörpern in

die Labordiagnostik einzuführen, erscheint aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit zumindest bei Myokarditispatienten sinnvoll. Bei akuten Herzinfarkten jedoch sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht für einen Mehrwert einer routinemäßigen Durchführung eines Autoantikörper-Screenings. Jedoch lässt sich bei dieser Patientengruppe anhand unserer Ergebnisse festhalten, dass die aktuelle „Standardtherapie“ nach erstem akuten MI (akute Intervention mittels Herzkatheter und anschließend maximale konservative medikamentöse Therapie) meist zu einer Erholung der kardialen Pumpfunktion führt, wobei Hinterwandinfarkt-Patienten innerhalb von 12 Monaten in der Regel eine normale und Vorderwandinfarkt-Patienten in einem großen Prozentsatz (50% LVEF \geq 55%) nahezu normale LV-Funktionswerte erreichen.

7. Literaturquellen

1. Van de Werf F., Ardissino D. et al.: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003, 24 (1), 28–66.
2. Deubner N., Berliner D., Schlipp A., Gelbrich G., Caforino A., Felix S.B., Fu M., Katus H., Angermann C.E., Lohse M.J., Ertl G., Störk S., Jahns R. et al.: Cardiac β -1 adrenoceptor autoantibodies in human heart disease: rationale and design of the Etiology, Titre-Course, and Survival (ETiCS) Study. *Eur J Heart Fail* 2010, 12, 753–762.
3. Peeters A., Nusselder W.J., Stevenson C. et al.: Age-specific trends in cardiovascular mortality rates in the Netherlands between 1980 and 2009. *Eur J Epidemiol* 2011, 26, 369–373.
4. Bandosz P., O’Flaherty M., Drygas W. et al.: Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *BMJ* 2012, 344, d8136.
5. Capewell S., O’Flaherty M.: What explains declining coronary mortality? Lessons and warnings. *Heart* 2008, 94, 1105–1108.
6. Palmieri L., Bennett K., Giampaoli S., Capewell S.: Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2010, 100, 684–692.
7. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al.: Heart disease and stroke statistics – 2012 Update. *Circulation* 2012, 125, e2–e220.
8. Schmidt M., Jacobsen J.B., Lash T.L. et al.: 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012, 344, e356.
9. Smolina K., Wright F.L., Rayner M., Goldacre M.J.: Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ* 2012, 344, d8059.
10. Wijeyesundera H.C., Machado M., Farahati F. et al.: Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994–2005. *JAMA* 2010, 303, 1841–1847.
11. Gößwald A., Schienkiewitz A., Nowossadeck E., Busch M.A.: Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Robert Koch-Institut, Berlin. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt* 2013, 56, 650–655.

12. Arenja N., Mueller C. et al.: Prevalence, extent and independent predictors of silent myocardial infarction. *Am J Med* 2013, 126 (6), 515-522.
13. Canto J.G., Goldberg R.J., Hand M.M. et al.: Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: myth vs reality. *Arch Intern Med* 2007, 167 (22), 2405-2413.
14. Kosuge M., Kimura K., Ishikawa T. et al.: Differences between men and women in terms of clinical features of ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation* 2006, Nr.3, S. 222-226.
15. Fuchs T.A. et al.: Coronary computed tomography angiography with modelbased iterative reconstruction using radiation exposure similar to chest X-ray examination. *Eur Heart J* 2014, 35 (17), 1131-6.
16. Naegeli B.: Myokarditis: Diagnostik und Verlauf. *Kardiovaskuläre Medizin* 2004,7, S. 248-257.
17. Salvi A., Dreas L., Di Lenarda A., Silvestri F., Della Grazia E., Pinamonti B., et al.: Clinical presentation and evolution in treated and untreated myocarditis. In: Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF, eds. *Advances in Cardiomyopathies*. Berlin: Springer Verlag; 1990, S. 316-24.
18. Aretz H.T., Billingham M.E., Edwards W.D., Factor S.M., Fallon J.T., Fenoglio J.J., et al.: Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987, 1, 3-14.
19. Kindermann I. et al.: Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012, 59 (9), 779-792.
20. Gravanis M.G., Sternby N.H.: Incidence of myocarditis. *Arch Pathol Lab Med* 1991, 15, 390-2.
21. Caforio A.L., Mc Kenna W.J.: Recognition and optimum management of myocarditis. *Drugs* 1996, 52, 515-25.
22. Liu P., Martino T., Opavsky M.A., Penninger J.: Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response. *Can J Cardiol* 1996, 12, 935-43.
23. Kühl U., Pauschinger M., Seeberg B., Lassner D., Noutsias M., Poller W., Schultheiß H.P.: Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005, 112(13), 1965-70.
24. Maisch B., Ristic A., Hufnagel G., Pankuweit S.: Pathophysiology of viral myocarditis. The role of humoral immune response. *Cardiovasc Pathol* 2002, 11, 112-122.
25. Pankuweit S., Ruppert V., Eckhardt H., Strache D., Maisch B.: Pathophysiology and etiological diagnosis of inflammatory myocardial diseases with a special

