

Aus der
Medizinische Klinik I im Helios Klinikum München West,
Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München



***Stellenwert von Serum-Biomarkern in der Therapie
ventrikulärer Arrhythmien bei kardialer Sarkoidose***

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Suhui Min
aus
Busan

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. med. Christopher Reithmann
Zweites Gutachten: Prof. Dr. med. Jürgen Behr
Drittes Gutachten: Priv. Doz. Dr. med. Sebastian Clauß

Promovierter Mitbetreuer: Prof. Dr. med. Michael Näbauer
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 04.11.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung.....	1
1.1 Kardiale Sarkoidose	1
1.1.1 Definition und Ätiologie.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Pathophysiologie.....	2
1.1.4 Symptome	3
1.1.5 Diagnostik	4
1.1.6 Therapie und Prognose.....	6
2. Zielsetzung	8
3. Material und Methoden	9
3.1 Ethik.....	9
3.2 Patientenkollektiv	9
3.2.1 Magnetresonanztomographie des Herzens.....	12
3.2.2 F18-Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomografie (FDG-PET)	14
3.2.3 Messung von Labordaten.....	14
3.2.4 Messung von Serum-Biomarkern bei Kontroll-Patienten mit anderen inflammatorischen kardialen Erkrankungen ohne kardiale Sarkoidose.....	14
3.2.5 Elektrophysiologische Untersuchung (EPU).....	14
3.2.6 Radiofrequenz-Ablation.....	15
3.2.7 Follow-Up	15
3.3 Statistische Auswertung.....	16
4. Ergebnisse.....	17
4.1 Patienten mit kardialer Sarkoidose und ventrikulären Arrhythmien .	17

4.2 Serumbiomarker im aktiv entzündlichen und chronisch fibrotischen Stadium	17
4.3 Serumbiomarker bei Patienten mit anderen inflammatorischen kardialen Erkrankungen	20
4.4 Serumbiomarker zur Überwachung des Krankheitsverlaufs	20
4.5 Serumbiomarker bei isolierter und nicht isolierter kardialer Sarkoidose.....	24
4.6 Nachbeobachtung von Patienten mit kardialer Sarkoidose und ventrikulären Herzrhythmusstörungen	26
5. Diskussion	28
5.1 Behandlung von ventrikulären Arrhythmien bei kardialer Sarkoidose.....	28
5.2 Ventrikuläre Extrasystolen bei kardialer Sarkoidose	29
5.3 Die Rolle von Biomarkern bei Sarkoidose.....	29
5.4 Bedeutung von sIL2-R und ACE für die Behandlung von Herzrhythmusstörungen	30
5.5 Bewertung der aktiven Entzündung bei kardialer Sarkoidose	30
5.6 Limitationen	31
5.7 Schlussfolgerungen	32
6. Zusammenfassung:	33
7. Abbildungsverzeichnis.....	35
8. Tabellenverzeichnis	36
9. Literaturverzeichnis	37
10. Danksagung.....	42
11. Affidavit.....	43
12. Publikationsliste.....	44

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
AHA	Amerikanische Gesellschaft für Kardiologie
AV	atrioventrikulär
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
cMRT	kardiale Magnetresonanztomographie
CRP	C-reaktives Protein
CS	Kardiale Sarkoidose
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion bzw. Pumpfunktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardbiopsie
EPU	elektrophysiologische Untersuchung
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
FDG-PET	F18-Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomografie
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HTX	Herztransplantation
ICD	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV	linker Ventrikel
MRT	Magnetresonanztomografie
NT-proBNP	B-Typ des natriuretischen Peptids
NYHA	New York Heart Association
RV	rechter Ventrikel
sIL2-R	löslicher Interleukin-2-Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor

TTE	transthorakale Echokardiografie
VES	ventrikuläre Extrasystole
VT	ventrikuläre Tachykardie

1. Einleitung

1.1 Kardiale Sarkoidose

1.1.1 Definition und Ätiologie

Die Sarkoidose ist eine systemische, entzündliche, granulomatöse Erkrankung unklarer Ätiologie, die in erster Linie die Lunge und die Lymphknoten befällt, aber auch andere Organe wie das Herz betreffen kann [1].

Ein Anteil von bis zu 10% der Patienten entwickelt schwerwiegende Komplikationen wie eine Lungenfibrose oder einen klinisch manifesten Befall des Herzens [2, 3]. Kardiale Manifestationen gehen oft mit Begleitscheinungen im zentralen Nervensystem, der Haut und den Augen einher [4]. – Die kardiale Sarkoidose kann auch isoliert oder hauptsächlich am Herzen auftreten [5, 6].

Es wird vermutet, dass eine genetische Prädisposition – z.B. HLA DQB*0601 [7] und TNFA2 [8] - in Verbindung mit dem Auftreten eines externen Reizes zur Entwicklung dieser Krankheit führt [9-11].

1.1.2 Epidemiologie

In Europa beträgt die Anzahl der Fälle pro Jahr 5-60 pro 100.000 Einwohner [12] und es gibt ein deutliches Nord-Süd-Gefälle bei den Erkrankungsraten, wobei Schweden die höchsten und Spanien die niedrigsten Raten aufweist [11]. Der Häufigkeitsgipfel liegt im 20. bis 49. Lebensjahr [13].

Die epidemiologischen Unterschiede deuten darauf hin, dass sowohl Umwelteinflüsse als auch genetische Faktoren eine Rolle bei der Entstehung der Sarkoidose spielen könnten, beispielsweise haben Afroamerikaner eine etwa dreimal höhere Inzidenz von Sarkoidose im Vergleich zu weißen Amerikanern [13]. Darüber hinaus werden bei Afroamerikanern häufiger chronische und schwere Verläufe der Erkrankung beobachtet [13-16].

Frauen weisen in allen ethnischen Gruppen eine höhere Prävalenz der Erkrankung auf als Männer [1, 11].

Einleitung

Eine besonders hohe Prävalenz insbesondere für die kardiale Sarkoidose weist Japan auf [12].

1.1.3 Pathophysiologie

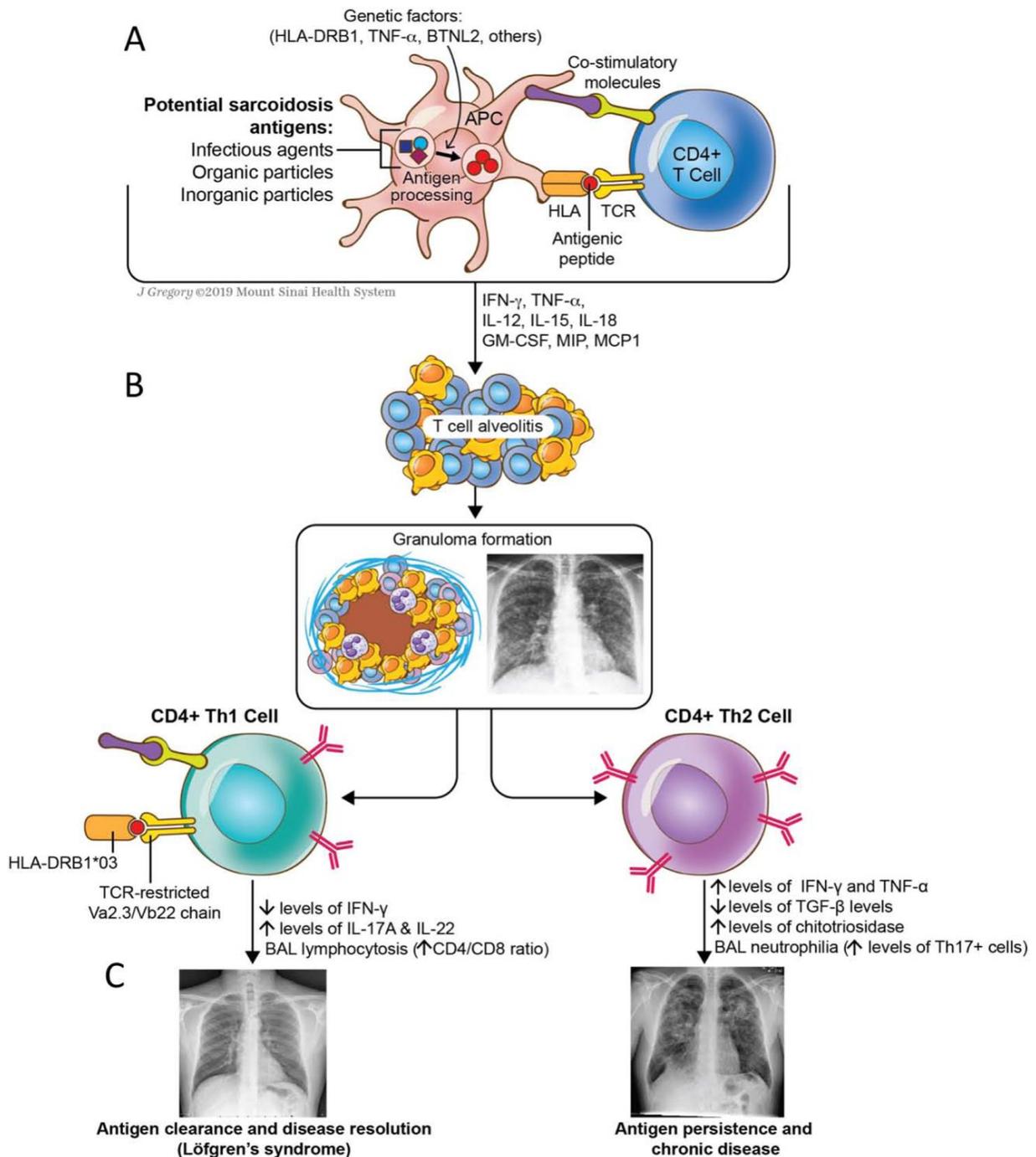


Abbildung 1. A hypothetical model of the immunopathogenesis of sarcoidosis. (M. G. Trivieri, et.al.,2020)

Durch eine Störung der T-Lymphozyten-Funktion und gleichzeitiger erhöhter B-Lymphozyten-Aktivität entwickelt sich eine lokale immunologische Überaktivität mit charakteristischer nicht-verkäsender Granulombildung, insbesondere in der Lunge und in lymphatischem Gewebe. Der Tumornekrosefaktor und die TNF-Rezeptoren

Einleitung

spielen ebenso eine Rolle (Abbildung 1) [8]. Auch der CD4/CD8-Quotient in der bronchoalveolären Lavage ist erhöht, wodurch die Immunreaktion dysreguliert wird [17-19]. Von der Granulombildung am Herzen sind in der Regel das Myokard des linken Ventrikels und das Reizleitungssystem am stärksten betroffen – insbesondere die linksventrikuläre freie Wand und das interventrikuläre Septum [20], obwohl – wie schon erwähnt - grundsätzlich alle Strukturen des Herzens betroffen sein können [4].

1.1.4 Symptome

Bis zu 70% der Menschen, die an Sarkoidose erkrankt sind, zeigen keine Symptome und die Erkrankung wird oft zufällig entdeckt [21-24]. Autoptische Studien haben eine hohe Prävalenz einer kardialen Mitbeteiligung von bis zu 30% gezeigt, während die klinische Symptomatik bei maximal 5% liegt [4].

Typische allgemeine Symptome der Sarkoidose umfassen Fieber, Arthralgien, Nachtschweiß, Gewichtsverlust sowie Müdigkeit und Abgeschlagenheit [4, 25].

Je nach dem Ausmaß der Beteiligung des Herzens können die klinischen kardialen Manifestationen sehr unterschiedlich sein. Die Symptome reichen von potenziell reversiblen AV-Überleitungsstörungen bis hin zu lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien und schwerer biventrikulärer Herzinsuffizienz, welche typischerweise als dilatative Kardiomyopathie auftritt [1, 3, 19, 25-33]. Bei Herzrhythmusstörungen können zusätzliche Symptome wie Palpitationen, Schwindel, Präsynkopen, verminderte Leistungsfähigkeit und Herzrasen bis hin zum plötzlichen Herztod bestehen [20]. Typische Symptome einer Herzinsuffizienz umfassen klassischerweise Dyspnoe, eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit, Müdigkeit und Ödemneigung [20]. Ventrikuläre Arrhythmien können sowohl in der aktiven, entzündlichen als auch in der chronisch-fibrotischen Phase der kardialen Sarkoidose auftreten [34, 35].

Die Erkrankung kann je nach Verlauf in eine akute, nicht rezidivierende Form und in eine chronische, teilweise rezidivierende Form eingeteilt werden [11].

Klinische Manifestation	Prävalenz in Studien (in %)
AV-Block	26–62
Schenkelblock	12–61
Supraventrikuläre Tachykardie	0–15
Ventrikuläre Tachykardie	2–42
Herzinsuffizienz	10–30
Plötzlicher Herztod	12–65

Tabelle 1. Klinische Manifestationen bei kardialer Sarkoidose und ihre Prävalenz [1, 3, 4, 13, 29-31, 36-38]

1.1.5 Diagnostik

Bei jüngeren Patienten, die über kardiale Symptome klagen oder Anzeichen einer AV-Überleitungsstörung oder ventrikulären Arrhythmien aufweisen, sollte differenzialdiagnostisch immer eine kardiale Sarkoidose in Betracht gezogen werden. Dies gilt auch, wenn bereits eine extrakardiale Sarkoidose bekannt ist und unspezifische kardiale Symptome vorliegen [20, 39].

