

Cem Aksoy

Dr. med.

Untersuchungen zur Bedeutung der Autoimmunität in der Pathogenese der dilatativen Kardiomyopathie

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Professor Dr. med. Ziya Kaya

Die Myokarditis ist eine Herzmuskelentzündung, welche spontan abheilen oder in die mit hoher Morbidität und Mortalität verbundene dilatative Kardiomyopathie übergehen kann. Der Krankheitsverlauf und die Symptome können sehr unterschiedlich sein, was die Diagnose erschwert und einen rechtzeitigen Therapiebeginn verzögern kann. Verursacht durch Infektionen und Noxen, ist die Autoimmunität eine weitere wichtige Ätiologie, die immer häufiger beobachtet wird, jedoch im Verhältnis zu an-deren Ursachen in ihrem genauen Pathomechanismus sowie ihrer Genese weit-gehend unbekannt ist. Aufgrund zirkulierender Antigene im Blutkreislauf kommt es zur Aktivierung des humoralen und zellulären Immunsystems, was zur Schädigung der Herzmuskelzellen beitragen und so in die dilatative Kardiomyopathie münden kann. Die Therapie der Myokarditis, wie auch die einer dilatativen Kardiomyopathie, ist ursachenorientiert. Sie umfasst neben Noxenkarenz, Erregereradikation und einer Immunapherese, auch die medikamentöse Stufentherapie der New York Heart Association, den Einsatz von mechanischen Herzunterstützungssystemen sowie als ultima ratio die Herztransplantation. Die Identifikation einiger Antigene, wie z.B. mitochondrialer Proteine, Herzmyosin, β 1-Adrenorezeptor, sarkolemmale Na-K-ATPase und kardiales Troponin I, führte zur Etablierung neuer Diagnostik- und Therapieansätze und ist, wie in dieser Arbeit, weiterhin Bestandteil der Forschung.

Das Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war die Identifikation neuer Antigene, die eine Autoimmunmyokarditis verursachen und bei Fortsetzung der Exposition zu einer dilatativen Kardiomyopathie führen können. Anhand eines etablierten Mausmodells wurde hierzu jeweils das Peptid Desmin und Desmoglein-3, deren Antikörper zuvor im Immunapheresendialysat von Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie erkrankter Patienten identifiziert werden konnten, auf ihre kardiale Pathogenität untersucht. Dies erfolgte durch eine Immunisierung der Mäuse an drei unterschiedlichen Tagen und einer anschließenden makroskopischen und mikroskopischen Auswertung der murinen Herzen post mortem. Des Weiteren wurde die Ejektionsfraktion durch eine transthorakale Echokardiographie vor und nach der Immunisierung bestimmt. Die Ejektionsfraktion in der echokardiographischen Untersuchung zeigte eine nicht-signifikante Veränderung bei den Tieren. Ebenfalls unauffällig waren die makroskopische Begutachtung der Herzen und die mikroskopische Auswertung mittels einer Hämatoxylin-Eosinfärbung.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch eine Immunisierung mit den Peptiden Desmin und Desmoglein-3 zu keiner Autoimmunmyokarditis oder Autoimmun-dilatativen Kardiomyopathie kam. Somit bleibt, trotz Vorhandensein der Antikörper dieser Peptide im Immunapherese-Dialysat von diesen Patienten, die Rolle für die Entstehung der Erkrankung fraglich. Gründe hierfür liegen in der begrenzten Übertragbarkeit muriner Modelle auf den

Menschen. Denkbar ist, dass bei einer häufigeren Immunisation sowie einer längeren Versuchsdauer es zu signifikant messbaren Änderungen kommen kann. Die Bedeutung des in dieser Arbeit gezeigten Effektes auf andere Organe als das Herz, bleibt jedoch unklar. Zur besseren Beurteilung ist zudem die Analyse anderer Aminosäuresequenzen der untersuchten Proteine sinnvoll.