- focus on parvovirus B 19. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2005, 52(7-8), 344-7.
26. Nakamura H., Yamamura T., Umemoto S., Fukuta S., Shioi T., Matsumori A., et al.: Autoimmune response in chronic ongoing myocarditis demonstrated by heterotopic cardiac transplantation in mice. *Circulation* 1996, 94, 3348-54.
 27. Noutsias M., Pauschinger M., Schultheiss H.P., Kühl U.: Advances in immunohistological diagnosis of inflammatory cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2002, 4(suppl I), I 54-62.
 28. Afanasyeva M., Rose N.R.: Immunmediators in inflammatory heart disease: insights from a mouse model. *Eur Heart J* 2002, 4(suppl I), I 31-6.
 29. Kandolf R., Sauter M., Aepinus C., et al.: Mechanisms and consequences of enterovirus persistence in cardiac myocytes and cells of the immunsystem. *Virus Res* 1999, 62(2), 149-158.
 30. Sokolow M., McIlroy M.B.: *Kardiologie, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo* 1981, S.653.
 31. DiAmbrosio A., Patti G., Manzoli A., Sinagra G., Di Lenarda A., Silvestri F., et al.: The fate acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001, 85, 499-504.
 32. Dec G.W., Waldmann H., Southern J., Fallon J.T., Hutter A.M., Palacios I.F.: Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992,0, 85-9.
 33. Narula J., Khaw B.A., Dec G.W., Palacios I.F., Southern J.F., Fallon J.T., et al.: Recognition of acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993, 328, 100-4.
 34. Baenkler H.W. et al.: *Kurzlehrbuch Innere Medizin. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart* 2010, S. 58- 61.
 35. McCarthy III R.E., Boehmer J.P., Hruban R.H., Hutchins G.M., Kasper E.K., Hare J.M., et al.: Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000, 342, 690-5.
 36. Martin A.B., Webber S., Fricker F.J., Jaffe R., Demmler G., Kearney D., et al.: Acute myocarditis: rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation* 1994, 90, 330-9.
 37. Report of the WHO/IFSC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Heart* 1980, 44, 672-673.
 38. Richardson P., McKenna W., Bristow M., et al.: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996, 93(5), 841-842.

39. Kübler W.: Dilatative Kardiomyopathie - chronische Myokarditis: Definition, Diagnose und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 1996, 93(27), A-1841 / B-1582 / C-1467.
40. Watkins H., McKenna W.J., Thierfelder L. et al.: Mutations in the genes for cardiac troponin T and α -tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995, 333, 1058–1064.
41. Dec G.W., Fuster V.: Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994, 331,1564-1575.
42. Olbrich H.G.: Epidemiologie- Ätiologie der dilatativen Kardiomyopathie. *Clin Res Cardiol* 2001, S1, 12-19.
43. Nixdorff U., Wagner S., Erbel R., Weitzel P., Mohr-Kahaly S., Meyer J.: Normalwerte für die Dobutamin-Stressechokardiographie. *DMW* 120 1995, 1761-1767.
44. Friman G., Wesslen L., Fohlman J., Karjalainen J., Rolf C.: The epidemiology of infectious myocarditis, lymphocytic myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 16 1995, 36-41.
45. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C., Corrado D., Arnett D., Moss A.J., Seidmann C.E., Young J.B.: Contemporary definitions and classifications of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006, 113, 1807-1816.
46. Osterziel K.J., Scheffold T., Perrot A., Dietz R.: Genetik der dilatativen Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 90 2001, 461-469.
47. Michels V.V., Moll P.P., Miller F.A., Tajik J., Chu J.S., Driscoll D.J., Burnett J.C., Rodeheffer R.J., Chesebro J.H., Tazelaar H.: The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 326 1992, 77-82.
48. Grünig E., Tasman J.A., Kücherer H., Franz W., Kübler W., Katus H.A.: Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 31 1998, 186-194.
49. Keeling P.J., Gang Y., Smith G., Seo H., Bent S.E., Caforio A.L.P., McKenna W.J.: Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom. *Heart* 73 1995, 417-421.
50. Mestroni L., Rocco Ch., Gregori D., Sinagra G., Di Lenarda A., Micić S., Vatta M., Pinamonti B., Muntoni F., Caforio A.L.P., McKenna W.J., Falaschi A., Giacca M., Camerini F.: Familial dilated cardiomyopathy: Evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. *J Am Coll Cardiol* 34 1999, 181-190.

51. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B., Fu M., Heliö T., Heymans S., Jahns R., et al.: Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013, 2636-2648.
52. Mestroni L., Maisch B., McKenna W.J., Schwartz K., Charron P., Rocco C., Tesson F., Richter A., Wilke A., Komajda M.: Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J* 20 1999, 93-102.
53. Pankuweit S., Hufnagel G., Eckhardt H., et al.: Cardiotropic DNA viruses and bacteria in the pathogenesis of dilated cardiomyopathy with or without inflammation. *Med Klin* 1998, 93(4), 223-228.
54. Prinz C. et al.: Basiswissen Innere Medizin. *Springer Medizin Verlag* Heidelberg 2012, S.14.
55. Klingel K., Sauter M., Bock C.T., et al.: Molecular pathology of inflammatory cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol* 2004, 193(2-3), 101-107.
56. Luppi P., Rudert W.A., Zanone M.M., et al.: Idiopathic dilated cardiomyopathy: a superantigen-driven autoimmune disease. *Circulation* 1998, 98(8), 777-785.
57. Noutsias M., Seeberg B., Schultheiss H.P., et al.: Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation* 1999, 99(16), 2124-2131.
58. Kawai C.: From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999, 99(8), 1091-1100.
59. MacLellan W.R., Lusis A.J.: Dilated cardiomyopathy: learning to live with yourself. *Nat Med* 2003, 9(12), 1455-1456.
60. Freedman N.J., Lefkowitz R.J.: Anti-beta1-adrenergic receptor antibodies and heart failure: causation, not just correlation. *J Clin Invest* 2004, 113, 1379-1382.
61. Jahns R., Boivin V., Lohse M.J.: β 1-Adrenergic receptor function, autoimmunity, and pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Trends Cardiovasc Med* 16, Nr. 1, Januar 2006, S. 20-24.
62. Caforio A.L., Mahon N.J., Tona F., et al.: Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail* 2002, 4(4), 411-417.
63. Neumann D.A., Burek C.L., Baughman K.L., et al.: Circulating heart-reactive antibodies in patients with myocarditis or cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990, 16(6), 839-846.

64. Okazaki T., Tanaka Y., Nishio R., et al.: Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat Med* 2003, 9(12), 1477-1483.
65. Schulze K., Becker B.F., Schauer R., et al.: Antibodies to ADP-ATP carrier - an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy - impair cardiac function. *Circulation* 1990, 81(3), 959-969.
66. Hoebeke J.: Structural basis of autoimmunity against G protein coupled membrane receptors. *Int J Cardiol* 1996, 54(2), 103-111.
67. Mobini R., Maschke H., and Waagstein F.: New insights into the pathogenesis of dilated cardiomyopathy: possible underlying autoimmune mechanisms and therapy. *Autoimmun Rev* 2004, 3(4), 277-284.
68. Magnusson Y., Hjalmarson A., and Hoebeke J.: Beta 1-adrenoceptor autoimmunity in cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996, 54(2), 137-141.
69. Borda E., Pascual J., Cossio P., et al.: A circulating IgG in Chagas' disease which binds to beta-adrenoceptors of myocardium and modulates their activity. *Clin Exp Immunol* 1984, 57(3), 679-686.
70. Limas C.J., Goldenberg I.F., Limas C.: Autoantibodies against beta-adrenoceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 1989, 64 (1), 97- 103.
71. Jahns R., Boivin V., Siegmund C., et al.: Autoantibodies activating human beta1adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation* 1999, 99(5), 649-654.
72. Störk S., Boivin V., Horf R., Hein L. et al.: Stimulating autoantibodies directed against the cardiac β 1-adrenergic receptor predict increased mortality in idiopathic cardiomyopathy, *Am Heart J* 2006 152, 607-704.
73. Fabrizio L., Regan T.J.: Alcoholic cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994, 8(1), 89-94.
74. Diaz R.A., Obasohan A., Oakley C.M.: Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy. *Heart* 58 (1987), 393-399.
75. Elliott P.: Cardiomyopathy. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. *Heart* 2000, 84(1), 106-112.
76. Komajda M., Jais J.P., Reeves F., et al.: Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990, 11(9), 824-831.
77. Ariens E.J., Simonis A.M.: Physiological and pharmacological aspects of adrenergic receptor classification. *Biochem Pharmacol* 1983, 32(10), 1539-1545.
78. Herdegen T. et al.: Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. *Thieme Verlag KG*, 2008, 42-44.

