Aus der Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie und Pneumologie

der Medizinischen Fakultät der Charité

der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

Hämodynamische Effekte einer Immunadsorption mit nachfolgender Immunglobulin-G-Substitution bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie – Ergebnisse einer prospektiven und randomisierten Studie

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité der

Humboldt-Universität zu Berlin

von

Marcus Dörr

aus Wiesbaden

Dekan: Prof. Dr. med. J. W. Dudenhausen

Gutachter:
1. Prof. Dr. med. S. Felix
2. Prof. Dr. med. habil. C. Pfeiffer
3. Prof. Dr. med. K. Stangl

Eingereicht: 28.03.2001

Datum der Promotion: 14.01.2002

1 EINLEITUNG 6

1.1 Kardiomyopathien – Definition und Einteilung 6

1.2 Die dilatative Kardiomyopathie 7
1.2.1 Definition und Klassifikation 7
1.2.2 Epidemiologie 7
1.2.3 Pathophysiologie 8
1.2.3.1 Pathologie und Histologie 8
1.2.3.2 Hypothesen zur Ätiologie 8
1.2.3.2.1 Familiäre und genetische Faktoren 8
1.2.3.2.2 Inflammatorische Hypothese 9
1.2.3.2.3 Immunologische Hypothese 9
1.2.3.3 Hämodynamik des gesunden und des insuffizienten Herzens 12
1.2.3.4 Kompensationsmechanismen 14
1.2.4 Verlauf und Prognose 16
1.2.5 Therapie 17
1.2.5.1 Allgemeine Therapieformen 17
1.2.5.1.1 Allgemeinmaßnahmen 17
1.2.5.1.2 Pharmakotherapie 17
1.2.5.1.2.1 Neuere pharmakologische Therapien 20
1.2.5.1.2.2 Weitere Aspekte in der Therapie 21
1.2.5.1.3 Andere therapeutische Verfahren 21
1.2.5.2 Kausalspezifische Therapieansätze 22
1.2.5.2.1 Immunsuppression 22
1.2.5.2.2 Immunmodulation 22

2 AUFGABENSTELLUNG 24

2.1 Allgemeines 24

2.2 Ziel der Studie 24

3 METHODIK 26

3.1 Extrakorporale Therapieformen – Allgemeines 26
3.1.1 Immunadsorptionsbehandlung 26
3.1.2 Ig-TheraSorb® - Prinzip 28
3.1.2.1 Behandlungsablauf 29

3.2 Patientengut 31
3.2.1 Einschlusskriterien 31
3.2.2 Ausschlusskriterien 31
3.2.3 Begleitende Medikation 32

3.3 Studienaufbau 33
3.3.1 Studiendesign 33
3.3.2 Studienablauf 33

3.4 Parameter 35
3.4.1 Hämodynamik 35
3.4.2 Echokardiographie 38
3.4.3 Laborparameter 39
3.4.4 Histologische Untersuchungen 40
3.4.5 Statistik 40

4 ERGEBNISSE 42

4.1 Allgemeines (Baseline) 42

4.2 Hämodynamik 45

4.3 Echokardiographie 55

4.4 Immunglobuline 59

4.5 Rheologie 60

4.6 Immunologische Parameter 62

4.7 Klinischer Verlauf und Beschwerdesymptomatik 62

4.8 Weitere Laborparameter 64

4.9 Studienende 64

5 DISKUSSION 65

5.1 Ergebnisdiskussion 65

5.2 Wirkungsmechanismen - Hypothesen 70

5.3 Indikationen bei dilatativer Kardiomyopathie 81

5.4 Limitationen der Studie – Zielsetzung für Folgestudien 81

6 ZUSAMMENFASSUNG 85

7 LITERATURVERZEICHNIS 87

8 ANHANG 103

8.1 Tabellen 103

8.2 Abbildungsverzeichnis 104

8.3 Tabellenverzeichnis 105

8.4 Abkürzungsverzeichnis 106

8.5 Danksagung 107

8.6 Eidesstattliche Erklärung 108

8.7 Lebenslauf 109

1 Einleitung

1.1 Kardiomyopathien – Definition und Einteilung

Kardiomyopathien werden nach der Klassifikation der WHO/ISFC als Herzmuskelerkrankungen mit objektivierbaren Funktionseinschränkungen definiert [1] und unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Pathophysiologie oder Ätiologie eingeteilt. Der Kardiomyopathiebegriff beschränkt sich nicht mehr ausschließlich auf Herzmuskelerkrankungen unklarer Ätiologie, sondern auch auf verschiedene sekundäre Formen [2].
Die Klassifikation der Kardiomyopathien umfasst folgende fünf Gruppen [1]:

