

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

## Ist die ischämische Herzinsuffizienz auch eine Autoimmunerkrankung? // Is ischemic heart failure also an auto-immune disease?

Sattler S, Brandl K, Eller K

Rainer PR

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology 2024; 31*

*(7-8), 166-170*

Homepage:

[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche



Offizielles  
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



**ACVC**  
Association for  
Acute CardioVascular Care

In Kooperation  
mit der ACVC

Indexed in ESCI  
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

**Datenschutz:**

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

**Lieferung:**

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

**Abbestellen:**

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

**Journal für Kardiologie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

# Ist die ischämische Herzinsuffizienz auch eine Autoimmunerkrankung?

S. Sattler<sup>1,2,3</sup>, K. Brandl<sup>1</sup>, K. Eller<sup>4,5</sup>, P. R. Rainer<sup>1,5,6</sup>

**Kurzfassung:** Eine kritische Rolle von Entzündung ist in der ischämischen Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz mittlerweile unumstritten. Doch auch das adaptive Immunsystem trägt maßgeblich zur kardialen Immunopathologie bei. Im Folgenden diskutieren wir den Beitrag von Autoimmunmechanismen in der Entstehung von ischämischer Herzinsuffizienz, insbesondere nach einem Myokardinfarkt. Wir beschreiben die Parallelen zwischen Herzinsuffizienz und klassischen Autoimmunerkrankungen und testen die Anwendbarkeit der *Witebsky*-Postulate zur Definition von Autoimmunität.

Durch die Präsenz von Organschaden, Lymphadenopathie und Auto-Antikörpern weist die Herzinsuffizienz die klassischen klinischen Merkmale einer etablierten Autoimmunerkrankung auf. Zusätzlich sind mit dem Nachweis von Auto-Antikörpern sowie der experimentellen Reproduzierbarkeit im Tiermodell anhand immunpathologischer Läsionen, vergleichbar mit der Erkrankung im Menschen und der Übertragbarkeit der Krankheit durch Immunzellen auf gesunde Empfängertiere, auch die

*Witebsky*-Postulate zur Definition einer Autoimmunerkrankung erfüllt.

Eine stärkere interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Kardiologie und Immunologie wäre daher zu fördern, um die fundamentalen immunologischen Mechanismen in der Herzinsuffizienz besser zu verstehen und personalisierte Therapieansätze zu entwickeln.

**Schlüsselwörter:** Herzinsuffizienz, Autoimmunität, Entzündung, Myokarditis, Auto-Antikörper, Myokardinfarkt

**Abstract: Is ischemic heart failure also an autoimmune disease?** The important role of inflammation in heart failure is now undisputed. However, the adaptive immune system also contributes to cardiac immunopathology. Here, we discuss the contribution of autoimmune mechanisms in the development of heart failure, especially after myocardial infarction. We describe the parallels between heart failure and classical autoimmune diseases and test the

applicability of *Witebsky's* postulates to define autoimmunity.

Due to the presence of organ damage, lymphadenopathy and auto-antibodies, heart failure shows the classic clinical features of an established autoimmune disease. In addition, with the presence of auto-antibodies, experimental reproducibility in the animal model with immunopathological lesions comparable to the disease in humans, and the transferability of the disease to healthy recipients by immune cells, the *Witebsky* postulates for the definition of an autoimmune disease are also fulfilled.

Stronger interdisciplinary cooperation between cardiology and immunology should therefore be promoted to better understand fundamental immunological mechanisms in heart failure and to develop personalized therapeutic approaches. *J Kardiol* 2024; 31 (7–8): 166–70.

**Key words:** heart failure, autoimmunity, inflammation, myocarditis, auto-antibodies, myocardial infarction

## ■ Einleitung

Chronische Inflammation hat sich als entscheidender Faktor in der ischämischen Herzinsuffizienz erwiesen, aber auch Zellen und Faktoren der adaptiven Immunantwort werden in der Herzinsuffizienz aktiviert und sind möglicherweise die eigentliche Ursache der chronischen Inflammation. Dazu haben wir kürzlich, in Anlehnung an fundamentale immunologische Konzepte, die Existenz eines autoimmun-inflammatorischen Zyklus vorgeschlagen: ein selbsterhaltender Kreislauf aus systemischen Autoimmunprozessen und lokaler Inflammation, der zur Entstehung und Progredienz der Herzinsuffizienz beiträgt [1].