79. Lohse M.J.: Molecular mechanisms of membrane receptor desensitization. *Biochim Biophys Acta* 1993, 1179 (2), 171-188.
80. Bristow M.R., Ginsburg R., Umans V., et al.: Beta 1- and beta 2-adrenergicreceptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986, 59 (3), 297-309.
81. del Monte F., Kaumann A.J., Poole-Wilson P.A., et al.: Coexistence of functioning beta 1- and beta 2-adrenoceptors in single myocytes from human ventricle. *Circulation* 1993, 88 (3), 854-863.
82. Goldie R.G., Paterson J.W., and Wale J.L.: Pharmacological responses of human and porcine lung parenchyma, bronchus and pulmonary artery. *Br J Pharmacol* 1982, 76 (4), 515-521.
83. Kobilka B.K., Dixon R.A., Frielle T., et al.: cDNA for the human beta 2-adrenergic receptor: a protein with multiple membrane-spanning domains and encoded by a gene whose chromosomal location is shared with that of the receptor for platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84 (1), 46-50.
84. Emorine L.J., Blin N., Strosberg A.D.: The human beta 3-adrenoceptor: the search for a physiological function. *Trends Pharmacol Sci* 1994, 15 (1), 3-7.
85. Emorine L.J., Marullo S., Briend-Sutren M.M., et al.: Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. *Science* 1989, 245 (4922), 11181121.
86. Frielle T., Collins S., Daniel K.W., et al.: Cloning of the cDNA for the human beta 1-adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84 (22), 7920-7924.
87. Fitzpatrick D., Purves D., Augustine G.: "Table 20:2". *Neuroscience* (Third ed.) 2004, Sunderland, Mass: Sinauer, 97.
88. Boivin V., Jahns R., Gambaryan S., Ness W., Boege F., Lohse M.J.: Immunofluorescent imaging of beta 1- and beta 2-adrenergic receptors in rat kidney. *Kidney Int* 2001, 59 (2), 515-31.
89. Wallukat G.: The β -Adrenergic Receptor. *Herz* 2002, 27 (7), 683-690.
90. Hein L., Kobilka B.K.: Adrenergic receptor signal transduction and regulation. *Neuropharmacology* 1995, 34 (4), 357-366.
91. Trzaskowski B., Latek D., Yuan S., Ghoshdastider U., Debinski A., Filipek S.: Action of molecular switches in GPCRs—theoretical and experimental studies. *Curr Med Chem* 2012, 19 (8), 1090–1109.
92. Gilman A.G.: G proteins: transducers of receptor-generated signals. *Annu Rev Biochem* 1987, 56, 615-649.