- ***Dilatative Kardiomyopathie*** (DKMP)***:*** Charakterisiert durch eine Erweiterung und verminderte Kontraktionskraft der linkes Ventrikels oder beider Herzkammern. Ätiologisch lassen sich unter anderem idiopathische, familiär-heriditäre, postvirale/autoimmune und alkoholisch-toxische Formen unterscheiden.
- ***Hypertrophische Kardiomyopathie:*** Sie wird durch eine linksventrikuläre Hypertrophie unter Bevorzugung des Kammerseptums, typischerweise ohne Erweiterung der Kammern definiert. Man unterscheidet die Form mit (HOCM) von der ohne Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn (HCM). Über 50 % der Fälle sind vom familiären Typ mit autosomal-dominantem Erbgang [3].
- ***Restriktive Kardiomyopathie:*** Typisch sind eine verringerte diastolische Dehnbarkeit und ein vermindertes diastolisches Volumen eines oder beider Ventrikel, bei normaler systolischer Funktion und Ventrikelgröße. Sie wird in Europa vorwiegend als Endokarditis fibroblastica Löffler und in Afrika als (tropische) Endomyokardfibrose gefunden. Es gibt auch sekundäre Formen, die unter diesem klinischen Bild verlaufen (zum Beispiel Amyloidosen, Glykogenosen, Hämochromatosen).
- ***Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie:*** Sie ist gekennzeichnet durch eine zunächst regionale, später globale Abnahme der rechtsventrikulären Wanddicke durch progressive Einlagerungen von Binde- und Fettgewebe unklarer Ätiologie. Sehr Selten ist der linke Ventrikel mitbetroffen. Klinisch imponieren verschiedene Formen von Herzrhythmusstörungen, sowie Dysfunktionen.
- ***Nichtklassifizierbare Kardiomyopathien:*** In dieser Gruppe werden Fälle zusammengefasst, die weder einer der vier genannten Gruppen, noch den spezifischen Kardiomyopathien zugerechnet werden können. Sie beinhaltet zum Beispiel die

Fibroelastose, systolische Dysfunktionen ohne größere Kammerdilatation oder Herzmuskelerkrankungen, die mit mitochondrialen Störungen einhergehen.

Von den genannten Formen sind die ***spezifischen Kardiomyopathien*** mit bekannter Ätiologie abzugrenzen, die unmittelbar ischämischer, valvulärer, hypertensiver, metabolischer/toxischer oder entzündlicher Genese (inflammatorische Kardiomyopathie) sind.

1.2 Die dilatative Kardiomyopathie

1.2.1 Definition und Klassifikation

Unter dem Begriff „Dilatative Kardiomyopathie“ – früher wegen der Stauungsinsuffizienz als „kongestive Kardiomyopathie“ bezeichnet – wird eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Myokards zusammengefasst, denen eine Erweiterung des linken oder beider Ventrikel sowie eine Einschränkung der systolischen Pumpfunktion gemeinsam ist [1]. Im Verlauf kommt es in der Regel auch zu Beeinträchtigungen der diastolischen Funktionen.

Neben der ätiologisch unklaren, der idiopathischen Form, imponieren auch die meisten der spezifischen Kardiomyopathien klinisch als dilatative Kardiomyopathie. Vermutlich handelt es sich auch bei der idiopathischen Variante der Erkrankung nicht um ein einheitliches Krankheitsbild, sondern um den Endzustand verschiedener Herzmuskelerkrankungen unterschiedlicher Ätiologien.

1.2.2 Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von 6 pro 100.000 Einwohner und einer Prävalenz von 36 pro 100.000 Einwohner [4] ist sie die häufigste Herzmuskelerkrankung und stellt neben der koronaren Herzerkrankung die häufigste Indikation für eine Herztransplantation dar. Männer sind mit einem Verhältnis von etwa 2 : 1 bevorzugt betroffen. Ebenso haben afroamerikanische Rassen ein 2,5-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko [4]. In 10 – 20 % der Fälle findet sich eine familiäre Häufung [5], so dass von einer genetischen Disposition ausgegangen werden kann.