In diesem Artikel wollen wir uns primär auf die ischämische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) als Folge eines Typ-1-Myokardinfarkts konzentrieren. Der nekrotische Zelltod von Kardiomyozyten und anderen Myokardzellen, der inflammatorische Faktoren und Antigene freisetzt, spielt eine zentrale Rolle in den folgenden Betrachtungen und ist im Fall eines Myokardinfarktes am offensichtlichsten. Es ist

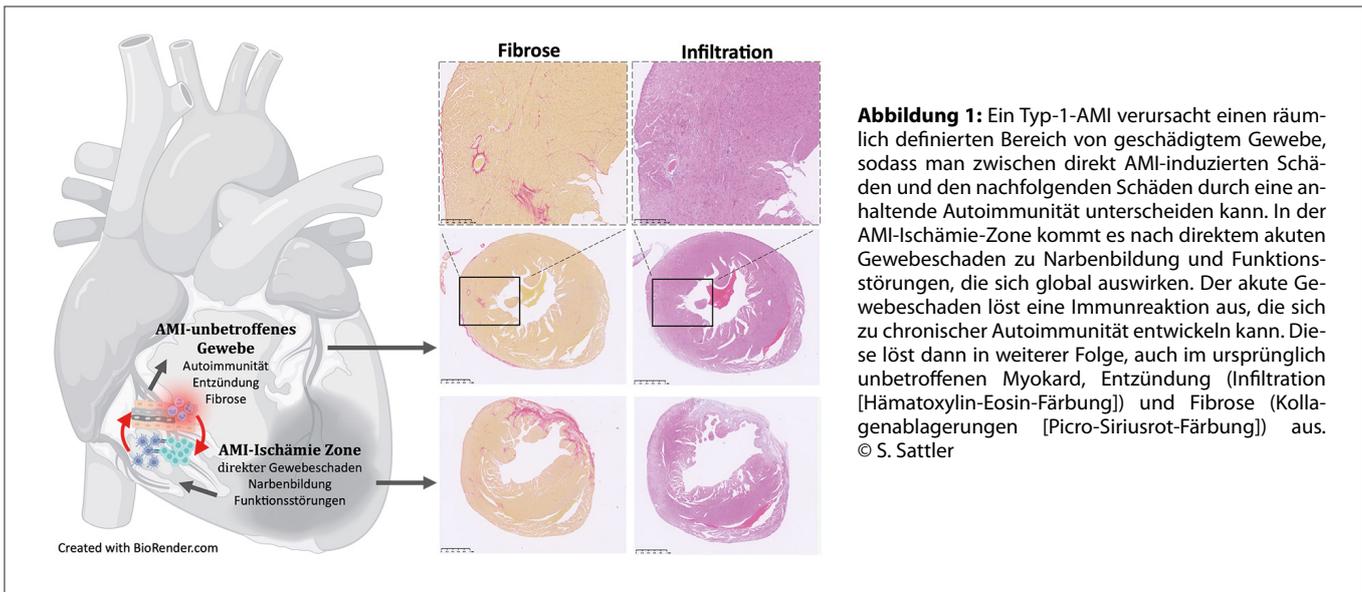
jedoch wichtig zu beachten, dass HFrEF eine Vielzahl von anderen Ursachen haben kann, einschließlich Myokarditis, Hypertonie, Herzklappenfehler oder toxische Schädigungen. Die Relevanz von Autoimmunprozessen ist weitgehend anerkannt in der Progression von akuter Myokarditis zu inflammatorischer Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz [2]. Obwohl viele Anzeichen auch bei (zumindest einer Untergruppe) der ischämischen Herzinsuffizienz schon lange auf Autoimmunkomponenten hindeuten, haben diese erst in jüngster Zeit die verdiente Aufmerksamkeit erhalten und werfen die Frage auf: „Sollten wir auch die ischämische Herzinsuffizienz aus der Perspektive der Immunologie betrachten?“

Um dieser Frage nachzugehen, ist es zunächst wichtig, das Konzept der Autoimmunität unmissverständlich zu definieren: Immunologische Gewebeschäden können unterschiedliche Ursachen haben und dabei spielt der Unterschied zwischen Entzündung und Autoimmunität eine entscheidende Rolle. Ein Myokardinfarkt löst eine lokale Entzündung als akute Reaktion auf die ischämische Gewebeschädigung aus. Diese Entzündung wird vom unspezifischen, angeborenen Arm des Immunsystems vermittelt und ist entscheidend für schnelle Wundheilung und die Bildung von stabilem Narbengewebe, was wiederum für die Aufrechterhaltung der Herzfunktion von großer Bedeutung ist. Sobald die Infarktwnunde verheilt ist, sollte diese akute Entzündung von selbst abklingen, sie kann allerdings unspezifische Kollateralschäden mit sich bringen. Die wichtigsten Unterschiede zwischen Gewebeschaden durch akute Entzündung versus Autoimmunität sind Antigenspezifität und immunologisches „Gedächtnis“. Diese beiden Faktoren bedeuten, dass adaptive Immunangriffe durch T-Zellen

Eingelangt am 29.09.2023; angenommen nach Revision am 08.02.2024; Pre-Publishing Online: 03.05.2024