1.1.5.1 EKG / LZ-EKG

Bei symptomatischer kardialer Sarkoidose können pathologische EKG-Veränderungen wie Reizleitungsstörungen mit Blockbildungen (z. B. AV-Blockbilder), intraventrikuläre Leitungsstörungen und komplette Blockbilder sowie supra- oder ventrikuläre Arrhythmien auftreten [40-42].

1.1.5.2 Echokardiographie

Echokardiographisch können regionale Wandbewegungsstörungen, eine abnormale basale oder posterolaterale Septumdicke bzw. eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (LV-EF<50%) auffallen [43].

1.1.5.3 Labor (Biomarker)

Eine granulomatöse Entzündung kann sich durch erhöhte Werte der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blut

Einleitung

zeigen [11]. Die Hyperkalzämie, Hypergammaglobulinämie und ein erhöhtes Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) sind ebenfalls unspezifische Merkmale [44]. Der ACE-Wert, welches in den Granulomen von Makrophagen produziert wird, kann im Weiteren zur Verlaufskontrolle und als Marker für die Granulomlast verwendet werden [22, 45-48]. Die Aktivierung von T-Zellen führt zur Freisetzung einer löslichen Form des Interleukin-2-Rezeptors (sIL2-R), dessen erhöhte Blutspiegel bei verschiedenen immunologischen Erkrankungen, wie Sarkoidose, beobachtet werden. Der sIL2-R-Spiegel kann als Biomarker zur Überwachung der Krankheitsaktivität und des Ansprechens bei diesen Erkrankungen verwendet werden [19]. Bei kardialer Sarkoidose zeigt sich zusätzlich eine erhöhte Konzentration des B-Typs des natriuretischen Peptids (NT-proBNP) [49, 50] und ein erhöhtes Troponin [51].

1.1.5.4 Kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT)

Aktuell wird bei der kardialen MRT-Untersuchung zunächst eine CINE-Aufnahme zur Beurteilung der Herzfunktion durchgeführt, gefolgt von T2-gewichteten Aufnahmen zur Diagnosen von Entzündungen und späten Kontrastaufnahmen („late gadolinium enhancement“, LGE) zur Erkennung entzündlicher und/oder fibrotischer Veränderungen [20]. Durch die cMRT können entzündliche und feinstrukturelle Veränderungen ohne Strahlenbelastung sehr genau erfasst werden und die cMRT hat sich als etabliertes Verfahren zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs vor und nach der Therapie sowie zur Abschätzung des aktuellen Zustands und der Prognose erwiesen [52-54].

1.1.5.5 18-Fluordesoxyglukose-Positions-Emissions-Tomographie (FDG-PET)

FDG ist ein Glukoseanalogon, das sich in Bereichen mit erhöhter Glukosestoffwechselaktivität anreichert. Mittels FDG-PET können entzündliche Gewebsinfiltrationen nachgewiesen werden, da insbesondere aktivierte Makrophagen und CD4-positive T-Lymphozyten einen erhöhten Glukoseumsatz aufweisen [55].

Die direkte Visualisierung entzündlicher Bereiche, sowohl am Herzen als auch außerhalb des Herzens, durch das FDG-PET-Verfahren kann einen bedeutenden Beitrag zur frühzeitigen Diagnose und Überwachung der Therapie bei kardialer Sarkoidose leisten [56].

Wenn Patienten (relativ) kontraindiziert für eine kardiale MRT-Untersuchung sind (z.B. nach erfolgter Implantation eines Schrittmachers oder eines implantierbaren

Einleitung

Cardioverter-Defibrillators (ICD), kann die FDG-PET eine sinnvolle Alternative darstellen [27].

1.1.5.6 Endomyokardiale Biopsie (EMB)

Die endomyokardiale Biopsie (EMB) ist der Goldstandard zur Diagnosestellung und ermöglicht die definitive Diagnose einer kardialen Sarkoidose [1]. Allerdings ist die Sensitivität der EMB aufgrund des meist disseminierten Granulombefalls niedrig und wird in einigen Untersuchungen mit nur 25 % angegeben [57-59]. In Fällen, in denen eine Sarkoidose extrakardial bioptisch nachgewiesen werden kann, reichen heutzutage oft MRT- und PET-Bildgebung aus, um eine aktive kardiale Beteiligung der Sarkoidose auch ohne EMB zu diagnostizieren [1].

1.1.6 Therapie und Prognose

Der Befall des Herzens bei Sarkoidose hat eine wesentliche prognostische Bedeutung, selbst wenn keine klinischen Symptome vorliegen [20]. Bei Patienten mit kardialen Sarkoidose mit Anzeichen einer myokardialen Entzündung und ventrikulären Arrhythmien wird eine Immunsuppression empfohlen [30, 60, 61].

In den akut entzündlichen Stadien der Sarkoidose mit Herzbeteiligung steht die immunsuppressive Therapie im Vordergrund, z.B. Prednison 30-60mg/d oder steroid-sparing-agents (z.B. Methotrexat oder Azathioprin) beim Nichtansprechen oder Nebenwirkungen der Cortison-Therapie [3, 62]. Die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz basiert in der Regel auf standardisierten Empfehlungen und unterscheidet sich nicht wesentlich [1]. In den späteren chronisch fibrotischen Stadien können nach den aktuellen Empfehlungen sowohl eine konservative antiarrhythmische Behandlung z.B. mit Amiodaron als auch eine Katheterablation für die Therapie ventrikulärer Tachyarrhythmien erfolgen [20].

Die Mehrheit der Patienten mit lebensbedrohlichen ventrikulären Tachyarrhythmien (anhaltende VT), einer eingeschränkten LV-EF von $\leq 35\%$ oder einer besseren LV-EF in Verbindung mit Synkopen, deutlichen Narben im kardialen MRT, einer Indikation für einen Herzschrittmacher oder einer induzierbaren anhaltenden VT aufgrund von kardialer Sarkoidose wird mit einem ICD versorgt, um den plötzlichen Herztod zu verhindern [12, 63].

Einleitung

Falls alle o.g. Therapiemöglichkeiten bei therapierefraktären HRST oder der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie ausgeschöpft sind, bleibt die Herztransplantation als Ultima Ratio [1, 26].

2. Zielsetzung

Das Ziel dieser Dissertation bestand darin, den diagnostischen Nutzen der Serum-Biomarker ACE und sIL2-R in Bezug auf die Therapie ventrikulärer Arrhythmien bei kardialer Sarkoidose zu untersuchen, da bisher noch kein Nachweis für ihre Bedeutung für die Erkennung einer aktiv entzündlichen Sarkoidose am Herzen erbracht wurde [1, 19, 25, 26]. Dies ist deshalb bedeutsam, da bei ventrikulären Arrhythmien im akut entzündlichen Stadium der kardialen Sarkoidose die Einleitung oder Intensivierung der Immunsuppression im Vordergrund steht, während im chronisch-fibrotischen Stadium spezifisch antiarrhythmische Maßnahmen (Amiodaron, Ablation) zum Fragen kommen. Ferner war es ein Anliegen dieser Arbeit, die Relevanz der Biomarker ACE und sIL2-R für die Verlaufsbeobachtung und Therapiesteuerung der Patienten zu untersuchen. Hintergrund dieser Fragestellung ist die häufig bestehende Unklarheit, wie lange eine immunsuppressive Therapie zu erfolgen hat und ob Biomarker für die Verlaufsbeobachtung nach Absetzen der Immunsuppression eine Rolle spielen können.

3. Material und Methoden

3.1 Ethik

Das Studienprotokoll für die nachfolgend beschriebene Studie wurde der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgelegt, die dessen ethische und rechtliche Zulässigkeit bestätigte (Nr. 21-0837). Die Patienten wurden über die Studie informiert, die Datenerhebung erfolgte nach Zustimmung der Patienten. Die Studie wurde im Deutschen Register für klinische Studien (German Clinical Trials Register) registriert (DRKS0002745, 6.1.2022, retrospektive Registrierung)

3.2 Patientenkollektiv

Zwischen 2009 und Dezember 2021 wurden an der Abteilung für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin des Helios Klinikums München West 29 Patienten (17 männlich, 52 ± 12 Jahre) mit der Diagnose kardialer Sarkoidose behandelt und nachbeobachtet. Jeder Patient wurde einer umfassenden Untersuchung unterzogen, die routinemäßige Laboruntersuchungen, ein 12-Kanal-EKG und eine transthorakale Echokardiographie umfasste. Bei 27 Patienten wurde eine cMRT durchgeführt, einschließlich einer verzögerten (Delayed) Gadolinium-Enhancement (DGE)-Untersuchung zur Detektion von Narben, Fibrosen und Gewebecharakterisierung mit T1- und T2-gewichteten Bildgebung. Zwei Patienten mit ICDs unterzogen sich an einer anderen Einrichtung einer kardialen 18-FDG-PET. Die Diagnose der kardialen Sarkoidose wurde entweder durch endokardiale Myokardbiopsie (EBM) bei 13 Patienten oder durch extrakardiale Sarkoidose-Detektion mittels Lungen-, Lymphknoten- oder Hautbiopsie in Verbindung mit einem typischen DGE-Muster im MRT ($n=12$) oder einem typischen FDG-Aufnahmemuster in der kardialen PET, das mit kardialer Sarkoidose übereinstimmt ($n=2$), bei 14 Patienten bestätigt. Von den 29 Patienten wurden 21 aufgrund des Auftretens oder der Verschlechterung von ventrikulären Arrhythmien an unser Krankenhaus überwiesen. Bei 8 Patienten war die primäre klinische Manifestation der kardialen Sarkoidose ein AV-Block oder eine Herzinsuffizienz. Bei 4 Patienten entwickelte sich ein intermittierender oder

Material und Methoden

permanenter kompletter AV-Block und bei 2 Patienten trat ein neuer Linksschenkelblock auf (Abbildung 2).

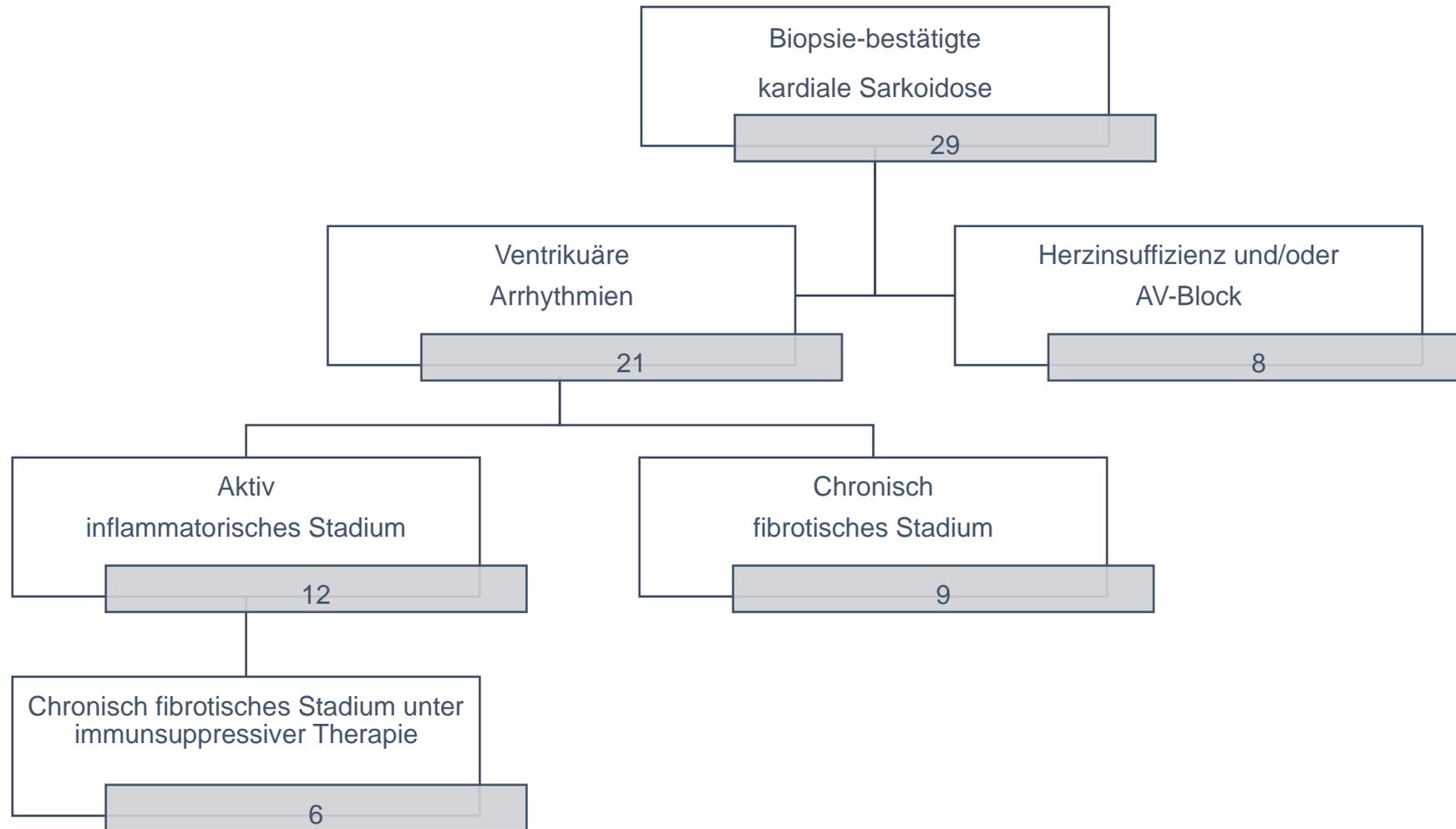


Abbildung 2. Patienten mit der Diagnose kardialer Sarkoidose

Bei 20 von 21 Patienten mit ventrikulären Arrhythmien wurden Sarkoidose-Biomarker wie ACE und sIL2-R bestimmt, um zu untersuchen, ob ein aktiver Entzündungszustand der Erkrankung zum Auftreten oder zur Verschlechterung der ventrikulären Arrhythmien beigetragen hat. Eine isolierte kardiale Sarkoidose wurde definiert als Sarkoidose, die sich ausschließlich durch kardiale Symptome wie ventrikuläre Arrhythmien, Erregungsleitungsstörungen oder linksventrikuläre Dysfunktion äußert, ohne klinische Hinweise auf eine Sarkoidose-Beteiligung in anderen Organen [64].