1.2.3 Pathophysiologie

1.2.3.1 Pathologie und Histologie

Neben der hochgradigen Erweiterung der Herzkammer(n) im Sinne eines *Cor bovinum,* kommt es häufig zu Beeinträchtigungen der Mitral- oder Trikuspidalsegelfunktion durch fibröse Wandverdickungen und Erweiterungen des Anulus fibrosus. Intrakvitäre Thrombenbildungen sind nicht selten [6].

Pathohistologisch findet sich ein Nebeneinander atrophischer und reaktiv-hypertrophischer Kardiomyozyten mit unspezifischen degenerativen Veränderungen. Es kommt zu einer interstitiellen Fibrose [6]. Makroskopisch imponieren meist fleckförmige Fibrosierungen des Myo- und Endokards. Gelegentlich können auch bei idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie kleinere Lymphozytenansammlungen - von nicht mehr als 5 Lymphozyten pro Gesichtsfeld - gefunden werden [4, 7].

Eine Differenzierung einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie von anderen Formen alleine anhand histologischer oder morphologischer Kriterien ist schwierig.

1.2.3.2 Hypothesen zur Ätiologie

Man vermutet, dass genetische, virologische, immunologische und metabolische Faktoren eine Rolle spielen könnten. Möglicherweise liegt der Ätiopathogenese der DKMP tatsächlich ein Mischbild der im folgenden dargestellten Hypothesen zugrunde.

1.2.3.2.1 Familiäre und genetische Faktoren

Eine positive Familienanamnese kann je nach Literaturquelle in 5 – 20 % erhoben werden [5, 8]. Bisher sind vier Erbgänge bekannt:

- Die Mehrzahl der Fälle wird offenbar ***autosomal-dominant*** vererbt. Bisher konnten sechs mit der DKMP assoziierte Genloci identifiziert werden [9].
- Relativ selten sind ***X-chromosomal-rezessive*** Formen, die mit einer Mutation im Dystrophingen einhergehen.

- Sehr selten liegt ein ***autosomal-rezessiver*** Erbgang zugrunde. Diese Formen sind häufig mit myokardialen Stoffwechselstörungen, zum Beispiel des Carnitinstoffwechsels, assoziiert. Sie werden vorzugsweise im frühen Kindesalter beobachtet.
- Ebenfalls extrem selten sind Mutationen des ***mitochondrialen*** Genoms. Meistens stehen neuromuskuläre Störungen im Vordergrund (zum Beispiel „red ragged fiber disease“). Auch diese Formen der DKMP manifestieren sich meistens im Kindesalter.

1.2.3.2.2 Inflammatorische Hypothese

Man geht heutzutage davon aus, dass eine ätiologischer Zusammenhang zwischen Myokarditiden und dilatativer Kardiomyopathie besteht [10-12].

Bestimmte Formen der dilatativen Kardiomyopathie könnten demnach eine chronische Variante einer (viralen) Myokarditis sein. Hierfür spricht zum Beispiel der Nachweis persistierender Viren im Myokard von DKMP-Patienten [12-14]. Neben Enteroviren (*hauptsächlich Coxsackie-B*), können vor allem DNA-Viren wie das Zytomegalievirus, Adenoviren oder das Eppstein-Barr-Virus und viel seltener RNA-Viren isoliert werden. Selten finden sich Bakterien (*B. burdorferi, C. diphteriae*) oder außerhalb Europas Parasiten (*Trypanosoma cruzi, Askarien*) [12-14].

Als mögliche Pathomechanismen, welche die Entstehung einer DKMP begünstigen könnten, wird neben einer direkten Schädigung der myokardialen Strukturen durch Infektions- oder Entzündungsreaktionen, die Induktion autoimmunologischer Prozesse diskutiert. Durch Zerstörung myokardialer Strukturen könnte es über die Freisetzung und Präsentation intrakardialer Antigene zu einer Triggerung (auto-) immunologischer Prozesse kommen [14].