93. Engelhardt S., Hein L., Dyachenkow V., et al.: Altered calcium handling is critically involved in the cardiotoxic effects of chronic beta-adrenergic stimulation. *Circulation* 2004, 109 (9), 1154-1160.
94. Lohse M.J., Engelhardt S., Eschenhagen T.: What is the role of β -adrenergic signaling in heart failure? *Circ Res* 2003, 93, 896-906.
95. Angers S., Salahpour A., Joly E., et al.: Detection of beta 2-adrenergic receptor dimerization in living cells using bioluminescence resonance energy transfer (BRET). *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97 (7), 3684-3689.
96. Noda K., Saad Y., Graham R.M., et al.: The high affinity state of the beta 2-adrenergic receptor requires unique interaction between conserved and nonconserved extracellular loop cysteines. *J Biol Chem* 1994, 269 (9), 6743-6752.
97. Dohlman H.G., Caron M.G., DeBlasi A., et al.: Role of extracellular disulfidebonded cysteines in the ligand binding function of the beta 2-adrenergic receptor. *Biochemistry* 1990, 29 (9), 2335-2342.
98. Fraser C.M.: Site-directed mutagenesis of beta-adrenergic receptors. Identification of conserved cysteine residues that independently affect ligand binding and receptor activation. *J Biol Chem* 1989, 264 (16), 9266-9270.
99. Jahns R., Boivin V., Krapf T., et al.: Modulation of beta1-adrenoceptor activity by domain-specific antibodies and heart failure-associated autoantibodies. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36 (4), 1280-1287.
100. Dorn G.W.: Adrenergic signaling polymorphisms and their impact on cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2010, 90, 1013-1062.
101. Hausdorff W.P., Caron M.G., Lefkowitz R.J.: Turning off the signal: desensitization of beta-adrenergic receptor function. *FASEB J* 1990, 4 (11), 2881-2889.
102. Lohse M.J., Benovic J.L., Caron M.G., et al.: Multiple pathways of rapid beta 2-adrenergic receptor desensitization. Delineation with specific inhibitors. *J Biol Chem* 1990, 265 (6), 3202-3211.
103. Bouvier M., Collins S., O'Dowd B.F., et al.: Two distinct pathways for cAMP mediated down-regulation of the beta 2-adrenergic receptor. Phosphorylation of the receptor and regulation of its mRNA level. *J Biol Chem* 1989, 264 (28), 16786-16792.
104. Bristow M.R., Ginsburg R., Minobe W., et al.: Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982, 307 (4), 205-211.
105. Gabilondo A.M., Hegler J., Krasel C., et al.: A dileucine motif in the C terminus of the beta2-adrenergic receptor is involved in receptor internalization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94 (23), 12285-12290.

106. von Zastrow M., Kobilka B.K.: Ligand-regulated internalization and recycling of human beta 2-adrenergic receptors between the plasma membrane and endosomes containing transferrin receptors. *J Biol Chem* 1992, 267 (5), 3530-3538.
107. Danner S., Frank M., Lohse M.J.: Agonist regulation of human beta2-adrenergic receptor mRNA stability occurs via a specific AU-rich element. *J Biol Chem* 1998, 273 (6), 3223-3229.
108. Hadcock J.R., Malbon C.C.: Regulation of beta-adrenergic receptors by "permissive" hormones: glucocorticoids increase steady-state levels of receptor mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, 85 (22), 8415-8419.
109. Feldman M.D., Copelas L., Gwathmey J.K., et al.: Deficient production of cyclic AMP: pharmacologic evidence of an important cause of contractile dysfunction in patients with endstage heart failure. *Circulation* 1987, 75 (2), 331-339.
110. Fowler M.B., Laser J.A., Hopkins G.L., et al.: Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor downregulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 1986, 74 (6), 1290-1302.
111. Limas C.J., Goldenberg I.F., Limas C.: Influence of anti-beta-receptor antibodies on cardiac adenylate cyclase in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990, 119 (6), 1322-8.
112. Magnusson Y., Marullo S., Hoyer S., et al.: Mapping of a functional autoimmune epitope on the beta 1-adrenergic receptor in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1990, 86 (5), 1658-63.
113. Magnusson Y., Wallukat G., Waagstein F., et al.: Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the beta 1 adrenoceptor with positive chronotropic effect. *Circulation* 1994, 89 (6), 2760-7.
114. Rose N.R.: Infection, mimics, and autoimmune disease. *J Clin Invest* 2001, 107 (8), 943-944.
115. Müller M.: Effekte kardioprotektiver Zyklopeptide auf Funktion und Morphometrie des Herzens im Rattenmodell der dilatativen Immunkardiomyopathie, 2014, Würzburg.
116. Buvall L., Bollano E., Chen J., et al.: Phenotype of early cardiomyopathic changes induced by active immunization of rats with a synthetic peptide corresponding to the second extracellular loop of the human beta-adrenergic receptor. *Clin Exp Immunol* 2006, 143 (2), 209-215.
117. Jahns R., Boivin V., Krapf T., Wallukat G., Boege F., et al.: Modulation of β 1-adrenoceptor activity by domain-specific antibodies and heart failure-associated autoantibodies. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36 (4), 1280-1287.