Aus der <sup>1</sup>Universitätsklinik für Kardiologie, LKH Univ.-Klinikum Graz, Medizinische Universität Graz; dem <sup>2</sup>Institut für Pharmakologie, Otto-Loewi-Forschungszentrum, Medizinische Universität Graz; dem <sup>3</sup>National Heart and Lung Institute, Imperial College London, UK; der <sup>4</sup>Klinischen Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Graz; dem <sup>5</sup>BioTechMed Graz und dem <sup>6</sup>BKH St. Johann in Tirol, Österreich

**Korrespondenzadresse:** Dr. Susanne Sattler, Ass. Prof of Cardiac Immunobiology, Institut für Pharmakologie, Otto-Loewi-Forschungszentrum, Medizinische Universität Graz, A-8010 Graz, Neue Stiftingtalstraße 6; E-Mail: susanne.sattler@medunigraz.at



**Abbildung 1:** Ein Typ-1-AMI verursacht einen räumlich definierten Bereich von geschädigtem Gewebe, sodass man zwischen direkt AMI-induzierten Schäden und den nachfolgenden Schäden durch eine anhaltende Autoimmunität unterscheiden kann. In der AMI-Ischämie-Zone kommt es nach direktem akuten Gewebeschaden zu Narbenbildung und Funktionsstörungen, die sich global auswirken. Der akute Gewebeschaden löst eine Immunreaktion aus, die sich zu chronischer Autoimmunität entwickeln kann. Diese löst dann in weiterer Folge, auch im ursprünglich unbeeinträchtigten Myokard, Entzündung (Infiltration [Hämatoxylin-Eosin-Färbung]) und Fibrose (Kollagenablagerungen [Picro-Siriusrot-Färbung]) aus. © S. Sattler

oder Auto-Antikörper gezielt gegen bestimmte Selbstantigene (z. B. kardiales Myosin) gerichtet sind. Diese Autoreaktivität bleibt aufgrund des immunologischen Gedächtnisses und der anhaltenden Präsenz des auslösenden Antigens langfristig bestehen. Immunologische Toleranz gegenüber Selbstantigenen wird durch Selektionsprozesse während der T-Zell-Entwicklung („zentrale Toleranz“) sowie durch periphere Toleranzmechanismen für verbleibende autoreaktive Klone sichergestellt. Fehlt die zentrale immunologische Toleranz (wie bei kardialen Myosin [3]) und werden periphere Toleranzmechanismen überwältigt, können autoreaktive T-Zellen aktiviert werden. Diese fundamentalen immunologischen Konzepte sind ubiquitär anwendbar; eine Wundheilungsentzündung als Resultat von schweren Gewebeschäden kann auch Auslöser für systemische Autoimmunerkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematodes [SLE]) sein. Während allerdings z. B. ein Unfall einige Jahre zuvor oft nicht mehr als relevant für die Entwicklung von SLE erkannt wird, wird ein Myokardinfarkt verständlicherweise sofort mit Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht, obwohl möglicherweise der Gewebeschaden und die dazugehörige Wundheilungsentzündung in beiden Situationen gleichermaßen für die Autoimmunfolgen verantwortlich waren.

Autoimmunität ist selbstverständlich nicht das erste klinisch relevante Ereignis bei Patienten mit ischämischer Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI). Daher ist für die aktuelle Diskussion ein Fokus auf die chronische Situation nach dem AMI von entscheidender Bedeutung. Ein Typ-1-AMI eignet sich, als akutes Einzelereignis, das einen räumlich definierten Bereich von geschädigtem Myokard verursacht, gut für diese Überlegungen. Auf diese Weise können wir zwischen AMI-induzierten Schäden und den nachfolgenden Schäden durch anhaltende Autoimmunität unterscheiden (Abb. 1). Sobald die akute Wundheilungsentzündung nach AMI abgeklungen ist, galt jenes Gewebe, das nicht direkt vom Infarkt betroffen war, bisher nämlich als gesund.

Im Folgenden wollen wir jene Anzeichen diskutieren, die eine post-ischämische Herzinsuffizienz klinisch wie eine Autoimmunerkrankung erscheinen lassen. Dazu gehören insbesondere (1) Organschäden und funktionelle Beeinträchtigungen, (2) Lymphadenopathie und (3) das Vorhandensein von Auto-Antikörpern. Der direkte Vergleich mit Myokarditis und inflammatorischer Kardiomyopathie liegt auf der Hand. Eine überraschend starke Überlappung besteht aber auch mit nicht-kardialen Autoimmunerkrankungen. In Tabelle 1 stellen