3.2.1 Magnetresonanztomographie des Herzens

Bei den 29 Patienten mit kardialer Sarkoidose wurden insgesamt 31 cMRT-Untersuchungen in unserer Einrichtung (n=22) oder in anderen Einrichtungen (n=9) durchgeführt. Erst- und Folgeuntersuchungen im MRT wurden durchgeführt, wenn der Verdacht auf eine neu aufgetretene kardiale Sarkoidose oder einen aktiven Entzündungsprozess bei bekannter kardialer Sarkoidose bestand. In unserer Einrichtung wurden die MRT-Untersuchungen auf einem 3T-MRT-Scanner (Philips Achieva, Best, Niederlande) mit einer 5-Element-Phased-Array-Spule durchgeführt, die über der Brust der Patienten in Rückenlage platziert wurde. Die Bilder wurden mit elektrokardiographischem Gating während eines Atemstillstandes aufgenommen. Dynamische Kurz- und Langachsenbilder des Herzens wurden mit einer segmentierten K-Raum-Impulssequenz im stationären Zustand mit freier Präzession (30 Phasen, 1,4 x 1,4 mm Auflösung in der Ebene, 8-mm-Schichtdicke) aufgenommen. Das enddiastolische und endsystolische Volumen und die LV-EF wurden mittels cMRT bestimmt. Die Charakterisierung des Myokardgewebes erfolgte mittels T1- und T2-gewichteter Bildgebung und wasser-fett-separierender Bildgebung. Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines Myokardödems wurde mit Hilfe von 3-dimensionalen T2-gewichteten Schwarzblut-Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (TSE) als Signalanhebung festgestellt. Narben und Fibrose wurden mittels DGE als potenzielles Arrhythmiesubstrat bei Patienten mit kardialer Sarkoidose untersucht. Zehn Minuten nach Verabreichung von 0,15 mmol/kg intravenösem Gadolinium-DTPA (GadovisR, 1 mmol/ml) wurde eine dreidimensionale Delayed-Enhancement-Bildgebung mit einer 3-D-Inversions-Recovery-Sequenz (Wiederholungszeit 6,7 ms, Echozeit 3,2 ms, räumliche Auflösung in der Ebene 1,4 x 2,2 mm, Schichtdicke 8 mm) in der kurzen und langen

Achse des linken Ventrikels durchgeführt. Die Inversionszeit (200 bis 350 ms) wurde optimiert, um das normale Myokard mit Hilfe einer Look-Locker-Sequenz auszuschalten. Die cMRI-Aufnahmen wurden von zwei unabhängigen Gutachtern (T.K. und B.H.), die gegenüber den Ergebnissen der Serum-Biomarker verblindet waren, auf das Vorhandensein einer aktiven Entzündung oder DGE überprüft (Abbildung 3).

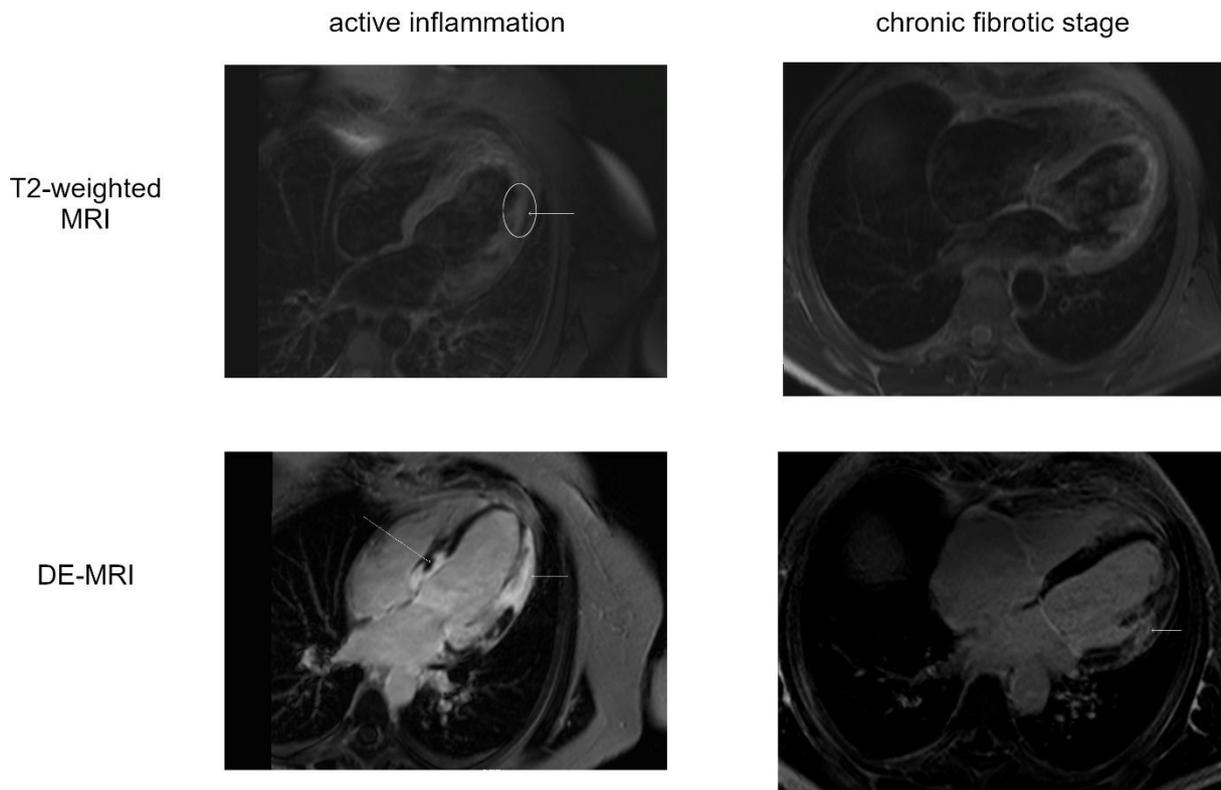


Abbildung 3. Aktiv inflammatorisches und chronisch fibrotisches Stadium der kardialen Sarkoidose im cMRT (Abteilung für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin des Helios Klinikums München West)

Das aktiv entzündliche Stadium der kardialen Sarkoidose wurde definiert als:

- Signalanhebung in der T2-gewichteten Bildgebung als Hinweis auf ein Myokardödem (bei 11 Patienten)
- typisches Aufnahmemuster von 18-FDG in der kardialen PET, das mit einer aktiven Entzündung bei kardialer Sarkoidose vereinbar ist (bei 2 Patienten)
- neu entwickelte Myokardwandbewegungsstörungen, teilweise mit Myokardwandverdickung im Echokardiogramm und/oder cMRT

Das chronisch fibrotische Stadium wurde definiert als:

- Kein Nachweis eines myokardialen Ödems in der T2-gewichteten MRT-Bildgebung

- Vorhandensein einer Myokardnarbe mit Wandverdickung oder Ausdünnung der Wand, typischerweise im basalen Septum.

3.2.2 F18-Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomografie (FDG-PET)

Zwei Patienten mit ICD haben sich einer FDG-PET-Untersuchung zur Bewertung der aktiven Entzündung bei kardialer Sarkoidose unterzogen. In unserer Klinik ist eine FDG-PET Untersuchung nicht verfügbar. Die FDG-PET-Untersuchungen wurden gemäß den gängigen Verfahren in anderen Einrichtungen durchgeführt, und die Prüfer waren bezüglich der Ergebnisse der Biomarker nicht informiert.

3.2.3 Messung von Labordaten

Von den 21 Patienten mit ventrikulären Arrhythmien bei kardialer Sarkoidose wurden Blutproben entnommen, die anschließend von SYNLAB (Augsburg, Deutschland) analysiert wurden. Die Proben wurden auf ACE, sIL2-R, CRP und Kalzium untersucht. Der Normalbereich für ACE lag bei 20 - 70 U/l, während der Normalbereich für sIL2-R bei 158 - 623 U/ml lag. Bei einigen Patienten wurden auch kardiales Troponin I, natriuretisches Peptid vom B-Typ (BNP) und Neopterin bestimmt.

3.2.4 Messung von Serum-Biomarkern bei Kontroll-Patienten mit anderen inflammatorischen kardialen Erkrankungen ohne kardiale Sarkoidose

Die Serum Biomarker sIL2-R und ACE wurden auch bei 16 Patienten (12 männlich, 42 ± 15 Jahre, mittlere LV-EF $57 \pm 7\%$) mit inflammatorischer Kardiomyopathie (n=8) oder Myokarditis (n=8), die sich mit anhaltenden VT (n=3), nicht-anhaltendes VT (n=2) oder häufigen ventrikulären Extrasystolen (n=11) vorstellten, untersucht. Eine Signalanhebung in der T2-gewichteten kardialen MRT vereinbar mit einem Myokardödem ohne Anhalt für kardiale Sarkoidose wurde bei diesen 16 Patienten festgestellt.

3.2.5 Elektrophysiologische Untersuchung (EPU)

13 der 21 Patienten mit ventrikulärer Arrhythmie bei kardialer Sarkoidose unterzogen sich aus prognostischen Gründen (n = 4) oder aufgrund von symptomatischen ventrikulären Arrhythmien vor der Katheterablation (n = 10) einer elektrophysiologischen Untersuchung, nachdem sie ihr Einverständnis gegeben hatten. In unserer Einrichtung wurden die Katheter über einen femoralen Zugang in

die rechte Herzspitze und den distalen Koronarsinus eingeführt. Bei 10 Patienten mit anhaltenden VT oder häufigen monomorphen ventrikulären Extrasystolen (VES) wurde das Mapping des linken Ventrikels retrograd über einen transaortalen Zugang mit einer gespülten 4-mm-Elektrodenspitze (Cordis Webster oder Navi Star, Biosense Webster) durchgeführt. Das Stimulationsprotokoll zur Induktion von VES, nicht anhaltenden oder anhaltenden VT bestand aus einer programmierten ventrikulären Stimulation von der rechten Herzspitze und dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt bei vier Zykluslängen mit bis zu drei Extrastimuli. Wenn die VT nicht induzierbar war oder zu Beginn des EP-Verfahrens nur wenige VES zu sehen waren, wurde versucht, die VT oder VES durch eine zusätzliche Orciprenalin-Infusion (z.B. Alupent®, 30ug/min) zu induzieren. Bei zwei Patienten wurde nach erfolgloser Ablation aus dem endokardialen linken Ventrikel eine epikardiale Ablation über einen perikardialen Zugang nach der Technik von Sosa et al. [65] durchgeführt.

3.2.6 Radiofrequenz-Ablation

Bei 10 Patienten mit anhaltender VT (n = 7) oder häufigen monomorphen VES (n = 2) wurde mindestens eine Katheterablation durchgeführt (17 Ablationsprozeduren in unserer Einrichtung, 3 in anderen Einrichtungen). Aktivierungs- und Mappingverfahren wurden nach Standardtechniken durchgeführt [66]. Für die Ablation wurde ein 500-kHz-Radiofrequenz-Ablationsgenerator (Stockert Cordis) verwendet. Der Strom wurde zunächst mit einer Leistung von 10 bis 20 W appliziert und alle 10 bis 15 Sekunden auf eine maximale Ausgangsleistung von 40 W im rechten Ventrikel, 50 W im linken Ventrikel und 40 W im Perikardraum erhöht. Bei allen Patienten wurde nach der Ablation eine erneute elektrophysiologische Evaluierung durchgeführt, die aus der Wiederholung des ursprünglichen Stimulationsprotokolls in Abwesenheit oder Anwesenheit von Orciprenalin und der Aufzeichnung eines 12-Kanal-EKGs für 30 Minuten nach dem Ablationsverfahren bestand.