1.2.3.2.3 Immunologische Hypothese

Zahlreiche immunologische Phänomene sind für die DKMP beschrieben worden. Seit langem wird ein Zusammenhang mit einer vermehrten Expression bestimmter HLA-DR-Subtypen, speziell HLA-DR4 vermutet [15].

Möglicherweise sind auch Veränderungen von T-Zell-Subpopulationen beziehungsweise deren Aktivitäten von Bedeutung. So konnten abnormale Killerzell-

Subpopulationen [16] oder veränderte TH_4/TH_8-Quotienten [15] gefunden werden. Die Aktivität der T-Suppressorzellen scheint bei DKMP-Patienten vermindert, die der T-Helferzellen hingegen erhöht zu sein [4].

In den letzten Jahren wurden vor allem verschiedene gegen kardiale Strukturen gerichtete Autoantikörper beschrieben, die man bei anderen Herzerkrankungen oder in der gesunden Population signifikant seltener findet. Darunter Autoantikörper gegen mitochondriale ADP/ATP-Carrier (*Schultheiss, 1989 [17]*), gegen Schwerketten des kardialen Myosins (*Caforio et al., 1992 [18]*), gegen myokardiales Sarkolemm (*Maisch et al., 1987 [19]*), gegen myokardiale Kalziumkanäle (*Kühl et al., 1991* [20]) und gegen muskarinerge Acetylcholin-M2-Rezeptoren (*Fu et al., 1996 [21]*). *Limas und Limas* fanden 1991 bei 30 – 40 % ihrer Patienten mit IDKMP kardiale β_1-Rezeptoren-Autoantikörper [22]. Neuere Untersuchungen gehen sogar von einer Häufigkeit von bis zu 80 % aus [23], während β_1-Rezeptoren-Autoantikörper bei Gesunden nur in 10 % nachzuweisen sind [24]. Bei diesen Antikörper handelt es sich um solche vom IgG-Typ, deren Epitope in der ersten und zweiten extrazellulären Schleife des β_1-Rezeptors lokalisiert sind [25]. In vitro haben sie auf isolierte Kardiomyozyten eine - durch β_1-Rezeptorantagonisten selektiv hemmbare – positiv chronotrope Wirkung [26, 27]. In vivo kommt es zu einer ständigen adrenergen Stimulation der kardialen β_1-Rezeptoren, die auf Dauer zur Verschlechterung der myokardialen Funktion beiträgt. Dies konnte bereits tierexperimentell belegt werden [28, 29].

In zahlreichen Herzinsuffizienzstudien konnten außerdem erhöhte Konzentrationen zirkulierender proinflammatorischer Zytokine nachgewiesen werden, die vermutlich auch bei der DKMP von Bedeutung sind [30-32]. Hauptsächlich sind Veränderungen von Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-α) und Interleukin-6 (IL-6), aber auch von löslichem Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R), Interleukin-1α (IL1-α), Interleukin-1β (IL-1β), löslichem TNF-α-Rezeptor (TNF-αR) und löslichem Interleukin-6-Rezeptor (IL-6R) beschrieben worden [33]. Diese Immunmodulatoren können kardiovaskuläre Funktionen durch verschiedene Mechanismen beeinflussen. So können zum Beispiel myokardiale Dysfunktionen induziert [34-37], ventrikuläres Remodelling begünstigt [38] oder die Ansprechbarkeit kardialer β-Rezeptoren vermindert werden [39]. Dabei kommt es zu einer pathogenetisch bedeutsamen Dysbalance zwischen inflammatorischen und anti-

imflammatorischen Mediatoren – wie Interleukin-10 (IL-10) oder transforming-growth-factor-1β (TGF-1β) [33].

Für ***TNF-α*** konnte ein Zusammenhang mit der DKMP bereits tierexperimentell belegt werden [35, 40, 41]. Erhöhte Konzentrationen sind von prognostischer Bedeutung [35, 42]. TNF-α hat in vitro und in vivo einen negativ-inotropen Effekt [43, 44]. Seine kardiodepressiven Eigenschaften werden über NO-abhängige Prozesse vermittelt [44, 45]. Außerdem ist TNF-α ein wichtiger Mediator des programmierten Zelltodes (Apoptose) [43, 46].

Auch die ***IL-6-Konzentration*** hat große prognostische Bedeutung [47]. Erhöhte Konzentrationen gehen mit einer negativen Inotropie einher, die vermutlich durch eine gesteigerte Freisetzung freier Radikale zustande kommt [48].