**Tabelle 1:** Überlappende Merkmale von Herzinsuffizienz und Lupus-Nephritis

		Herzinsuffizienz	Lupus Nephritis
<b>Mögliche Auslöser</b>	Gewebeschaden (z. B. ischämisch) Infektionen (z. B. Myokarditis) Krebstherapie (z. B. ICI-Myokarditis)	Jenča et al., 2021 [24] Bezati et al., 2023 [25] Brumberger et al., 2022 [26]	Anam et al., 2009 [27] Kazzi et al., 2022 [28] Fadel et al., 2009 [29]
<b>Genetische Risikofaktoren</b>	HLA-DRB1-Allele Inflammatorische Faktoren (z. B. STAT4)	Roura et al., 2019 [30] Huang et al., 2022 [31]	Holanda et al., 2018 [32] Nghiem et al., 2021 [33]
<b>Lifestyle Risikofaktoren</b>	Diabetes Adipositas	Kenny & Abel, 2019 [34] Savji et al., 2018 [35]	Jiang et al., 2018 [36] Kang et al., 2020 [37]
<b>Systemische Immunopathologie</b>	Lymphadenopathie Auto-Antikörper erhöhte Cytokinwerte (z. B. IL-1, IL-6)	Joffre et al., 2004 [38] Kaya et al., 2012 [13] Testa et al., 1996 [39]	Bhowmik et al., 2010 [40] Cornec et al., 2009 [41] Italiani et al., 2018 [42]
<b>Lokale Immunopathologie</b>	Inflammation Fibrose Immunkomplexe	Dick & Epelman, 2016 [43] Travers et al., 2022 [44] Sintou et al., 2020 [6]	Jamaly et al., 2021 [45] Sciascia et al., 2020 [46] Nowling et al., 2011 [47]

wir fundamentale Merkmale von SLE/Lupus Nephritis und Herzinsuffizienz gegenüber. Sowohl bei Auslösern und Risikofaktoren als auch dem Erscheinungsbild auf systemischer und insbesondere Gewebeebe finden sich bemerkenswerte Ähnlichkeiten bei diesen vermeintlich völlig verschiedenen Krankheitsbildern.

## ■ Organschädigung und funktionelle Beeinträchtigung

Ein AMI verursacht Schäden am Herzmuskel, die auch während einer darauffolgenden Herzinsuffizienz prominent erkennbar bleiben. Dieser Punkt ist daher der kritischste Aspekt dieser Überlegungen, da es klinisch auf Ebene des Individuums nahezu unmöglich ist, zwischen funktionellen Störungen in Folge von akutem AMI-Gewebeschaden versus nachfolgender chronischer Immunopathologie zu unterscheiden. Hierzu bedarf es noch dringend klinischer Studien zur Untersuchung der longitudinalen Entwicklung von inflammatorischen Läsionen in ursprünglich nicht betroffenen Myokardbereichen. Die Entwicklung von modernen In-vivo-Bildgebungsstrategien zur Detektion von solchen Läsionen im Myokard könnte dies bald routinemäßig ermöglichen [4, 5].

Experimentelle Studien erlauben es jedoch, bereits zwischen direkt betroffenen und abgelegenen „gesunden“ Gewebereichen zu unterscheiden. Bei Tiermodellen des experimentellen Myokardinfarkts ermöglicht die klar definierte Position der Ligatur des LAD-Koronargefäßes die Analyse sowohl des darunterliegenden, vernarbten als auch des darüberliegenden unbetreffenen Gewebes. In experimentellen Herzinsuffizienzmodellen konnten wir zeigen, dass eine Ablagerung von Auto-Antikörpern auch in abgelegenen Gewebereichen nachweisbar ist und auch diese Areale von Immunzellen infiltriert werden [7]. Eine Ablagerung von Immunkomplexen ist außerdem in Gewebeschnitten von explantiertem humanem Myokardgewebe mit ischämischer HFrEF nachweisbar, auch wenn diese aus Gewebereichen ohne erkennbare Fibrose und makroskopisch normaler Morphologie gewonnen wurden [6]. Dieses klassische Merkmal von Autoimmunität in ischämischem HFrEF-Gewebe war qualitativ (wenn auch quantitativ) nicht unterscheidbar von gleich behandelten Proben von HFrEF-Patienten mit historischer Myokarditis [6].

Auch nach Resolution der akuten AMI-Wundheilungsentzündung sind also zweifellos weiterhin Autoimmunmechanismen aktiv an der ischämischen Herzinsuffizienz beteiligt. Ob die Entwicklung einer Anti-Herz-Autoimmunität allerdings tatsächlich einen entscheidenden klinischen Unterschied zwischen Patienten, die sich komplikationslos von einem Myokardinfarkt erholen, und jenen, die eine Herzinsuffizienz entwickeln, ausmacht, wird derzeit in vielen Zentren weltweit untersucht und verspricht einen bedeutenden Schritt in Richtung personalisierter Medizin in der Kardiologie.