3.2.7 Follow-Up

Die Nachbeobachtung erfolgte in unserer Ambulanz und auf telefonische Anfrage mit symptomgesteuerten Aufzeichnungen. Das Wiederauftreten von VES und VT wurde durch ein 12-Kanal-EKG (bei allen Patienten) oder eine ambulante, selbstauslösende Ereignisüberwachung (Eventrekorder, bei ausgewählten Patienten) festgestellt. Die ICD-Abfragen wurden mindestens vierteljährlich durchgeführt.

3.3 Statistische Auswertung

Die kontinuierlichen Variablen wurden durch Angabe des Mittelwerts \pm Standardabweichung dargestellt. Zur Bestimmung der statistischen Signifikanz wurden der Chi²-Test für Unterschiede in den ACE-, sIL2-R-, CRP- und Kalziumwerten oberhalb des Normalbereichs sowie der zweiseitige Student's t-Test für Unterschiede in ACE und sIL2-R zwischen dem aktiven entzündlichen und dem chronisch-fibrotischen Stadium sowie zwischen Patienten mit isolierter und nicht isolierter kardialer Sarkoidose verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten mit kardialer Sarkoidose und ventrikulären Arrhythmien

Eine Gruppe von 21 Patienten (13 männlich, 53 ± 11 Jahre alt) mit bioptisch nachgewiesener kardialer Sarkoidose stellte sich mit ventrikulären Arrhythmien als Hauptsymptom vor. Bei der Vorstellung in unserer Einrichtung waren anhaltende VT, polymorphe VT oder Kammerflimmern bei 11 Patienten, nicht anhaltende VT bei 2 Patienten, monomorphe vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen (VES) bei 3 Patienten und polymorphe VES (≥ 3 QRS-Morphologien) bei 4 Patienten die vorherrschenden ventrikulären Arrhythmien. Die Patienten mit ventrikulären Arrhythmien bei kardialer Sarkoidose hatten eine Vorgeschichte mit kardialen Symptomen von durchschnittlich 20 ± 30 Monaten (Bereich 0,1 bis 120 Monate). 7 Patienten hatten bei ihrer Ankunft in unserer Einrichtung bereits einen ICD, während bei 7 Patienten nach der Diagnosestellung in unserer Einrichtung ein ICD implantiert wurde. Von den 21 Patienten mit ventrikulären Arrhythmien bei kardialer Sarkoidose wurden bei 18 Patienten eine cMRT in unserer Einrichtung ($n = 12$) oder in einer anderen Einrichtung ($n = 6$) durchgeführt. Bei 2 Patienten mit ICD konnte weder zu Beginn noch während der Nachbeobachtung eine cMRT durchgeführt werden, und diese Patienten unterzogen sich in einer anderen Einrichtung einer kardialen FDG-PET. Die durchschnittliche LV-EF bei Ankunft in unserer Einrichtung betrug 48 ± 9 %. Zusätzlich zu den ventrikulären Arrhythmien hatten drei Patienten einen intermittierenden oder permanenten vollständigen AV-Block.

4.2 Serumbiomarker im aktiv entzündlichen und chronisch fibrotischen Stadium

Bei der Vorstellung in unserer Einrichtung wurde bei 12 der 21 Patienten mittels T2-gewichteter MRT (18 Patienten) oder kardialer FDG-PET (2 Patienten) ein aktiv entzündliches Stadium der kardialen Sarkoidose und bei 9 Patienten ein chronisch-fibrotisches Stadium festgestellt (Abbildung 2). Bei 18 Patienten mit kardialer

Ergebnisse

Sarkoidose und ventrikulären Herzrhythmusstörungen wurden Biomarker im Serum gemessen.

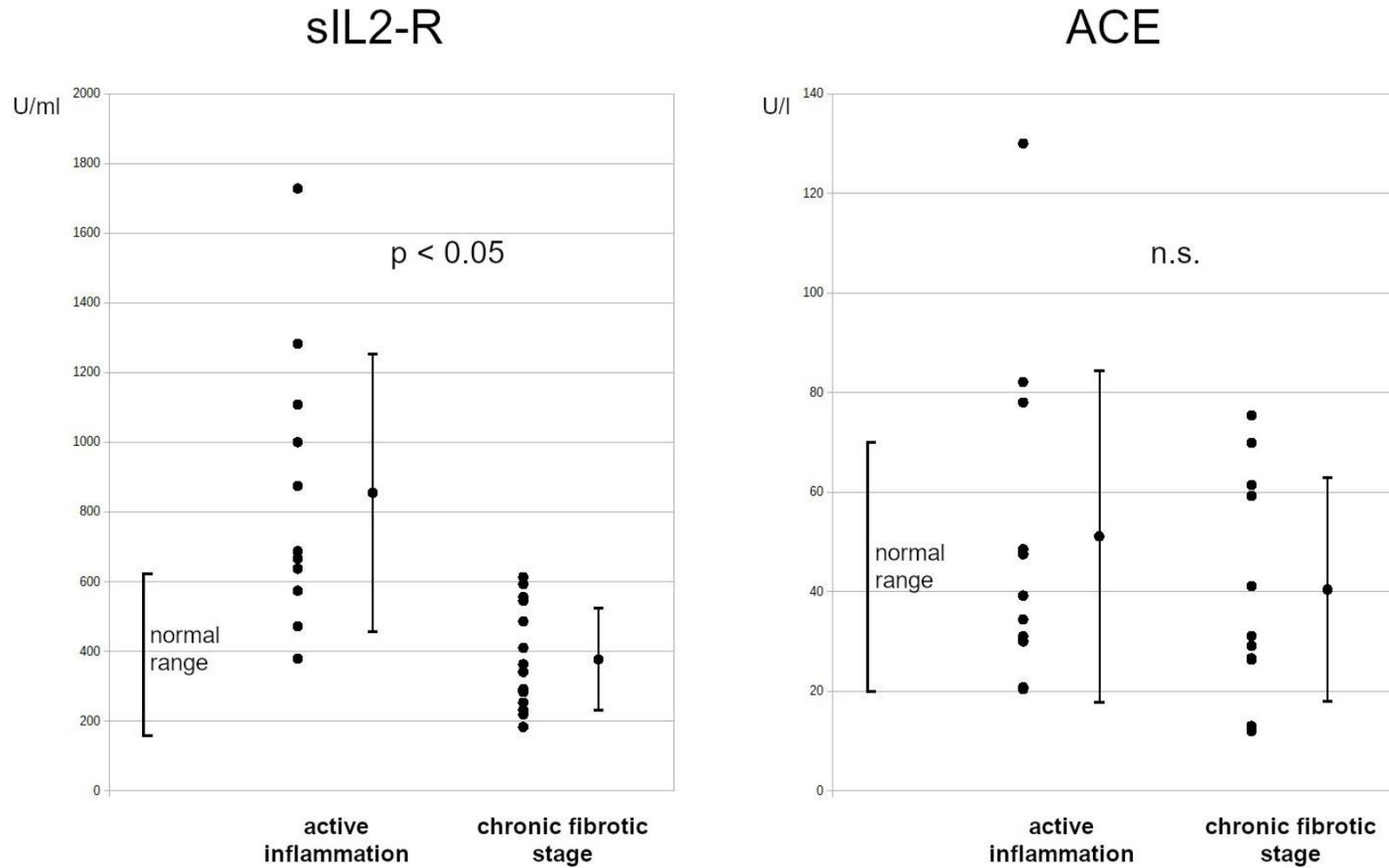


Abbildung 4. sIL2-R und ACE im aktiven und chronischen Stadium kardialer Sarkoidose [67]

Von ihnen wiesen 12 Patienten ein aktiv entzündliches Stadium und 9 Patienten ein chronisch fibrotisches Stadium der kardialen Sarkoidose auf. Bei 6 Patienten, die zunächst eine aktive Entzündung aufwiesen, wurden während der Nachbeobachtung im späteren chronisch-fibrotischen Stadium auch Serumbiomarker bestimmt (Abbildung 4). Die Spiegel des löslichen Interleukin-2-Rezeptors (sIL2-R) im Serum waren im aktiven Entzündungsstadium der kardialen Sarkoidose (878 ± 435 U/ml) signifikant höher als im chronisch-fibrotischen Stadium (367 ± 150 U/ml) ($p < 0,05$) (Abbildung 4). Die Serum- ACE-Werte unterschieden sich nicht signifikant (n.s.) zwischen dem aktiven Entzündungsstadium der kardialen Sarkoidose (48 ± 35 U/l) und dem chronisch-fibrotischen Stadium (46 ± 18 U/l). Die ACE-Serumwerte von 5 Patienten, die ACE-Hemmer oder Angiotensin-1-Rezeptorblocker erhielten, wurden nicht in die Analyse einbezogen. Serumwerte von sIL2-R über dem Normalbereich (> 623 U/ml) wurden bei 7 von 12 Patienten mit aktiver Entzündung und bei keinem von 15 Patienten im chronisch-fibrotischen Stadium gefunden ($p < 0,05$). ACE-Serumspiegel oberhalb des Normalbereichs (> 70 U/l) wurden bei 2 Patienten mit aktiver Entzündung und einem Patienten mit chronisch-fibrotischen Stadium festgestellt (n.s.). Erhöhte CRP-Werte wurden bei 2 Patienten mit aktiver Entzündung und bei 4 Patienten mit chronisch-fibrotischen Stadium festgestellt (n.s.). Erhöhte Serumkalziumwerte wurden bei keinem Patienten mit aktiver Entzündung und bei einem Patienten mit chronisch-fibrotischen Stadium der kardialen Sarkoidose festgestellt (n.s.).

4.3 Serumbiomarker bei Patienten mit anderen inflammatorischen kardialen Erkrankungen

Bei 16 Patienten mit anderen inflammatorischen kardialen Erkrankungen außer kardialen Sarkoidose wurden ebenfalls die Serum Biomarker sIL2-R und ACE bestimmt. Erhöhte sIL2-R Werte wurden bei 4 Patienten gefunden. Die ACE Werte waren bei allen 16 Patienten im Normbereich.

4.4 Serumbiomarker zur Überwachung des Krankheitsverlaufs

Das Fortschreiten der Erkrankung wurde bei 7 Patienten durch wiederholte Messung der Serumspiegel von ACE und sIL2-R überwacht. Bei allen Patienten wurde unter einer wirksamen immunsuppressiven Therapie ein Rückgang der Serumspiegel von sIL2-R und ACE beobachtet. Der Effekt der Immunsuppression auf sIL2-R war

Ergebnisse

stärker ausgeprägt als der Effekt auf ACE. Zwei Beispiele dafür sind in Abbildung 5 und Abbildung 6 dargestellt.