In diesem Zusammenhang erscheint die von *Rauchhaus et al.* formulierte ***„Endotoxin-Lipoprotein-Hypothese“*** interessant, wonach eine niedrige Serumcholesterinkonzentration - stellvertretend für die Serumlipoproteine - mit einer Prognoseverschlechterung einer (nicht-ischämischen) chronischen Herzinsuffizienz einhergeht. Dies schreiben die Autoren der Eigenschaft von (cholesterin- beziehungsweise triglyceridreichen) Lipoproteinen zu, Lipopolysaccharide (LPS) zu binden. (Bakterielle) Lipopolysaccharide (= Endotoxine) sind sehr potente Stimulatoren zirkulierender immunkompetenter Zellen und können diese zur Produktion proimmflamatorischer Mediatoren anregen. Es wird vermutet, dass LPS - freigesetzt durch intestinale Stauungen - auf diesem Wege einen wichtigen Triggereffekt in der Entstehung und Progredienz einer chronischen Herzinsuffizienz / dilatativen Kardiomyopathie ausüben können [49].

Neuere Untersuchungen gehen davon aus, dass auch ***vasoaktive Substanzen*** an der Pathogenese der chronischen Herzinsuffizienz beteiligt sind. So scheinen zum Beispiel erhöhte Plasmakonzentrationen von *Endothelin-1* mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein [50, 51].

Auch ***Komponenten des Komplementsystems*** könnten in die Pathogenese der DKMP involviert sein. Erhöhte C3a-Konzentrationen sind beschrieben worden. Deren Bedeutung ist jedoch noch unklar [52].

Möglicherweise kommt es am Ende aller dieser immunologischer Prozesse zur Aktivierung des programmierten Zelltodes (Apoptose). Die Existenz von ***Apoptoseprozessen*** in voll differenzierten Kardiomyozyten bei schwerer Kardiomyopathie konnte immunchemisch nachgewiesen werden [46, 53]. Neben neurohumoralen Reaktionen und Zytokinen scheint auch die Ausschüttung von mitochondrialem Cytochrom c ins Zytoplasma und die Lyse beziehungsweise Fragmentation zytoplasmatischer Proteine – darunter kontraktile Proteine - in der Aktivierungskaskade der myokardialen Apoptose von Bedeutung zu sein [46]. Welche zellulären Mechanismen tatsächlich zugrunde liegen ist zur Zeit noch unklar.

Alle diese Ergebnisse bekräftigen die Hypothese, dass Defekte des immunmodulatorischen Systems eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer DKMP spielen. Es bleibt jedoch unklar, inwieweit sie tatsächlich an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt sind oder lediglich Ausdruck unspezifischer Reaktionen auf Schädigungen kardialer Strukturen sind.

1.2.3.3 Hämodynamik des gesunden und des insuffizienten Herzens

Die Pumpfunktion des Herzens kann durch das Herzzeitvolumen (HZV) nach der Formel **HZV = Hf x SV [l/min]** charakterisiert werden. Sie ist entscheidend von der Beziehung zwischen linksventrikulärem enddiastolischen Füllungsdruck und dem Schlagvolumen abhängig. Beim gesunden Herzen führt ein Anstieg des Füllungsdrucks über eine vermehrte Vordehnung und eine Zunahme der Muskelfaserverkürzung zum Anstieg des Schlagvolumens (*Frank-Starling-Mechanismus*).
Beim insuffizienten Herzen ist die Frank-Starling-Kurve nach unten verschoben. Eine Anhebung des Schlagvolumens kann nur durch einen stärkeren Anstieg des Füllungsdrucks erreicht werden (*Abbildung 1*).