## ■ Lymphadenopathie

Vergrößerte Lymphknoten sind ein klares Zeichen für eine aktive adaptive Immunreaktion. B- und T-Zellen interagieren mit Antigen-präsentierenden Zellen in Lymphknotenfollikeln, was zur Proliferation von B-Zellen und zur Antikörperpro-

duktion führt. Ist eine infektiöse oder neoplastische Ätiologie ausgeschlossen, ist die Autoimmunität die wahrscheinlichste Erklärung für Lymphadenopathie. Vergrößerte mediastinale Lymphknoten bei Herzinsuffizienz wurden bis kürzlich auf Probleme mit dem Flüssigkeitshaushalt zurückgeführt [8], was angesichts der parallelen klinischen Nachweise von Auto-Antikörpern im Nachhinein überrascht und die bisher mangelnde immunologische Perspektive in der Kardiologie klar verdeutlicht.

Wir haben mediastinale Lymphknoten in einem Tiermodell für ischämische Herzinsuffizienz untersucht und konnten zeigen, dass anhaltende Lymphadenopathie mit erhöhten Serumspiegeln sowie der Gewebeeablagerung von Anti-Herz-Auto-Antikörpern korreliert [6]. Auch bei Patienten mit Myokardinfarkt konnte mit nicht-invasiver PET-/CT-Bildgebung eine Vergrößerung und Aktivierung mediastinaler Lymphknoten detektiert werden, die mit Infarktgröße und Herzfunktion korrelierten [5].

## ■ Das Vorhandensein von Auto-Antikörpern

Die bereits erörterte Lymphadenopathie weist klar auf eine aktive adaptive Immunreaktion hin. Da diese Antigen-spezifisch ist und ein infektiöser oder neoplastischer Auslöser fehlt, müssen die auslösenden Antigene körpereigene Selbstantigene sein. Es gibt in der Tat eine Fülle von Berichten über das Vorhandensein von verschiedenen antikardialen Auto-Antikörpern in der Herzinsuffizienz. Die wohl bekanntesten – aber bei Weitem nicht einzigen – sind Anti-Myosin-Antikörper [8]. Kardiales Myosin hat durch seine zentrale Rolle bei der Herzmuskelkontraktion und seines Potenzials als therapeutisches Ziel, aber auch wegen seiner Immunogenität eine große Bedeutung in der Herzinsuffizienz. Aufgrund der fehlenden zentralen Toleranz gegenüber kardialem Myosin [3] kann dessen Freisetzung aus nekrotischen Kardiomyozyten T-Zellen aktivieren, die wiederum für die B-Zell-Reifung und die Antikörperproduktion verantwortlich sind. Wurde eine Autoimmunreaktion erst einmal eingeleitet, sorgt ein weiteres fundamentales immunologisches Phänomen („Epitop-Ausbreitung“) dafür, dass im Laufe der Zeit Auto-Antikörper gegen einen wachsenden Pool von Zielmolekülen gebildet werden. Die Beteiligung von auto-reaktiven T-Zellen an der Herzinsuffizienz ist ebenfalls ein Thema, das aktuell im Gebiet der Kardiimmunologie intensiv untersucht wird [9]. Andere Ziele für Auto-Antikörper sind Kardiomyozytenproteine wie kardiales Troponin [10] oder Beta-1-Adrenorezeptoren [11].

Viele klinische Studien weisen Auto-Antikörper im Blut nach, was in Hinsicht auf die Entwicklung von Biomarkern natürlich hohe Relevanz hat. Ihre eigentliche pathologische Rolle liegt allerdings im Myokard [6], wo z. B. die Ablagerung von Immunkomplexen – ein klassisches Phänomen etablierter Autoimmunerkrankungen – durch Komplement- und/oder Zell-vermittelte Zytotoxizität direkten Gewebeschaden auslösen kann.

Klinisch können wir also auch bei der ischämischen Herzinsuffizienz klare Hinweise auf Autoimmunmechanismen finden. Um eine Erkrankung allerdings schlüssig als „autoim-

mun“ bezeichnen zu können, gibt es die *Witebsky-Postulate*, die wie folgt lauten [12]:

- (1) „Auto-Antikörper müssen in allen Fällen nachweisbar sein.
- (2) Immunisierung mit dem Antigen reproduziert die Erkrankung im experimentellen Modell.
- (3) Die experimentell induzierten Läsionen sind mit der Erkrankung im Menschen vergleichbar.
- (4) Die Erkrankung ist durch Serum oder lymphatische Zellen auf einen gesunden Empfänger übertragbar.“

Unter weiterer Berücksichtigung der Tatsache, dass wir die langfristigen Folgen, nicht aber den ursprünglichen AMI-Gewebeschaden betrachten, wollen wir uns im Folgenden die Anwendbarkeit der oben genannten Postulate in der ischämischen Herzinsuffizienz ansehen.

### 1. Auto-Antikörper müssen in allen Fällen nachweisbar sein

Berichte über das Vorhandensein von Anti-Herz-Auto-Antikörpern in der Herzinsuffizienz gibt es in Hülle und Fülle [13]. Die Problematik mit diesem Postulat ist die Annahme, dass es sich bei der untersuchten Erkrankung um eine einheitliche Entität handelt. Das klinische Syndrom „Herzinsuffizienz“ wird ausschließlich über eine Symptomatik definiert [14], die durch strukturelle oder funktionelle kardiale Störungen verursacht wird. Für Wahl und Effizienz der Therapie ist aber auch die zugrundeliegende Ätiologie ausschlaggebend [15].