Ergebnisse

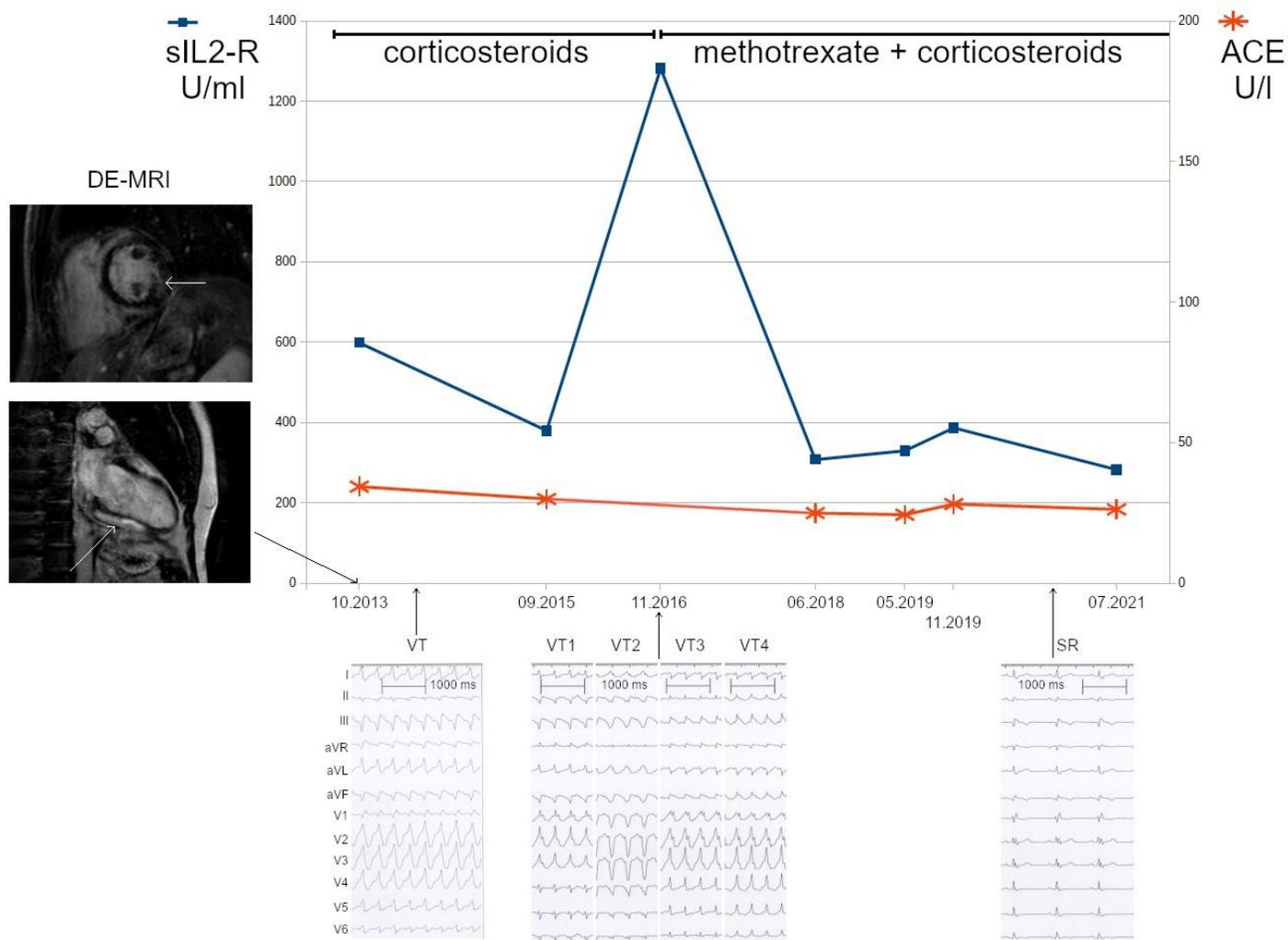


Abbildung 5. Effekt einer immunsupprimierten Therapie auf die Serum Biomarker bei kardialer Sarkoidose, beispielhaft dargestellt an einem männlichen Patienten mit kardialer Sarkoidose über 8 Jahre. Initial stellte sich der Patient mit einer monomorphe VT vor. Nach initialen Immunsuppression mit Corticosteroiden kam es zu einer Stabilisierung, aber nach Ausschleichen der Immunsuppression zu einem elektrischen Sturm mit 4 VT Morphologien. Erst nach erneuter Immunsuppression kam es zur Stabilisierung mit Sinusrhythmus.

Ergebnisse

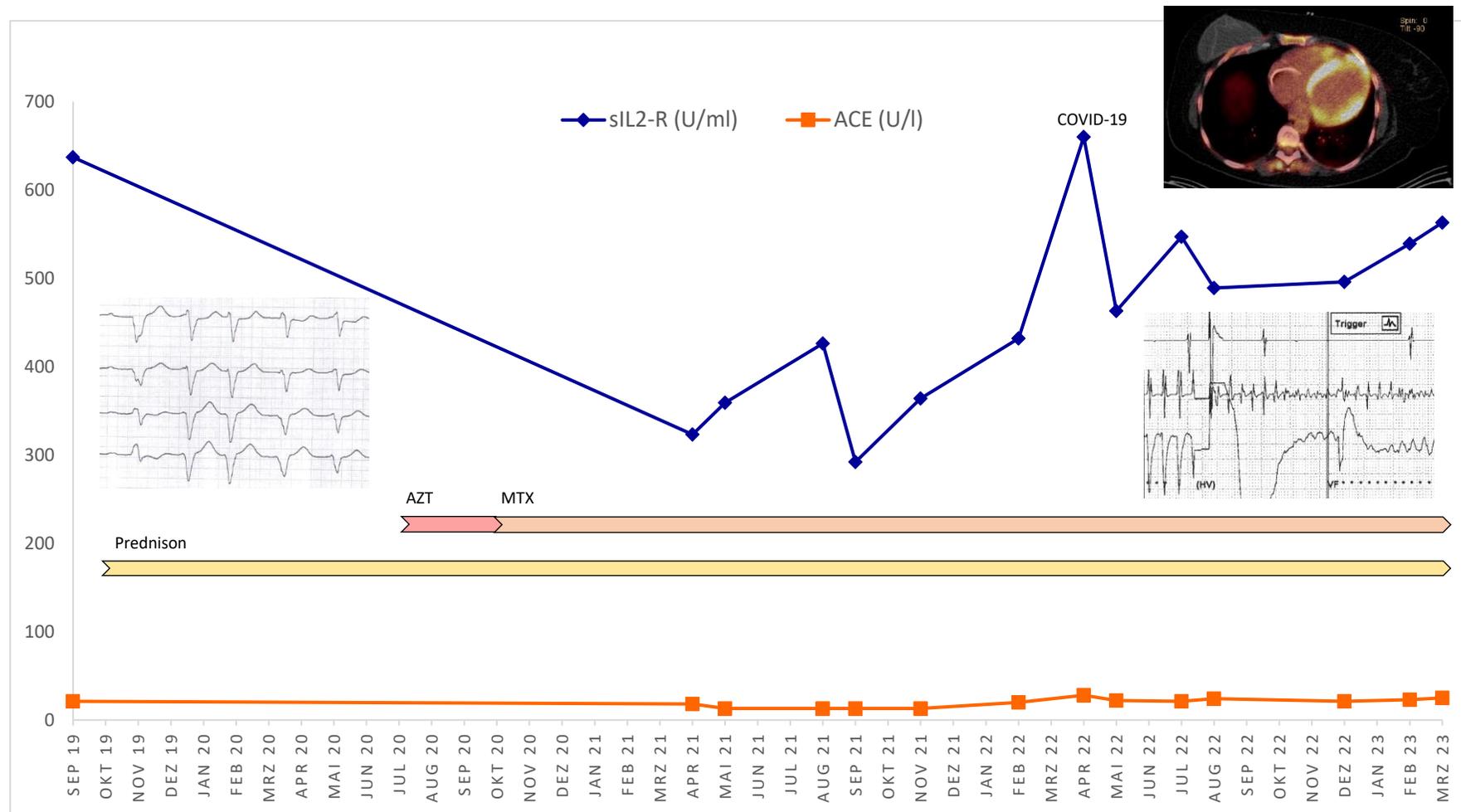


Abbildung 6. Effekt einer immunsuppressiven Therapie auf die Serum Biomarker bei kardialer Sarkoidose, beispielhaft dargestellt an einer weiblichen Patientin mit kardialer Sarkoidose über 4 Jahre. Initial stellte sich der Patient mit einer AV-Block I° mit LSB mit intermittierenden AV-Block III° vor. Nach initialen Immunsuppression mit Corticosteroiden kam es zu einer Stabilisierung, aber nach Ausschleichen der Immunsuppression zu einem elektrischen Sturm mit anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmien.

4.5 Serumbiomarker bei isolierter und nicht isolierter kardialer Sarkoidose

Von den 19 Patienten mit kardialer Sarkoidose und ventrikulären Arrhythmien, bei denen die Serum-Biomarker gemessen wurden, hatten 7 eine isolierte kardiale Sarkoidose ohne klinische Anzeichen einer Sarkoidbeteiligung in anderen Organen und 11 Patienten hatten eine nicht-isolierte kardiale Sarkoidose. Der Serum-ACE-Spiegel war bei nicht isolierter kardialer Sarkoidose (61 ± 34 U/l) im Vergleich zur isolierten kardialen Sarkoidose (28 ± 11 U/l) erhöht ($p < 0,05$). Der lösliche sIL2-R-Serumspiegel unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit nicht-isolierter kardialer Sarkoidose (751 ± 439 U/ml) und isolierter kardialer Sarkoidose (560 ± 374 U/ml) (Abbildung 8, Abbildung 9). Dies kann damit erklärt werden, dass Serum ACE in Alveolar Makrophagen gebildet wird und damit bei isolierter kardialer Sarkoidose deutlich weniger oder nicht erhöht ist.

Ergebnisse

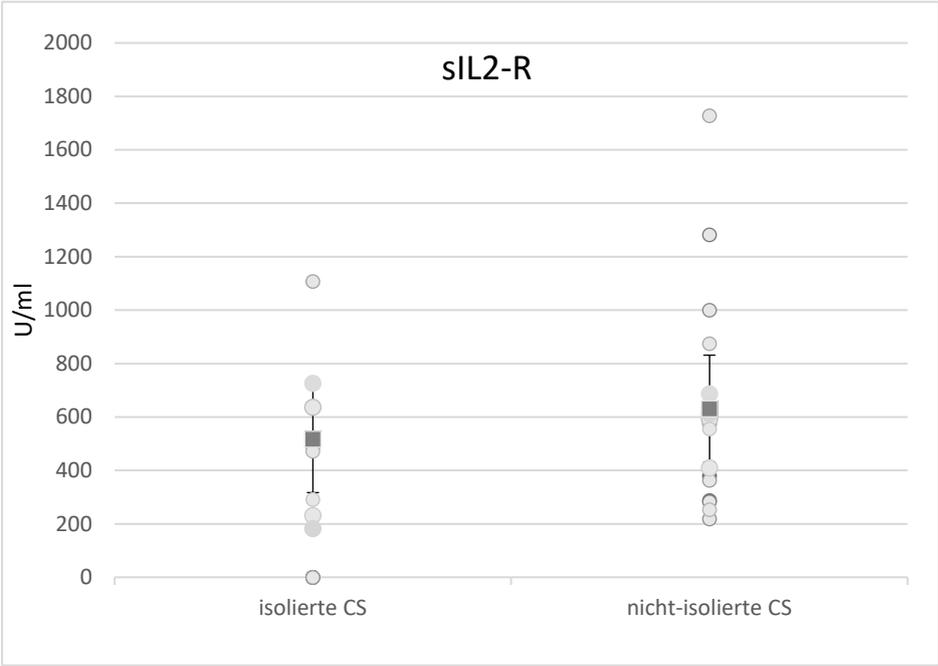


Abbildung 7. sIL2-R bei isolierter und nicht-isolierter kardialen Sarkoidose

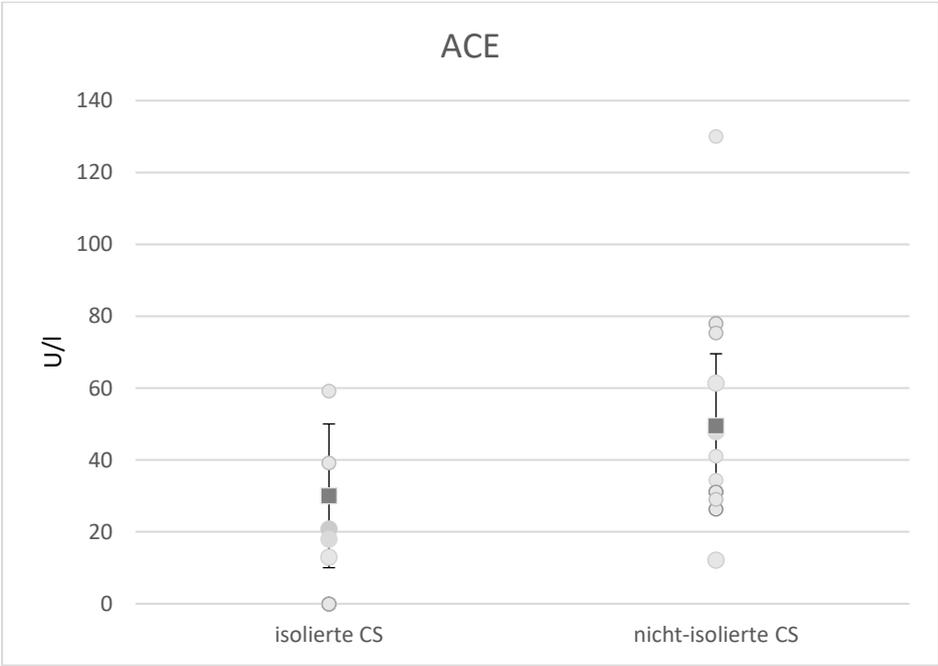


Abbildung 8. ACE bei isolierter und nicht-isolierter kardialen Sarkoidose

4.6 Nachbeobachtung von Patienten mit kardialer Sarkoidose und ventrikulären Herzrhythmusstörungen

Die klinische Nachbeobachtung von 21 Patienten mit kardialer Sarkoidose und ventrikulären Herzrhythmusstörungen ist in Abbildung 9 dargestellt. Bei einem Patienten mit fortschreitender Herzinsuffizienz, bei dem vor letztlich erforderlichen Herztransplantation 4 VT-Ablationsverfahren langfristig erfolglos durchgeführt wurden, wurde die kardiale Sarkoidose erst im explantierten Herzen diagnostiziert. Bei 12 Patienten, die das aktive Entzündungsstadium der kardialen Sarkoidose aufwiesen, wurde eine immunsuppressive Therapie (Corticosteroide bei allen Patienten, Methotrexat bei 5 Patienten, Azathioprin bei einem Patienten) eingeleitet oder intensiviert. Bei 6 dieser Patienten traten nach Beginn oder Intensivierung der immunsuppressiven Therapie keine symptomatischen VT und VF mehr auf, und bei 5 Patienten wurde eine Katheterablation refraktärer ventrikulärer Arrhythmien durchgeführt, darunter bei 2 Patienten auch eine epikardiale Ablation. Die Ablation war bei einem Patienten erfolgreich, bei 2 Patienten teilweise erfolgreich (Reduzierung des VT-Burden) und bei 2 Patienten erfolglos. Bei einer Patientin konnte die immunsuppressive Therapie das Fortschreiten der Herzinsuffizienz und der ventrikulären Arrhythmien nicht verhindern, und sie starb in der postoperativen Phase der Herztransplantation. Von den 8 Patienten mit chronisch fibrotischem Stadium der kardialen Sarkoidose unterzogen sich 4 Patienten einer Katheterablation der VT oder VES, die bei einem Patienten erfolgreich, bei 2 Patienten teilweise erfolgreich und bei einem Patienten erfolglos war. Die anderen 4 Patienten mit chronischer Fibrose hatten einen stabilen klinischen Verlauf unter Antiarrhythmika-Therapie.