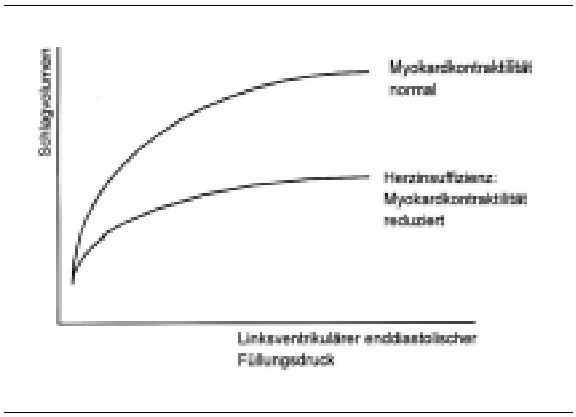


Abbildung 1: Frank-Starling-Kurve (bei normaler Herzfunktion und Herzinsuffizienz)

Das Schlagvolumen ist außerdem von der Nachlast (peripherer Gefäßwiderstand) abhängig. Beim gesunden Herz kann es auch bei einer Zunahme des peripheren Gefäßwiderstands entsprechend des Frank-Starling-Gesetzes lange Zeit konstant gehalten werden. Bei einer Herzinsuffizienz hat bereits ein geringer Anstieg des peripheren Widerstandes einen deutlichen Abfall des Schlagvolumens zur Folge (*Abbildung 2*).

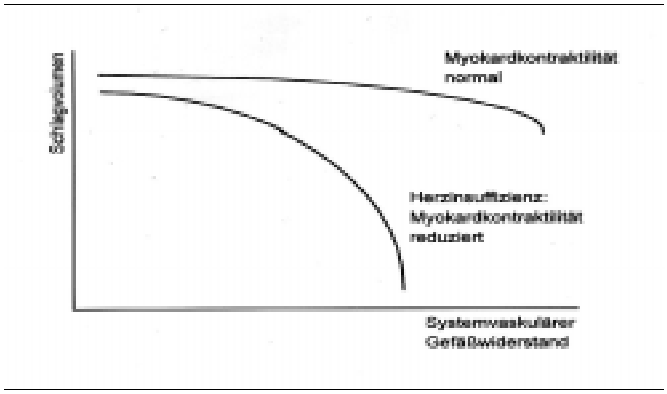


Abbildung 2: Einfluss des systemvaskulären Widerstands

Ein weiteres hämodynamisch-biomechanisches Problem des insuffizienten Herzens lässt sich aus dem LAPLACE-GESETZ ableiten, das die Beziehung zwischen Größenänderung und intraluminalem Druck des Ventrikels beschreibt: $\mathbf{T = \frac{P \times r}{2d}}$, wobei T der muskulären Wandspannung, P dem Innendruck im Ventrikel, r dem Radius und d der Wanddicke entspricht. Zur Erzeugung eines bestimmten intraventrikulären Druckes (P) muss umso mehr Kraft aufgewendet werden, je größer der Radius (r) und je geringer

die Wanddicke (d) ist. Je dilatierter der Ventrikel ist, desto größer ist die Wandspannung (T). Eine Zunahme der Ventrikelgröße führt zu einem Anstieg der Nachlast und einer Abnahme des Schlagvolumens und des Herzzeitvolumens.

1.2.3.4 Kompensationsmechanismen

Mit zunehmender Abnahme des Herzzeitvolumens droht eine Minderperfusion lebenswichtiger Organe. Um dieser vorzubeugen, muss der arterielle Blutdruck (RR) nach der Formel **RR = HZV x PW** durch einen kompensatorischen Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV) und des peripheren Widerstandes (PW) aufrecht erhalten werden. Beides basiert auf neurohumoralen Gegenregulationsmechanismen:

(a) Aktivierung des sympathischen Nervensystems:

Der Abfall des Herzzeitvolumens und des arteriellen Blutdrucks führt durch Stimulation von Barorezeptoren zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit vermehrter Freisetzung von Noradrenalin und Adrenalin [54]. Durch Stimulation kardialer β-Rezeptoren haben sie einen positiv chronotropen Effekt. Eine intrazelluläre cAMP-Erhöhung führt zum Anstieg des Kalziumgehaltes in den Myokardzellen mit positiv inotropem Effekt.

Die Dauerstimulation durch erhöhte Plasmakatecholaminkonzentrationen führt zu einer Verringerung der β-Rezeptorendichte, einer sogenannten *Downregulation* [55, 56]. Dies hat letztendlich eine Abschwächung der Katecholaminwirkung zur Folge. Man könnte dies auch als Schädigung des β-adrenergen Systems bezeichnen. Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz überwiegt die α-adrenerge Wirkung des Noradrenalin, da dieses System durch die genannten Vorgänge nicht geschädigt wird. Die Folge ist ein Anstieg des peripheren vaskulären Widerstandes, der zwar zur Aufrechterhaltung des Perfusionsdruckes sinnvoll ist, aber andererseits zu einer Erhöhung der Nachlast führt [55]. Diese beeinträchtigt die ohnehin herabgesetzte Pumpfunktion des Herzens und führt zu einer weiteren Aggravierung der Herzinsuffizienz im Sinne eines *Circulus vitiosus*.