Eine Vielzahl an Studien hat sich auf spezifische Antigene konzentriert, aber nicht alle Patienten weisen Antikörper der gleichen Antigenespezifität auf (z. B. Myosin versus Beta-1-Adrenorezeptoren) und könnten daher – immunologisch betrachtet – völlig unterschiedliche Krankheitsentitäten aufweisen. Das Vorhandensein von Antikörpern im Blut wäre möglicherweise ein hilfreicher diagnostischer Biomarker; inwieweit die Detektion im Blut aber mit Ablagerungen im Myokard gleichzusetzen ist, ist unbekannt. Da Auto-Antikörper-Screening trotz umfangreicher Literatur nicht Teil der routinemäßigen Überwachung der ischämischen Herzinsuffizienz ist, bleiben die vorhandenen Daten lückenhaft.

Allerdings sei im Vergleich dazu die inflammatorische Kardiomyopathie sekundär zu Myokarditis angeführt. Auch hier werden anti-kardiale Antikörper nicht bei allen Patienten nachgewiesen, obwohl die Rolle von Autoimmunmechanismen weitgehend anerkannt ist [2]. Auch für SLE gilt das Vorhandensein von antinukleären Antikörpern (ANA) als klassisches diagnostisches Paradigma und doch entwickeln nicht alle SLE-Patienten ANA mit gleicher Spezifität, sondern diese können z. B. mit doppelsträngiger DNA (Anti-dsDNA), Cardiolipin (aCL) oder Anti- $\beta$ 2-Glykoprotein I reagieren. Selbst die komplette Abwesenheit von ANA steht einer SLE-Diagnose nicht im Wege [16]. Es ist also vorstellbar, dass es für klinische Relevanz und Anwendbarkeit ausreichend ist, wie bei einer inflammatorischen Kardiomyopathie [17], auch in der ischämischen Herzinsuffizienz global von anti-kardialen Antikörpern (AKA), ungeachtet der Spezifität, zu sprechen. Alternativ könnte man möglicherweise bei allen AKA-positiven Patienten von inflammatorischer Kardiomyopathie sprechen, auch wenn eine ischämische Ätiologie vorliegt.

Während also überzeugende Indizien für die Relevanz von Auto-Antikörpern variabler Spezifität und möglicherweise Lokalisation in zumindest einem Teil der Herzinsuffizienzpatienten sprechen, fehlen nach wie vor entsprechend flächendeckende Studien, um dies zu beweisen und/oder eine adäquate Subgruppenanalyse zu erlauben.

### 2. Immunisierung mit dem Antigen reproduziert die Erkrankung im experimentellen Modell

Auch hier spielt das kardiale Myosin eine zentrale Rolle. Experimentelle Immunisierung mit Myosin induziert Myokardinfiltration, Inflammation und letztlich Gewebeschaden unter optimierten Bedingungen in genetisch anfälligen Mauslinien (experimentelle autoimmune Myokarditis [EAM]). Herzfunktionsstörungen entwickeln sich nach der akuten Myokarditis, genau wie bei einigen Patienten [18]. Tiermodelle der ischämischen Herzinsuffizienz, die größtenteils durch Infarktoperationen induziert werden, entwickeln ebenfalls chronische Myokardinfiltration und antikardiale Auto-Antikörper [6]. In diesem Fall fungiert der Infarkt als Immunisierung durch (1) die Freisetzung großer Mengen Antigens aus nekrotischen Kardiomyozyten [19] in (2) einem stark inflammatorischen Milieu durch Gewebeschäden, das als endogenes Adjuvans wirkt [20]. Myokardinfiltration, Inflammation und Gewebeschaden in entfernten Gewebereichen sind in diesem Fall vorerst von milder und langsam progredienter Natur, es liegen beiden Situationen jedoch die gleichen immunologischen Mechanismen zugrunde. Obwohl also Immunisierung mit kardialem Myosin im geeigneten Tiermodell direkt fulminante Myokarditis auslöst und diese Modelle bisher nicht primär zur Induktion von Herzinsuffizienz benutzt wurden, liegt das in erster Linie an den wissenschaftlichen Fragestellungen und nicht an den grundlegenden Mechanismen – wir möchten dieses Postulat als erfüllt sehen.