Ergebnisse

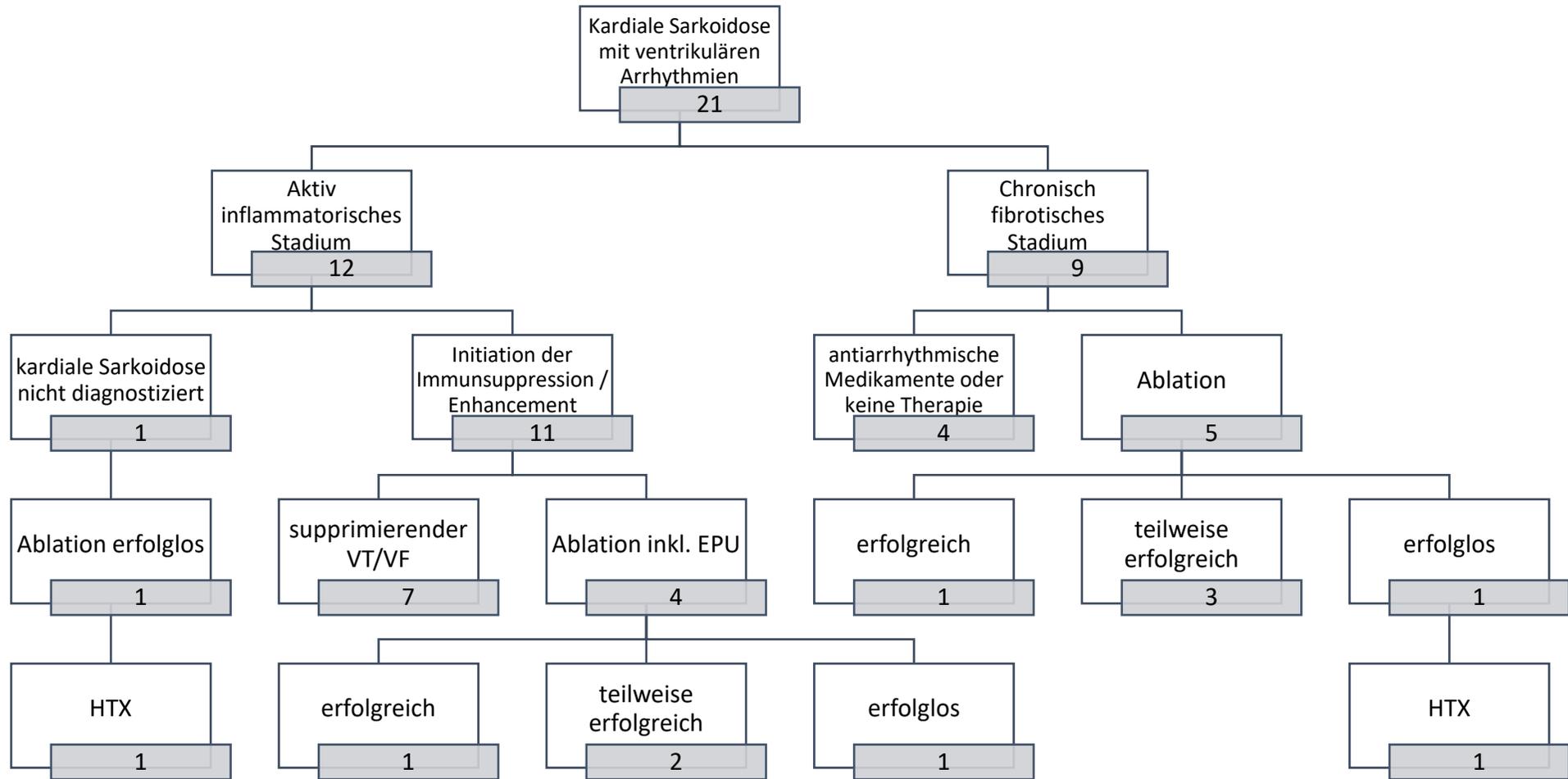


Abbildung 9. Nachbeobachtung von 21 Patienten mit kardialer Sarkoidose und ventrikulären Herzrhythmusstörungen

5. Diskussion

5.1 Behandlung von ventrikulären Arrhythmien bei kardialer Sarkoidose

Anhaltende VT bei kardialer Sarkoidose sind ein Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeitsrate [26] [32]. Die Art und Schwere der ventrikulären Arrhythmien bei kardialer Sarkoidose unterscheidet sich möglicherweise von anderen Formen der nicht-ischämischen Kardiomyopathie aufgrund der aktiven granulomatösen Entzündung [1, 26]. Die Konsenserklärung der HRS-Experten von 2014 schlägt einen Risikostratifizierungsansatz vor, um die Implantation eines ICD bei kardialer Sarkoidose in Betracht zu ziehen [68]. In Patientenkohorten mit kardialer Sarkoidose scheint die Rate an ICD-Therapien höher zu sein als bei anderen Patienten [69, 70].

Bei Patienten, die an kardialer Sarkoidose leiden und ventrikuläre Tachyarrhythmien haben, die nicht auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen, haben sich antiarrhythmische Medikamente und die Katheterablation als wirksam erwiesen, um die Belastung durch ventrikuläre Tachyarrhythmien zu reduzieren [1, 26, 71, 72]. In unserer Gruppe von 21 Patienten mit kardialer Sarkoidose, die ventrikuläre Arrhythmien hatten, wurde bei 11 von 12 Patienten mit nachgewiesener aktiver Entzündung mittels T2-gewichteter MRT oder FDG-PET eine immunsuppressive Therapie eingeleitet oder verstärkt, und 6 von ihnen waren darunter während der Nachbeobachtung frei von symptomatischen ventrikulären Tachyarrhythmien. Die Ablation anhaltender ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit kardialer Sarkoidose stellt aufgrund der Komplexität des zugrunde liegenden Substrats und der potenziell fortschreitenden Natur des Entzündungsprozesses eine Herausforderung dar [1, 26, 71, 72]. In unserer Patientenkohorte wurde die Katheterablation, einschließlich der epikardialen Ablation, bei 6 Patienten durchgeführt, die bereits früher eine aktiv entzündliche kardiale Sarkoidose hatten oder refraktär gegenüber einer immunsuppressiven Therapie waren, sowie bei 4 Patienten, die sich bei Aufnahme im chronisch-fibrotischen Stadium befanden. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit kardialer Sarkoidose, die nicht auf eine Immunsuppression ansprechen oder sich im chronisch-fibrotischen Stadium befinden, konnten die ventrikuläre Tachyarrhythmien durch eine Ablation gelindert oder komplett supprimiert werden.

5.2 Ventrikuläre Extrasystolen bei kardialer Sarkoidose

Häufig auftretende ventrikuläre Ektopien und nicht anhaltende VT können auch auf eine kardiale Sarkoidose zurückgeführt werden. Eine immunsuppressive Therapie hat sich auch bei diesen Patienten als nützlich erwiesen [6]. Bei unseren Patienten mit kardialer Sarkoidose wurden neu aufgetretene polymorphe VES oder nicht anhaltende VT bei 4 Patienten mit aktiv entzündlicher Phase der kardialen Sarkoidose festgestellt. Bei 3 von ihnen sprach die immunsuppressive Therapie an. Bei 4 Patienten mit monomorphen VES war die ventrikuläre Ektopie offenbar auf eine Narbe oder Fibrose im chronisch-fibrotischen Stadium der kardialen Sarkoidose zurückzuführen, und bei 2 Patienten war die Ablation teilweise erfolgreich.

5.3 Die Rolle von Biomarkern bei Sarkoidose

Als Indikatoren für die inflammatorische Krankheitsaktivität und das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie bei Sarkoidose werden das ACE und der sIL2-R vorgeschlagen [73, 74]. ACE ist ein saures Glykoprotein, das hauptsächlich von aktivierten Alveolarmakrophagen produziert wird und mit der Anzahl der Granulome und den radiologischen Stadien II und III der Lungensarkoidose korreliert. Erhöhte ACE-Werte wurden auch bei verschiedenen anderen granulomatösen entzündlichen Erkrankungen wie Tuberkulose, Berylliose, Histoplasmose, Morbus Gaucher und vielen anderen festgestellt, und die Sensitivität von ACE für die Diagnose von Sarkoidose ist relativ gering [74]. Das sIL2-R ist die zirkulierende Form des membrangebundenen IL2-R. Bei Aktivierung regulieren T-Helfer 1 (Th1)-Zellen die Expression von IL2-R auf der Zelloberfläche und können sIL2-R in den Blutkreislauf abgeben. Erhöhte sIL2-R-Spiegel gelten daher als Marker für die Aktivierung von Th1-Zellen bei der Bildung und Aufrechterhaltung von Granulomen. Das Serum-sIL2-R scheint mit der aktiven Inflammation zu korrelieren und kann möglicherweise das Fortschreiten und den Rückfall nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie vorhersagen. Leider sind erhöhte sIL2-R-Werte nicht spezifisch für Sarkoidose, da sie auch bei anderen granulomatösen Erkrankungen, hämatologischen Malignomen und verschiedenen Autoimmunerkrankungen gefunden werden [74]. Erhöhte sIL2-R-Konzentrationen wurden auch bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie festgestellt, und es wurde vermutet, dass sie die Aktivierung von T-Lymphozyten bei schwereren Erkrankungen widerspiegeln [75]. In unserer Arbeit war sIL2-R auch bei

25% der Patienten mit anderen inflammatorischen kardialen Erkrankungen, z.B. Myokarditis erhöht, während ACE in keinen Fall erhöht war.

5.4 Bedeutung von sIL2-R und ACE für die Behandlung von Herzrhythmusstörungen

In einem umfassenden Biomarker-Ansatz zeigten sich bei nicht isolierter kardialer Sarkoidose, die durch Sarkoidbeteiligung in anderen Organen gekennzeichnet ist, deutlich höhere ACE- und sIL2-R-Spiegel im Vergleich zur isolierten kardialen Sarkoidose [64]. Unter den untersuchten Biomarkern erwies sich kardiales Troponin I als Prädiktor für tödliche Arrhythmien bei Sarkoidosepatienten, während ACE, sIL2-R und BNP keine signifikante Vorhersagekraft zeigten [64]. In einer kürzlich durchgeführten Studie mit 83 Patienten mit kardialer Sarkoidose konnte Kobayashi et al. zeigen, dass erhöhte sIL2-R-Werte unabhängig voneinander mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse assoziiert waren [76]. In unserer eigenen Studie waren die ACE- und sIL2-R-Spiegel bei nicht-isolierter Sarkoidose höher als bei isolierter kardialer Sarkoidose, wobei jedoch nur die Unterschiede bei ACE statistisch signifikant waren. Das wichtigste Ergebnis unserer Studie war, dass sIL2-R im akuten Entzündungsstadium der kardialen Sarkoidose im Vergleich zum chronisch-fibrotischen Stadium signifikant erhöht war, während ACE keinen signifikanten Unterschied zeigte. Diese Ergebnisse legen nahe, dass sIL2-R im Serum für die Diagnose einer aktiven Entzündung bei bekannter kardialer Sarkoidose bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien eine bessere diagnostische Aussagekraft als ACE hat. Darüber hinaus sind die ACE-Serumspiegel bei Patienten mit kardialer Sarkoidose, die ACE-Hemmer oder Angiotensin-1-Rezeptorblocker erhalten, nicht aussagekräftig. Obwohl erhöhte sIL2-R-Spiegel keine definitive Diagnose für kardiale Sarkoidose darstellen, deuten sie auf eine aktive Entzündung oder ein Wiederauftreten der Entzündung bei Patienten hin, bei denen mittels Biopsie eine kardiale Sarkoidose nachgewiesen wurde. In solchen Fällen kann eine Einleitung oder Intensivierung einer immunsuppressiven Therapie erforderlich sein.