118. Jane-wit D., Altuntas C.Z., Johnson J.M., et al.: Beta 1-adrenergic receptor autoantibodies mediate dilated cardiomyopathy by agonistically inducing cardiomyocyte apoptosis. *Circulation* 2007, 116 (4), 399-410.
119. Jahns R., Boivin V., Hein L., Triebel S., Angermann C.E. et al.: Direct evidence for a β 1-adrenergic receptor directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin invest* 2004, 113, 1419-1429.
120. Fischer M., Baessler A., Holmer S.R., Muscholl M., Brockel U., et al.: Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction in the general population of Germany: results of an echocardiographic study of a large population-based sample. *Z Kardiol* 2003, 92, 294-302.
121. Schunkert H., Doring A., Kuch B., Holmers R.S., Luchner A., et al.: Cardiovascular phenotypes and functional parameters in the general population: results of the MONICA/KORA studies. *Gesundheitswesen* 2005, 67 (1), S74-78.
122. Swedberg K., Cleland J., Dargie H., Drexler H., Follath F., et al.: Guidelines for the diagnostic and treatments of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force of the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005, 26, 1115-1140.
123. Richardson P., McKenna W., Bristow M., Maisch B., Mautner B., et al.: Report of the WHO/ISFC task force of the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996, 93, 841-842
124. Magnusson Y., Wallukat G., Gulliet J.G., Hjalmarson A. and Hoebeke J.: Fuctional analysis of rabbit anti-peptide antibodies which mimic autoantibodies against the β 1-adrenergic receptor in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Autoimmun* 1991, 4, 893-905.
125. Mobini R., Magnusson Y., Wallukat G., Viguier M., Hjalmarson A., et al.: Probing the immunological properties of the extracellular domains of the human β 1adrenoceptor. *J Autoimmun* 1999, 13, 179-186.
126. Bristow M.R.: Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993, 22, 61A-71A.
127. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., Bates E.R., Green L.A., Hand M., Hochman J.S., Krumholz H.M., Kushner F.G., Lamas G.A., Mullany C.J., Ornato J.P., Pearle D.L., Sloan M.A., Smith S.C. Jr., Alpert J.S., Anderson J.L., Faxon D.P., Fuster V., Gibbons R.J., Gregoratos G., Halperin J.L., Hiratzka L.F., Hunt S.A., Jacobs A.K.: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial Infarction - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing rationale and design of the ETiCS Study <http://eurjhf.oxfordjournals.org/> Universität Würzburg abgerufen am 03.05.2012. Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004, 110, 588-636.

128. Göthert M., Bischoff D., Dreyer C.: The influence of inhalation anaesthetics on catecholamine secretion from the adrenal medulla in vivo. *Anaesthesist* 1975, 24 (1), 19–26.
129. Schlattner U., Tokarska-Schlattner M., Wallimann T.: Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1762, Nr. 2 2006, S. 164–180.
130. Wallimann T., et al.: The Phosphocreatine Circuit: Molecular and Cellular Physiology of Creatine Kinases, Sensitivity to Free Radicals, and Enhancement by Creatine Supplementation. *Valdur Saks (Hrsg.). Molecular System Bioenergetics. Wiley* 2007, 195-264.
131. Christ T., Wettwer E., Dobrev D., et al.: Autoantibodies against the β 1adrenoceptor from patients with dilated cardiomyopathy prolong action potential duration and enhance contractility in isolated cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2001, 33, 1515–25.
132. Iwata M., Yoshikawa T., Baba A., Anzai T., Mitamura H., Ogawa S.: Autoantibodies against the second extracellular loop of β 1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37, 418–24.
133. Limas C.J., Goldenberg I.F., Limas C.: Assessment of immune modulation of β adrenergic pathways in human dilated cardiomyopathy: influence of methodologic factors. *Am Heart J* 1992, 123, 967–70.
134. Mobini R., Staudt A., Felix S.B., et al.: Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against β 1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *J Autoimmun* 2003, 20, 345–50.
135. Wallukat G., Wollenberger A., Morwinski R., Pitschner H.F.: Anti- β 1-adrenoceptor autoantibodies with chronotropic activity from the serum of patients with dilated cardiomyopathy: mapping of epitopes in the first and second extracellular loops. *J Mol Cell Cardiol* 1995, 27, 397– 406.
136. Viacheslav O.N., Boivin V., Störk S., Angermann C.E., Ertl G., Lohse M.J., Jahns R.: A novel fluorescence Method for the rapid detection of functional β 1adrenergic receptor autoantibodies in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50 (5), 423-31.
137. Ding X.: Dot Plot Darstellung der Durchflusszytometrie am Beispiel eines FAMI-Patienten. Institut für Immunologie Würzburg.
138. Brasch, R.C., Weinmann, H.J. und Wesbey, G.E.: Contrast-enhanced NMR imaging: animal studies using gadolinium-DTPA complex. *AJR Am J Roentgenol* 1984, 142 (3), 625-30.
139. Grothues, F., et al.: Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects

- and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002, 90 (1), 29-34.
140. Nagel, E., et al.: Influence of image quality on the diagnostic accuracy of dobutamine stress magnetic resonance imaging in comparison with dobutamine stress echocardiography for the noninvasive detection of myocardial ischemia. *Z Kardiol* 1999, 88 (9), 622-30.
 141. Bottini, P.B., Carr, A.A., Prisant, L.M., Flickinger, F. W., Allison, J. D., Gottdiener, J. S.: Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertens* 1995, 8 (3), 221-8.
 142. Missouriis, C.G., Forbat, S.M., Singer, D.R., Markandu, N.D., Underwood, R., MacGregor, G.A.: Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Hypertens* 1996, 14 (8), 1005-10.
 143. Friedrich, M. G. W.: Die Rolle der Magnetresonanz in der kardiologischen Diagnostik unter besonderer Berücksichtigung myokardialer Gewebeveränderungen. 2002, Berlin.
 144. Masci P.G., Ganame J., Francone M., Desmet W., Lorenzoni V., Iacucci I., Barison A., Carbone I., Lombardi M., Agati L., Janssens S., Bogaert J.: Relationship between location and size of myocardial infarction and their reciprocal influences on post-infarction left ventricular remodelling. *Eur Heart J* 2011, 32 (13), 1640-8.
 145. Symons R., Masci P.G., Goetschalckx K., Doulaptsis K., Janssens S., MD, Bogaert J.: Effect of Infarct Severity on Regional and Global Left Ventricular Remodeling in Patients with Successfully Reperused ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Radiology* 2015, 274 (1), 93-102.
 146. Bogaert J., Kalantzi M., Rademakers F.E., Dymarkowski S., Janssens S.: Determinants and impact of microvascular obstruction in successfully reperused STsegment elevation myocardial infarction. Assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2007, 17 (10), 2572-80.
 147. Fu M.: Autoimmunity and idiopathic dilated cardiomyopathy: where we stand? *Autoimmunity* 2008, 41 (6), 415-418.
 148. Caforio A.L., Calabrese F., Angelini A., Tona F., Vinci A., Bottaro S., Ramondo A., Carturan E., Iliceto S., Thiene G., Daliento L.: A prospective study of biopsy proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007, 28, 1326-1333.
 149. Maisch B., Richter A., Sandmöller A., Portig I., Pankuweit S.; BMBF-Heart Failure Network. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI). *Herz* 2005, 30, 535-544.
 150. Dennert R., Crijns H.J., Heymans S.: Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008, 29, 2073-2082.

151. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz und Kreislaufforschung e.V.: Neuer Deutscher Herzbericht – Herzmedizin-Fortschritte: Sterblichkeit nimmt weiter ab, immer bessere Versorgung, 2014.
152. Lauer B., Niederau C., Kühl U., Schannwell M., Pauschinger M., Strauer B., Schultheiss H.: Cardiac Troponin T in Patients With Clinically Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997, 1354–1359.
153. Kupper W., Bleifeld W., Hanrath P., Effert S.: Evaluation of infarct size using serum concentration of the CK-MB isoenzyme. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1978, 103 (13), 550-6.
154. Zabel M., Hohnloser S.H., Köster W., Prinz M., Kasper W., Just H.: Analysis of Creatine Kinase, CK-MB, Myoglobin and Troponin T Time-Activity Curves for early Assessment of Coronary Artery Reperfusion after Intravenous Thrombolysis. *Circulation* 1993, 1542-1550.
155. Tzivoni D., Koukoui D., Guetta V., Novack L., Cowing G.: Comparison of Troponin T to creatine kinase and to radionuclide cardiac imaging infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol* 2008, 101 (6), 753-7.