### 3. Die experimentell induzierten Läsionen sind mit der Erkrankung im Menschen vergleichbar

Humanes als auch experimentelles Herzinsuffizienzgewebe, abseits des vernarbten Infarktareals, weist klar überlappende immunopathologische Merkmale auf. Diese inkludieren die Ablagerung von Immunkomplexen, chronische Infiltration, Fibrose und strukturelle Veränderungen [21]. Inflammatorische Läsionen im Myokard erinnern sowohl an immunologische Läsionen der inflammatorischen Kardiomyopathie als auch an solche in den Zielgeweben anderer Autoimmunerkrankungen, wie z. B. der Niere bei SLE. Wichtig ist auch hier, dass entzündliche Veränderungen bei ischämischer Herzinsuffizienz auch fern von fibrotischem Gewebe des originalen Infarkts sichtbar sind [6]. Da diese abgelegenen Regionen nicht direkt vom Infarkt betroffen waren, ist dies ein klarer Indikator für anhaltende anti-kardiale Immunreaktionen. Dieses Postulat ist daher mit solider direkter Evidenz aus sowohl klinischer Sicht als auch experimenteller Forschung zu akzeptieren.

### 4. Die Erkrankung ist durch Serum oder lymphatische Zellen auf einen gesunden Empfänger übertragbar

Experimentell können Autoimmunerkrankungen über Immunzellen oder Serum von betroffenen Tieren auf gesunde Empfänger übertragen werden. Wenn der Transfer beim Empfängertier Manifestationen der ursprünglichen Erkrankung hervorruft, sind Autoimmunmechanismen im Spiel. Eine

Myokarditis kann bei gesunden unbehandelten Versuchstieren durch den Transfer von Serum oder Lymphozyten von Tieren mit bestehender Myokarditis induziert werden [18]. Besonders kritisch für die aktuellen Betrachtungen ist aber, dass auch Lymphozyten von Tieren mit experimenteller ischämischer Herzkrankheit in der Lage sind, einen kardialen inflammatorischen Phänotyp bei gesunden Empfängern hervorzurufen. Dieser Phänotyp inkludiert Infiltration von Immunzellen [22], Fibrose und Funktionsverlust [23]. Für dieses letzte Postulat existiert also direkte konklusive Evidenz.

## ■ Schlussfolgerung

Anzeichen auf aktive Anti-Herz-Autoreaktivität in der ischämischen Herzinsuffizienz sind vielfältig und auch klassische

Postulate zur Definition von Autoimmunerkrankungen sind weitgehend abgedeckt. Die jedoch offensichtlichen Schwierigkeiten bei der Identifikation ursächlicher Autoimmunität unterstreichen erneut, dass die ischämische Herzinsuffizienz selbst keine einheitliche Erkrankung ist. Ein verstärkter interdisziplinärer Ansatz zwischen Kardiologie und Immunologie wäre unumstritten vorteilhaft, um die Expertise beider Fachrichtungen zu nutzen und gemeinsam an einem besseren Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen der ischämischen Herzinsuffizienz zu arbeiten.

## ■ Interessenkonflikt

Keiner.