5.5 Bewertung der aktiven Entzündung bei kardialer Sarkoidose

Wiederkehrende ventrikuläre Tachyarrhythmien können ein Hinweis auf aktive Inflammation bei Patienten mit Myokarditis und kardialer Sarkoidose sein. Allerdings können ventrikuläre Tachyarrhythmien auch aufgrund von Narben und Fibrose im

chronisch-fibrotischen Stadium entzündlicher Herzerkrankungen auftreten [1, 26, 77]. Die moderne kardiale Bildgebung mit T2-gewichteter MRT und kardialer FDG-PET hat sich als Standardverfahren zur Diagnose einer aktiven Entzündung bei kardialer Sarkoidose etabliert. Es gibt jedoch Einschränkungen bei der Anwendung der MRT auch bei Patienten mit MRT-kompatiblen Herzschrittmachern und Defibrillatoren, da Artefakte durch die Generatoren und Schrittmacherelektroden die Bildqualität und diagnostische Sensitivität beeinträchtigen können [27]. Die FDG-PET, die ein Glukoseanalogon verwendet, kann entzündliche Läsionen identifizieren, bei denen aktivierte proinflammatorische Makrophagen eine erhöhte Stoffwechselrate und Glukoseverwertung aufweisen. Ein fokales oder fokal-diffuses FDG-Aufnahmemuster in der kardialen PET deutet auf eine aktive Erkrankung bei kardialer Sarkoidose hin. Die Durchführung einer FDG-PET kann jedoch durch Faktoren wie inadäquate Vorbereitung des Patienten, Verfügbarkeit und lokale Expertise eingeschränkt sein [27]. Die Bestimmung von sIL2-R kann als zusätzlicher diagnostischer Baustein im Hinblick auf eine aktive Entzündung bei kardialer Sarkoidose dienen, insbesondere wenn eine T2-gewichtete MRT oder kardiale FDG-PET nicht durchgeführt werden können oder nicht verfügbar sind.

5.6 Limitationen

Das retrospektive Design dieser Studie stellt eine Einschränkung dar. Der Anteil der Patienten mit kardialer Sarkoidose, die ventrikuläre Arrhythmien aufwiesen, war höher als in einer nicht ausgewählten Kohorte von Patienten mit kardialer Sarkoidose, da die Mehrheit der Patienten mit kardialer Sarkoidose zur Behandlung ventrikulärer Arrhythmien in unsere Einrichtung überwiesen wurde. Aufgrund der Nichtverfügbarkeit der kardialen FDG-PET-Methode in unserer Einrichtung wurde sie nur bei 2 Patienten extern durchgeführt. Andere Biomarker wie kardiales Troponin I, BNP oder Neopterin wurden nur bei einzelnen Patienten untersucht und nicht systematisch analysiert. Die Relevanz der Biomarker sIL2-R und ACE wurde hauptsächlich bei Patienten mit kardialer Sarkoidose und ventrikulären Arrhythmien untersucht, und die Ergebnisse könnten bei Patienten mit kardialer Sarkoidose, die einen AV-Block oder eine Herzinsuffizienz als primäre kardiale Symptome aufweisen, unterschiedlich ausfallen. Bei 4 Patienten mit Myokardödem in der T2-gewichteten cMRT wurden während der Analyse der Serumbiomarker Kortikosteroide verabreicht, und die Werte von sIL2-R und ACE könnten bei diesen Patienten mit aktiver

Entzündung ohne immunsuppressive Therapie höher gewesen sein. Bei 5 Patienten mit kardialer Sarkoidose, die ACE-Hemmer oder Angiotensin-1-Rezeptorblocker erhielten, lagen die ACE-Spiegel unterhalb des Normalbereichs oder waren nicht messbar und wurden nicht in die Analyse einbezogen. Die Bewertung der absoluten ACE-Werte im Serum gestaltet sich schwierig aufgrund der Existenz von drei verschiedenen ACE-Genotypen, die zu unterschiedlichen Serumspiegeln führen können. - z.B. DD-Polymorphismus etwa 25% höhere ACE-Werte [78]. – Um die Vergleichbarkeit der erhobenen ACE-Werte zu verbessern, führen einige Zentren gezielt Polymorphismus-Bestimmungen durch [11].

5.7 Schlussfolgerungen

Bei Patienten mit nachgewiesener kardialer Sarkoidose, die ventrikuläre Arrhythmien aufweisen, ist der Serum-Biomarker sIL2-R dem Serum-ACE überlegen, wenn es darum geht, eine aktive Entzündung oder einen Rückfall der Entzündung nachzuweisen. Die Bestimmung des sIL2-R-Spiegels im Serum sollte daher bei Patienten mit kardialer Sarkoidose in Betracht gezogen werden und kann dazu beitragen, die Immunsuppression bei der Behandlung von ventrikulären Arrhythmien einzuleiten oder zu intensivieren.

6. Zusammenfassung:

Die Sarkoidose ist eine entzündliche, granulomatöse Systemerkrankung unklarer Ursache, die hauptsächlich die Lunge und die Lymphknoten betrifft. In etwa 10% der Fälle tritt auch eine erkennbare Beteiligung des Herzens auf [25]. Klinisch äußert sich die kardiale Sarkoidose typischerweise als dilatative Kardiomyopathie, als AV-Blockierung oder durch ventrikuläre Herzrhythmusstörungen. In der Behandlung der akuten entzündlichen Stadien der kardialen Sarkoidose steht die immunsuppressive Therapie im Vordergrund. In den späteren chronisch-fibrotischen Stadien kann eine Katheterablation in Verbindung mit Amiodaron als Behandlungsoption in Betracht gezogen werden.

Die cMRT mit T2-gewichteten Sequenzen und Delayed Enhancement ist neben dem klinischen Verlauf die wichtigste Methode zur Untersuchung der akut entzündlichen und späteren chronisch fibrotischen Stadien der kardialen Sarkoidose. Bei Patienten mit lebensbedrohlichen ventrikulären Tachyarrhythmien aufgrund von kardialer Sarkoidose wird zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes ein ICD eingesetzt. Da das cMRT bei ICD-Patienten nur begrenzt durchgeführt werden kann, werden zur Bestimmung des Krankheitsstadiums im Verlauf nuklearmedizinische Untersuchungen (z.B. PET) sowie die Messung der Serum-Biomarker ACE und sIL2-R verwendet. Es gibt bisher nur wenige Daten zum diagnostischen Nutzen von ACE und s-IL2-R in Bezug auf den Verlauf bei kardialer Sarkoidose [25].

Das Ziel der vorliegenden Dissertation bestand darin, den Wert der Biomarker ACE und sIL2-R in der Verlaufsbeobachtung von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien aufgrund kardialer Sarkoidose zu untersuchen. In der Abteilung für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin des Helios Klinikums München West werden derzeit 29 Patienten mit gesicherter kardialer Sarkoidose nachbeobachtet. Alle Patienten haben mindestens eine cMRT oder FDG-PET Untersuchung erhalten. Bei den meisten Sarkoidose-Patienten mit symptomatischen ventrikulären Arrhythmien wurde zur prognostischen Bewertung und gegebenenfalls zur Therapie der ventrikulären Arrhythmien eine elektrophysiologische Untersuchung, teilweise mit Katheterablation, durchgeführt. Das wissenschaftliche Vorhaben besteht darin, den Wert von Serum-Biomarkern zur Bestimmung des akut entzündlichen oder chronisch fibrotischen Stadiums bei den 21 Patienten mit ventrikulären Herzrhythmusstörungen auf dem

Zusammenfassung:

Boden einer kardialen Sarkoidose retrospektiv und prospektiv zu untersuchen. Dies soll dazu beitragen, bei Patienten mit kardialer Sarkoidose und symptomatischen ventrikulärer Arrhythmien besser entscheiden zu können, ob eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie oder eine spezifische Rhythmustherapie, gegebenenfalls eine Katheterablation indiziert ist.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass sIL2-R dem ACE in der Erkennung einer akuten Inflammation bei Patienten mit kardialer Sarkoidose und ventrikulären Arrhythmien überlegen ist. Serum sIL2-R ist aber nicht spezifisch für Sarkoidose, sondern kann auch bei anderen inflammatorischen kardialen Erkrankungen erhöht sein. Serum ACE ist eher spezifisch für die Sarkoidose, kann der bei isolierter kardialer Sarkoidose normal bleiben, da es in Alveolarmakrophagen gebildet wird. Serum sIL2-R eignet sich zur Verlaufsbeobachtung im Rahmen einer kardialen Sarkoidose, vor allem bei Änderung oder Absetzen der Immunsuppression.

7. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1. A hypothetical model of the immunopathogenesis of sarcoidosis. (M. G. Trivieri, et.al.,2020).....	2
Abbildung 2. Patienten mit der Diagnose kardialer Sarkoidose	11
Abbildung 3. Aktiv inflammatorisches und chronisch fibrotisches Stadium der kardialen Sarkoidose im cMRT	13
Abbildung 4. sIL2-R und ACE im aktiven und chronischen Stadium kardialer Sarkoidose.....	19
Abbildung 5. Effekt einer immunsupprimierten Therapie auf die Serum Biomarker bei kardialer Sarkoidose, beispielhaft dargestellt an einem männlichen Patienten mit kardialer Sarkoidose über 8 Jahre. Initial stellte sich der Patient mit einer monomorphe VT vor. Nach initialen Immunsuppression mit Corticosteroiden kam es zu einer Stabilisierung, aber nach Ausschleichen der Immunsuppression zu einem elektrischen Sturm mit 4 VT Morphologien. Erst nach erneuter Immunsuppression kam es zur Stabilisierung mit Sinusrhythmus.	22
Abbildung 6. Effekt einer immunsuppressiven Therapie auf die Serum Biomarker bei kardialer Sarkoidose, beispielhaft dargestellt an einer weiblichen Patientin mit kardialer Sarkoidose über 4 Jahre. Initial stellte sich der Patient mit einer AV-Block I° mit LSB mit intermittierenden AV-Block III° vor. Nach initialen Immunsuppression mit Corticosteroiden kam es zu einer Stabilisierung, aber nach Ausschleichen der Immunsuppression zu einem elektrischen Sturm mit anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmien.....	23
Abbildung 7. sIL2-R bei isolierter und nicht-isolierter kardialen Sarkoidose	25
Abbildung 8. ACE bei isolierter und nicht-isolierter kardialen Sarkoidose	25
Abbildung 9. Nachbeobachtung von 21 Patienten mit kardialer Sarkoidose und ventrikulären Herzrhythmusstörungen.....	27

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Klinische Manifestationen bei kardialer Sarkoidose und ihre Prävalenz[1, 3, 4, 13, 29-31, 36-38]	4
---	---

9. Literaturverzeichnis

1. Skowasch, D., et al., *Diagnostik und Therapie der kardialen Sarkoidose*. Pneumologie, 2020. **74**(01): p. 24-34.
2. Pabst, S., I. Tuleta, and C. Grohé, *Kardiale Sarkoidose*. Der Kardiologe, 2008. **2**(4): p. 299-311.
3. Smedema, J.P., et al., *Cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis assessed at two university medical centers in the Netherlands*. Chest, 2005. **128**(1): p. 30-5.
4. Schupp, J.C., et al., *Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis*. European Respiratory Journal, 2018. **51**(1): p. 1700991.
5. Isobe, M. and D. Tezuka, *Isolated cardiac sarcoidosis: clinical characteristics, diagnosis and treatment*. Int J Cardiol, 2015. **182**: p. 132-40.
6. Kandolin, R., et al., *Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis*. J Intern Med, 2011. **270**(5): p. 461-8.
7. Naruse, T.K., et al., *HLA-DQB1*0601 is primarily associated with the susceptibility to cardiac sarcoidosis*. Tissue Antigens, 2000. **56**(1): p. 52-7.
8. Takashige, N., et al., *Genetic polymorphisms at the tumour necrosis factor loci (TNFA and TNFB) in cardiac sarcoidosis*. Tissue Antigens, 1999. **54**(2): p. 191-3.
9. McGrath, D.S., et al., *Sarcoidosis: genes and microbes--soil or seed?* Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2001. **18**(2): p. 149-64.
10. Iannuzzi, M.C. and J.R. Fontana, *Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics*. Jama, 2011. **305**(4): p. 391-9.
11. Pabst, S., D. Skowasch, and C. Grohé, *Sarkoidose*. Pneumologie, 2012. **66**(02): p. 96-110.
12. Pietinalho, A., et al., *The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study*. Sarcoidosis, 1995. **12**(1): p. 61-7.
13. Rybicki, B.A., et al., *Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization*. Am J Epidemiol, 1997. **145**(3): p. 234-41.
14. Baughman, R.P., et al., *Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(10 Pt 1): p. 1885-9.
15. Gottlieb, J.E., et al., *Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy*. Chest, 1997. **111**(3): p. 623-31.
16. Baughman, R.P., R. Shipley, and C.E. Eisentrout, *Predictive value of gallium scan, angiotensin-converting enzyme level, and bronchoalveolar lavage in two-year follow-up of pulmonary sarcoidosis*. Lung, 1987. **165**(6): p. 371-7.
17. Nagai, S. and T. Izumi, *Bronchoalveolar lavage. Still useful in diagnosing sarcoidosis?* Clin Chest Med, 1997. **18**(4): p. 787-97.