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht über Echozeit, Repetitionszeit und Flip Winkel abhängig von der Untersuchungssequenz

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung der Koronararterien im CT in Anlehnung an folgende Quelle: Fuchs T. A. et al.: Coronary computed tomography angiography with model-based iterative reconstruction using a radiation exposure similar to chest X-ray examination, Eur Heart J, 2014 [15]

Abb. 2: β -adrenerger Rezeptor in Anlehnung an folgende Quelle: Dorn G. W.: Adrenergic signaling polymorphisms and their impact on cardiovascular disease, Physiological Reviews, 2010[100]

Abb. 3: Übersicht der Einschluss und FUP- Untersuchungen

Abb. 4: Teilnehmende Zentren der ETiCS- Studie

Abb. 5: Dot Plot Darstellung der Durchflusszytometrie am Beispiel eines FAMI-Patienten

Abb. 6: transaxiale (a) und vertikale (b) MRT-Bildgebung des Herzens

Abb. 7: Entwicklung der LVEF, des HI und der LV-Masse innerhalb eines Jahres bei VWI und HWI

Abb. 8: Entwicklung der normalisierten Volumina bei VWI und HWI innerhalb eines Jahres

Abb. 9: Entwicklung der LVEF, des HI und der LV-Masse bei VWI in Abhängigkeit des CK-Wertes innerhalb eines Jahres

Abb. 10: Entwicklung der LVEF, des HI und der LV-Masse bei HWI in Abhängigkeit des CK-Wertes innerhalb eines Jahres

Abb. 11: Entwicklung der normalisierten Volumina bei VWI und HWI in Abhängigkeit des CK-Wertes innerhalb eines Jahres

Abb. 12: Entwicklung der LVEF, des HI und der Volumina bei VWI in Abhängigkeit der Antikörperpräsenz innerhalb eines Jahres

Abb. 13: Entwicklung der LVEF, des HI und der Volumina bei HWI in Abhängigkeit der Antikörperpräsenz innerhalb eines Jahres

Abb. 14: Korrelation von Gesamt-CK und LVEF zum Zeitpunkt des Einschlusses bei FAMI

Abb. 15: Entwicklung der LVEF, des HI und der LV-Masse bei AMitis-Patienten innerhalb eines Jahres

Abb. 16: Entwicklung der normalisierten Volumina bei AMitis-Patienten innerhalb eines Jahres

Abb. 17: Entwicklung der LVEF und der normalisierten Volumina bei AMitis-Patienten in Abhängigkeit der Antikörperpräsenz innerhalb eines Jahres

Abb. 18: Korrelation von Gesamt-CK und LVEF zum Zeitpunkt des Einschlusses bei AMitis

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Roland Jahns für die Überlassung dieser interessanten Aufgabenstellung die weit genug gefasst war mir nicht die Freiheit bei der Ausgestaltung der Arbeit zu nehmen, mir jedoch auch genügend Struktur gab, um den Blick für das Ganze nicht zu verlieren. Ich danke Ihnen für Ihre stets herausragende und zuverlässige Betreuung, die mannigfaltige Unterstützung und die vielen, langen Besprechungen.

Ein herzliches Dankeschön geht an Frau Dr. Valérie Jahns, die mir besonders im Rahmen der statistischen Ausarbeitung dieser Arbeit stets zur Seite stand und mir mit viel Zeit und Muße unter die Arme gegriffen hat. Je t'en suis infiniment reconnaissant!

Vielen Dank Herr Prof. Dr. Thorsten Bley für die Übernahme des Korreferates.

Weiter danke ich den Study-Nurses der ETiCS-Studie - Nicole Bruckner, Anette Jonczyk, Tanja Mastorakis und Daniela Leyh. Von Beginn an habt ihr mich in eurem Team herzlich empfangen, mir jede Frage beantwortet und mir mit euren Passwörtern alle Türen und Tore geöffnet. Ohne euch und eure Süßigkeiten wäre besonders meine Anfangszeit in der ETiCS-Studie nur halb so schön gewesen.

Ich bedanke mich auch bei Dr. Tobias Gassenmaier, der mir zum MRT grundlegendes erklärt hat und mir per E-Mail immer Rede und Antwort stand.

So bedanke ich mich auch herzlichst bei Frau Xin Ding, die mir großzügiger Weise eine ihrer Abbildungen zum Thema Durchflusszytometrie bereitgestellt und mir zu diesem Thema Grundkenntnisse vermittelt hat.

Ich möchte auch meinem Mann Ingo herzlichst danke sagen. Danke Schatz, dass du dir so viele meiner Formulierungen angehört, immer an mich geglaubt, mich motiviert und unterstützt hast.

Selbstverständlich bedanke ich mich bei meinen lieben Freunden, besonders bei den Fleißigen, die meine Arbeit Korrektur gelesen haben. Eure Freundschaft bedeutet mir unbeschreiblich viel!

Keineswegs zuletzt vielen Dank auch an meine Familie, die immer für mich da ist und mich stets angefeuert hat durchzuhalten.