## Literatur:

- Sattler S. Is ischaemic heart failure an autoimmune disease? *ESC Heart Fail* 2024; 11: 611–4.
- Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18: 169–93.
- Lv HJ, Havari E, Pinto S, et al. Impaired thymic tolerance to  $\alpha$ -myosin directs autoimmunity to the heart in mice and humans. *J Clin Invest* 2011; 121: 1561–73.
- Thackeray JT, Derlin T, Haghikia A, et al. Molecular imaging of the chemokine receptor CXCR4 after acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 1417–26.
- Rieckmann M, Delgado M, Gaal C, et al. Myocardial infarction triggers cardioprotective antigen-specific T helper cell responses. *J Clin Invest* 2019; 129: 4922–36.
- Sintou A, Mansfield C, Iacob A, et al. Mediastinal lymphadenopathy, class-switched autoantibodies and myocardial immune-complexes during heart failure in rodents and humans. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 695
- Forte E, Perkins B, Sintou A, et al. Cross-priming dendritic cells exacerbate immunopathology after ischemic tissue damage in the heart. *Circulation* 2021; 143: 821–36.
- O'Donohoe TJ, Schrale RG, Sikder S, et al. Significance of anti-myosin antibody formation in patients with myocardial infarction: A prospective observational study. *Hear Lung Circ* 2019; 28: 583–90.
- Hapke N, Heinrichs M, Ashour D, et al. Identification of a novel cardiac epitope triggering T-cell responses in patients with myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2022; 173: 25–9.
- Leuschner F, Li J, Gosser S, et al. Absence of auto-antibodies against cardiac troponin I predicts improvement of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29: 1949–55.
- Freedman NJ, Lefkowitz RJ. Anti-beta(1)-adrenergic receptor antibodies and heart failure: causation, not just correlation. *J Clin Invest* 2004; 113: 1379–82.
- Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 1993; 14: 426–30.
- Kaya Z, Leib C, Katus HA. Autoantibodies in heart failure and cardiac dysfunction. *Circ Res* 2012; 110: 145–58.
- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure. *J Card Fail* 2021; 27: 387–413.
- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1077–84.
- Li H, Zheng Y, Chen L, Lin S. Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus: How many patients and how to identify? *Arch Rheumatol* 2022; 37: 626–34.
- Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, 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; 34: 2636–48.
- Blyszczuk P. Myocarditis in humans and in experimental animal models. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6: 64
- Isobe M, Nagai R, Ueda S, et al. Quantitative relationship between left ventricular function and serum cardiac myosin light chain I levels after coronary reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 1251–61.
- Rock KL, Kono H. The inflammatory response to cell death. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2008; 3: 99–126.
- Fiordelisi A, Iaccarino G, Morisco C, et al. NFkappaB is a key player in the crosstalk between inflammation and cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 1599.
- Maisel A, Cesario D, Baird S, et al. Experimental autoimmune myocarditis produced by adoptive transfer of splenocytes after myocardial infarction. *Circ Res* 1998; 82: 458–63.
- Forte E, Panahi M, Baxan N, et al. Type 2 MI induced by a single high dose of isoproterenol in C57BL/6J mice triggers a persistent adaptive immune response against the heart. *J Cell Mol Med* 2021; 25: 229–43.
- Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 222–37.
- Bezati S, Vellio M, Ventoulis I, et al. Infection as an under-recognized precipitant of acute heart failure: prognostic and therapeutic implications. *Heart Fail Rev* 2023; 28: 893–904.
- Brumberger ZL, Branch ME, Klein MW, et al. Cardiotoxicity risk factors with immune checkpoint inhibitors. *Cardio-Oncology* 2022; 8: 3.
- Anam K, Amare M, Naik S, et al. Severe tissue trauma triggers the autoimmune state systemic lupus erythematosus in the MRL<sup>+/+</sup> lupus-prone mouse. *Lupus* 2009; 18: 318–31.
- Kazzi B, Fine D, Geetha D, et al. New-onset lupus nephritis associated with COVID-19 infection. *Lupus* 2022; 31: 1007–11.
- Fadel F, Karoui K, Knebelmann B. Anti-CTLA4 Antibody-induced Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2009; 361: 211–2.
- Roura S, Rudilla F, Gastelurrutia P, et al. Determination of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 allele and haplotype frequencies in heart failure patients. *ESC Heart Fail* 2019; 6: 388–95.
- Huang K, Zhang X, Duan J, et al. STAT4 and COL1A2 are potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets for heart failure comorbid with depression. *Brain Res Bull* 2022; 184: 68–75.
- Holanda MI de, Klumb E, Imada A, et al. The prevalence of HLA alleles in a lupus nephritis population. *Transpl Immunol* 2018; 47: 37–43.
- Sohal DS, Nghiem M, Crackower MA, et al. Temporally regulated and tissue-specific gene manipulations in the adult and embryonic heart using a tamoxifen-inducible Cre protein. *Circ Res* 2001; 89: 20–5.
- Kenny HC, Abel ED. Heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ Res* 2019; 124: 121–41.
- Savji N, Meijers WC, Bartz TM, et al. The association of obesity and cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 701–9.
- Jiang MY, Hwang JC, Feng JJ. Impact of diabetes mellitus on the risk of end-stage renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Sci Rep* 2018; 8: 6008.
- Kang JH, Xu H, Choi SE, et al. Obesity increases the incidence of new-onset lupus nephritis and organ damage during follow-up in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2020; 29: 578–86.
- Joffre F, Remy J, Remy-Jardin M, et al. Mediastinal lymphadenopathy in congestive heart failure: a sequential CT evaluation with clinical and echocardiographic correlations. *Eur Radiol* 2004; 14: 881–9.
- Testa M, Yeh M, Leep P, et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 964–71.
- Al-Hashimi H, Bhowmik A. Generalised lymphadenopathy as the first manifestation of lupus nephritis. *Case Reports* 2010; 0210: bcr0820092221.
- Cornec D, Gall EC-L, Segalen Z, et al. Which autoantibodies announce that lupus nephritis is on the way? *Int J Clin Rheumatol* 2009; 4: 287–95.
- Italiani P, Manca ML, Angelotti F, et al. IL-1 family cytokines and soluble receptors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 27.
- Dick SA, Epelman S. Chronic heart failure and inflammation. *Circ Res* 2016; 119: 159–76.
- Travers JG, Sharp CA, Rubino M, McKinsey TA. Therapeutic targets for cardiac fibrosis: from old school to next-gen. *J Clin Invest* 2022; 132: e148554.
- Jamaly S, Rakaee M, Abdi R, et al. Interplay of immune and kidney resident cells in the formation of tertiary lymphoid structures in lupus nephritis. *Autoimmun Rev* 2021; 20: 102980.
- Sciascia S, Cozzi M, Barinotti A, et al. Renal fibrosis in lupus nephritis. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 14317.
- Nowling TK, Gilkeson GS. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 250.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)