18. Costabel, U., et al., *Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL)*.
19. Trivieri, M.G., et al., *Challenges in cardiac and pulmonary sarcoidosis: JACC state-of-the-art review*. Journal of the American College of Cardiology, 2020. **76**(16): p. 1878-1901.
20. Chatzantonis, G., C. Meier, and A. Yilmaz, *Diagnostik und Therapie der kardialen Sarkoidose*. Kardiologie up2date, 2020. **16**: p. 111-126.
21. Hillerdal, G., et al., *Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study*. Am Rev Respir Dis, 1984. **130**(1): p. 29-32.
22. Lynch, J.P., 3rd, E.A. Kazerooni, and S.E. Gay, *Pulmonary sarcoidosis*. Clin Chest Med, 1997. **18**(4): p. 755-85.
23. Reich, J.M. and R.E. Johnson, *Course and prognosis of sarcoidosis in a nonreferral setting. Analysis of 86 patients observed for 10 years*. Am J Med, 1985. **78**(1): p. 61-7.
24. Reich, J.M., *Mortality of Intrathoracic Sarcoidosis in Referral vs Population-Based Settings: Influence of Stage, Ethnicity, and Corticosteroid Therapy*. Chest, 2002. **121**(1): p. 32-39.
25. Birnie, D.H., et al., *Cardiac Sarcoidosis*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(4): p. 411-21.
26. Birnie, D.H., et al., *Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management*. European heart journal, 2017. **38**(35): p. 2663-2670.
27. Ribeiro Neto, M.L., et al., *Update in Cardiac Sarcoidosis*. Ann Am Thorac Soc, 2019. **16**(11): p. 1341-1350.
28. Okada, D.R., et al., *Ventricular arrhythmias in cardiac sarcoidosis*. Circulation, 2018. **138**(12): p. 1253-1264.
29. Youssef, G., et al., *Cardiac sarcoidosis: applications of imaging in diagnosis and directing treatment*. Heart, 2011. **97**(24): p. 2078-87.
30. Valeyre, D., et al., *Sarcoidosis*. Lancet, 2014. **383**(9923): p. 1155-67.
31. Guo, X., et al., *Trends in hospitalizations for cardiac Sarcoidosis in the United States, 2005–2011*. Circulation Journal, 2017. **81**(11): p. 1739-1741.
32. Yazaki, Y., et al., *Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone*. Am J Cardiol, 2001. **88**(9): p. 1006-10.
33. Shigemitsu, H., S. Nagai, and O.P. Sharma, *Pulmonary hypertension and granulomatous vasculitis in sarcoidosis*. Curr Opin Pulm Med, 2007. **13**(5): p. 434-8.
34. Nery, P.B., et al., *Prevalence of cardiac sarcoidosis in patients presenting with monomorphic ventricular tachycardia*. Pacing Clin Electrophysiol, 2014. **37**(3): p. 364-74.
35. Tung, R., et al., *Incidence of abnormal positron emission tomography in patients with unexplained cardiomyopathy and ventricular arrhythmias: the potential role of occult inflammation in arrhythmogenesis*. Heart Rhythm, 2015. **12**(12): p. 2488-2498.

36. Jamilloux, Y., et al., *Sarcoidosis-related mortality in France: a multiple-cause-of-death analysis*. European Respiratory Journal, 2016. **48**(6): p. 1700-1709.
37. Arkema, E.V., et al., *Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden*. Eur Respir J, 2016. **48**(6): p. 1690-1699.
38. Vita, T., et al., *Complementary Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Assessment of Cardiac Sarcoidosis*. Circ Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(1): p. e007030.
39. Yilmaz, A. and C. Meier, *Kardiale Beteiligung bei Sarkoidose*, in *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen GefäÙe*, N. Marx and E. Erdmann, Editors. 2022, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1-14.
40. Soejima, K. and H. Yada, *The work-up and management of patients with apparent or subclinical cardiac sarcoidosis: with emphasis on the associated heart rhythm abnormalities*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009. **20**(5): p. 578-83.
41. Schuller, J.L., et al., *Electrocardiographic characteristics in patients with pulmonary sarcoidosis indicating cardiac involvement*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011. **22**(11): p. 1243-8.
42. Das, M.K., et al., *Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease*. Circulation, 2006. **113**(21): p. 2495-501.
43. Sharma, A., et al., *Diagnosis of cardiac sarcoidosis: an era of paradigm shift*. Ann Nucl Med, 2020. **34**(2): p. 87-93.
44. Smith, G., et al., *Advances in the genetics of sarcoidosis*. Clin Genet, 2008. **73**(5): p. 401-12.
45. Müller-Quernheim, J., et al., *Correlation of clinical and immunologic parameters of the inflammatory activity of pulmonary sarcoidosis*. Am Rev Respir Dis, 1991. **144**(6): p. 1322-9.
46. DeRemee, R.A. and M.S. Rohrbach, *Serum angiotensin-converting enzyme activity in evaluating the clinical course of sarcoidosis*. Ann Intern Med, 1980. **92**(3): p. 361-5.
47. Loddenkemper, R., et al., *Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis--results of a cooperative study in former West Germany and Switzerland. WATL Study Group. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten*. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG, 1998. **15**(2): p. 178-182.
48. Lieberman, J., et al., *Serum angiotensin-converting enzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis*. Am Rev Respir Dis, 1979. **120**(2): p. 329-35.
49. Date, T., et al., *Elevated plasma brain natriuretic peptide level in cardiac sarcoidosis patients with preserved ejection fraction*. Cardiology, 2007. **107**(4): p. 277-80.
50. Yasutake, H., et al., *Detection of cardiac sarcoidosis using cardiac markers and myocardial integrated backscatter*. Int J Cardiol, 2005. **102**(2): p. 259-68.

51. Kandolin, R., et al., *Usefulness of Cardiac Troponins as Markers of Early Treatment Response in Cardiac Sarcoidosis*. Am J Cardiol, 2015. **116**(6): p. 960-4.
52. Murtagh, G., et al., *Improved detection of myocardial damage in sarcoidosis using longitudinal strain in patients with preserved left ventricular ejection fraction*. Echocardiography, 2016. **33**(9): p. 1344-52.
53. Hulten, E., et al., *Presence of Late Gadolinium Enhancement by Cardiac Magnetic Resonance Among Patients With Suspected Cardiac Sarcoidosis Is Associated With Adverse Cardiovascular Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Circ Cardiovasc Imaging, 2016. **9**(9): p. e005001.
54. Kandolin, R., J. Lehtonen, and M. Kupari, *Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2011. **4**(3): p. 303-9.
55. Koiwa, H., et al., *Images in cardiovascular medicine: Imaging of cardiac sarcoid lesions using fasting cardiac 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: an autopsy case*. Circulation, 2010. **122**(5): p. 535-6.
56. Youssef, G., et al., *The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience*. J Nucl Med, 2012. **53**(2): p. 241-8.
57. Bennett, M.K., et al., *Evaluation of the role of endomyocardial biopsy in 851 patients with unexplained heart failure from 2000-2009*. Circ Heart Fail, 2013. **6**(4): p. 676-84.
58. Cooper, L., et al., *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(19): p. 1914-1931.
59. Ardehali, H., et al., *A positive endomyocardial biopsy result for sarcoid is associated with poor prognosis in patients with initially unexplained cardiomyopathy*. Am Heart J, 2005. **150**(3): p. 459-63.
60. *Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(2): p. 736-55.
61. Grutters, J.C. and J.M. van den Bosch, *Corticosteroid treatment in sarcoidosis*. Eur Respir J, 2006. **28**(3): p. 627-36.
62. Baughman, R.P. and J.C. Grutters, *New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches*. Lancet Respir Med, 2015. **3**(10): p. 813-22.
63. Handa, T., et al., *Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis*. Chest, 2006. **129**(5): p. 1246-52.
64. Kiko, T., et al., *A Multiple Biomarker Approach in Patients with Cardiac Sarcoidosis*. Int Heart J, 2018. **59**(5): p. 996-1001.

65. Sosa, E., et al., *A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory*. J Cardiovasc Electrophysiol, 1996. **7**(6): p. 531-6.
66. Aliot, E.M., et al., *EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA)*. Europace, 2009. **11**(6): p. 771-817.
67. Reithmann, C., et al., *Role of serum soluble interleukin 2-receptor in the evaluation of myocardial inflammation in patients with cardiac sarcoidosis and ventricular arrhythmias*. J Interv Card Electrophysiol, 2022. **65**(2): p. 353-355.
68. Birnie, D.H., et al., *HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis*. Heart Rhythm, 2014. **11**(7): p. 1305-23.
69. Schuller, J.L., et al., *Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with cardiac sarcoidosis*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012. **23**(9): p. 925-9.
70. Kron, J., et al., *Efficacy and safety of implantable cardiac defibrillators for treatment of ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis*. Europace, 2013. **15**(3): p. 347-54.
71. Muser, D., et al., *Long-Term Outcomes of Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Cardiac Sarcoidosis*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2016. **9**(8).
72. Kumar, S., et al., *Ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: characterization of ventricular substrate and outcomes of catheter ablation*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015. **8**(1): p. 87-93.
73. Vorselaars, A.D., et al., *ACE and sIL-2R correlate with lung function improvement in sarcoidosis during methotrexate therapy*. Respir Med, 2015. **109**(2): p. 279-85.
74. Kraaijvanger, R., et al., *Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Sarcoidosis: Current Use and Future Prospects*. Front Immunol, 2020. **11**: p. 1443.
75. Limas, C.J., I.F. Goldenberg, and C. Limas, *Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with dilated cardiomyopathy. Correlation with disease severity and cardiac autoantibodies*. Circulation, 1995. **91**(3): p. 631-4.
76. Kobayashi, Y., et al., *Association of high serum soluble interleukin 2 receptor levels with risk of adverse events in cardiac sarcoidosis*. ESC Heart Fail, 2021. **8**(6): p. 5282-5292.
77. Peretto, G., et al., *Inflammation as a Predictor of Recurrent Ventricular Tachycardia After Ablation in Patients With Myocarditis*. J Am Coll Cardiol, 2020. **76**(14): p. 1644-1656.
78. Biller, H., et al., *Genotype-corrected reference values for serum angiotensin-converting enzyme*. Eur Respir J, 2006. **28**(6): p. 1085-90.

10. Danksagung

Von der ersten Seite bis zum fertigen Schreiben waren viele Personen beteiligt, denen ich meinen herzlichen Dank aussprechen möchte.

Zunächst gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Christopher Reithmann, für die Bereitstellung des Themas sowie für seine hervorragende Betreuung und großartige Unterstützung. Seine Bereitschaft zu helfen, seine Ermutigung und seine Geduld waren für mich von unschätzbarem Wert.

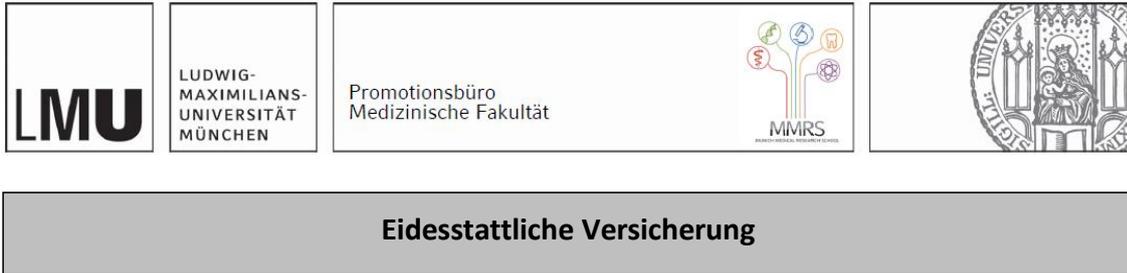
Des Weiteren möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Michael Näbauer und Prof. Dr. med. Jürgen Behr für die Möglichkeit und die wertvollen Ratschläge bedanken.

Ein besonderer Dank geht an das MED I Team im Helios Klinikum München West für ihre große Unterstützung und Motivation.

Auch meinen Freundinnen möchte ich danken, die durch Korrekturlesen, Problemlösungen und motivierende Worte zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben. Vielen Dank an Bernie, Ola, Sophie und Thes.

Abschließend möchte ich meiner Familie, besonders meinem Mann, meinen tiefen Dank aussprechen. Ohne ihre liebevolle Unterstützung wäre die Fertigstellung meiner Dissertation nicht möglich gewesen. Ich danke Ihnen von Herzen!

11. Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Min, Suhui

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Stellenwert von Serum-Biomarkern

in der Therapie ventrikulärer Arrhythmien bei kardialer Sarkoidose

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 22.07.2024

Suhui Min

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

12. Publikationsliste

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in folgender Fachzeitschrift als Originalarbeiten veröffentlicht:

Reithmann, C., **Min, S.**, Kling, T. *et al.* Role of serum soluble interleukin 2-receptor in the evaluation of myocardial inflammation in patients with cardiac sarcoidosis and ventricular arrhythmias. *J Interv Card Electrophysiol* **65**, 353–355 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10840-022-01271-4>