

Michael Rüdiger Schatz
Dr. med.

Autoantikörper gegen β_1 -adrenerge Rezeptoren in der chronischen Herzinsuffizienz: Nachweis in Abhängigkeit vom Schweregrad, nicht von der Ätiologie der Erkrankung

Geboren am 21.03.1969 in Stuttgart
Reifeprüfung am 19.05.1988 in Sinsheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 88/89 bis WS 95/96
Physikum am 15.03.1991 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Schwetzingen und Thun (Schweiz)
Staatsexamen am 11.10.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktormutter: Frau Prof. Dr. R.H. Strasser

Die dilatative Kardiomyopathie ist eine primäre Erkrankung des Herzmuskels, deren Ätiologie bisher nicht bekannt ist. Sie ist durch eine globale Dilatation des Herzens gekennzeichnet und geht mit einer Einschränkung der kardialen Pumpfunktion einher. Wird die Erkrankung klinisch manifest, nimmt sie meist einen schweren Verlauf, wobei dieser individuell nur schwer vorhersehbar ist.

Im Zusammenhang einer möglichen Autoimmungenese der dilatativen Kardiomyopathie sind eine Vielzahl von antimyokardialen Antikörpern beschrieben worden. Sie erlauben allerdings keine ausreichende Abgrenzung von anderen Formen der Herzinsuffizienz. Ziel der vorliegenden Arbeit war der Nachweis und die Charakterisierung von Antikörpern gegen den β -adrenergen Rezeptor mit der Frage, ob eine spezifische Häufung dieser Antikörper bei der dilatativen Kardiomyopathie vorliegt. Hierzu wurden zusätzlich andere Formen der Herzinsuffizienz untersucht. β -adrenerge Rezeptoren sind der membranständige Teil eines Signaltransduktionssystems über das wichtige Regulationsprozesse des autonomen Nervensystems vermittelt werden. Am Herzen dominiert der Subtyp des β_1 -adrenergen Rezeptors. Eine Beeinflussung der durch

diesen Rezeptor vermittelten Regulationsprozesse durch einen spezifischen anti- β -adrenergen Rezeptorantikörper ist nicht auszuschließen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde molekularbiologisch ein Zellsystem etabliert, das den humanen β_1 -adrenergen Rezeptor in hoher Dichte exprimiert. Nach Transfektion mit dem Genom des humanen β_1 -adrenergen Rezeptors konnte auf Cos 1-Zellen eine Rezeptorkonzentration von 671 ± 48 fmol/mg erreicht werden (versus $75,9 \pm 9,2$ fmol/mg auf nativen Zellen; $p \leq 0,001$). Diese Rezeptoren wurden als Antigen in der Western-Blot-Analyse zur Detektion eines anti- β -adrenergen Autoantikörpers im Patientenserum verwendet. Zur Spezifizierung der Rezeptorbande in der Western-Blot-Analyse wurde ein polyklonaler Kaninchen-Antikörper, der sich gegen einen Abschnitt (Position 200 - 215) der zweiten extrazellulären Schleife des β_1 -adrenergen Rezeptors richtet, hergestellt. Dieser war in der Lage den rekombinanten β_1 -adrenergen Rezeptor spezifisch zu detektieren.

In die vorliegende Arbeit wurden 116 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie eingebracht, die das größte in diesem Zusammenhang untersuchte Patientenkollektiv darstellen. Zur Abgrenzung gegenüber anderen Formen der Herzinsuffizienz wurde eine Patientengruppe mit schwerer koronarer Herzerkrankung ($n = 30$) und eine zweite Gruppe ($n = 10$), bei der eine äthyltoxische Genese der Kardiomyopathie wahrscheinlich schien, gebildet. Mittels Echokardiographie und Herzkatheteruntersuchung wurde in allen Patientengruppen eine vergleichbar hohe Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion dokumentiert.

Bei 6 % der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wurde ein anti- β -adrenerger Autoantikörper detektiert. In der Gruppe der ischämischen Kardiomyopathien fand sich mit 7 % und in der Gruppe der äthyltoxischen Kardiomyopathien mit 10 % eine ähnlich hohe Antikörperinzidenz (Unterschiede nicht signifikant). Die Untersuchungen mit Membranen unterschiedlicher Organe verschiedener Spezies, die die β_1 - und β_2 -adrenerge Fraktion des Rezeptors in unterschiedlicher Dichte exprimieren (humane Lunge ($\beta_1 : \beta_2 = 30 : 70$), Rattenlunge ($\beta_1 : \beta_2 = 20 : 80$), Rattenherz (100 % β_1) und humanes Myokard ($\beta_1 : \beta_2 = 67 : 33$)), sprechen für eine Subspezifität des detektierten Autoantikörpers gegen die β_1 -adrenerge Fraktion. Die Beobachtung, dass die Autoantikörper gegen β -adrenerge Rezeptoren bei den ganz unterschiedlichen Formen der Kardiomyopathie bei vergleichbarem

Schweregrad der Herzinsuffizienz auftreten, stützt die Hypothese einer sekundären Antikörperbildung. Dies bedeutet, dass die Autoimmunreaktion gegen β -adrenerge Rezeptoren ein Sekundärphänomen nach Zelluntergang im Rahmen der Herzinsuffizienz ist. In einer Untergruppenanalyse nach Einteilung der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie in Untergruppen mit leicht-, mittel- und hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion ließen sich alle Antikörper-positiven Patienten der Untergruppe mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion zuordnen. Inwieweit der detektierte Autoantikörper Einfluss auf die Funktion des β_1 -adrenergen Rezeptors und die ihm nachgeschaltete Signaltransduktionskette nimmt, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Durch eine Unterbrechung eines möglichen stimulatorischen Einflusses des Autoantikörpers auf die Rezeptorfunktion in Form einer Betablockertherapie könnten evtl. gerade Antikörper-positive Patienten von einer solchen medikamentösen Therapie profitieren.