(b) Aktivierung weiterer neurohumoraler Mechanismen:

Auch das *Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systems (RAAS)* wird zur Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdruckes aktiviert. Stimuli für die Reninfreisetzung sind neben dem

Abfall des arteriellen Blutdrucks, eine Abnahme des renalen Blutflusses und eine Hyponatriämie. Das aktive Angiotensin II erhöht den peripheren Widerstand durch seine starke vasokonstriktive Wirkung und induziert die Aldosteronfreisetzung, sowie die Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH, Vasopressin). Beide bewirken über eine gesteigerte renale Wasserreabsorption und Zunahme des Plasmavolumens den Anstieg des arteriellen Blutdruckes. So kommt es zu einer ungünstigen Zunahme der Vorlast (Volumenzunahme) bei gleichzeitig steigender Nachlast (Vasokonstriktion) im Sinne eines sogenannte „*Afterloadmismatch*“ [54].
Wichtige Gegenspieler des RAAS (und des sympathischen Systems) sind der *atrial natriuretische Faktor* (ANF; *auch atrial natriuretisches Peptid ANP*), welcher bei Zunahme der Vorlast über eine vermehrte Dehnung der Vorhöfe aus den Myozyten ausgeschüttet wird, sowie das *brain natriuretic peptide* (BNP). Deren Ausschüttung bewirkt eine vermehrte Vasodilatation, Natriurese und eine zentrale Hemmung des RAAS und sympathischen Nervensystems [57], so dass peripherer Widerstand und zirkulierendes Blutvolumen in milderen Stadien einer Herzinsuffizienz nur gering über der Norm liegen. In höheren Stadien nimmt jedoch die ANP-Sekretion aufgrund der chronischen Vorhofüberdehnung deutlich ab, so dass RAAS und sympathisches System das Übergewicht erlangen und die Insuffizienz massiv beschleunigen.

Auch diese Mechanismen führen wie die Aktivierung des sympathischen Systems zu einer weiteren Schädigung der Myokardfunktion, welche wiederum mit den selben Kompensationsmechanismen beantwortet wird, so dass ein sich selbst induzierender Kreislauf entsteht. Die ursprünglich sinnvollen Kompensationsmechanismen führen ohne therapeutische Maßnahmen auf Dauer selbst zur Verschlechterung der Herzinsuffizienz (*Abbildung 3*).

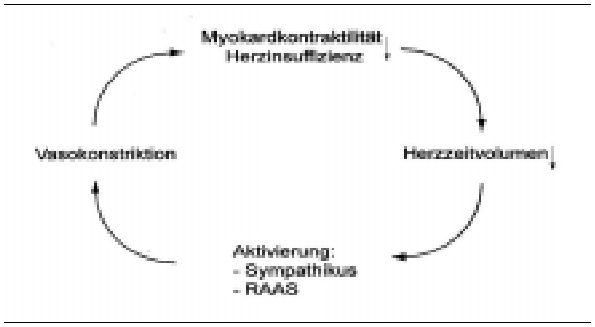


Abbildung 3: Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz

1.2.4 Verlauf und Prognose

Der „natürlichen ***Verlauf***“ der dilatativen Kardiomyopathie ist sehr variabel. Meistens zeigt sich eine kontinuierliche Verschlechterung. Längere, klinisch stabile Phasen oder gar spontane Remissionen sind sehr selten [4]. Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei 67 %, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 30 % [58]. Die meisten Patienten versterben an den Folgen einer progredienten, therapierefraktären Herzinsuffizienz oder an ventrikulären Herzrhythmusstörungen, wobei Fälle von plötzlichem Herztod in 20 – 30 % beobachtet werden [59].

Die ***Prognose*** ist sehr eng mit dem Grad der systolischen Funktionseinschränkung verbunden. Je schlechter die Ejektionsfraktion zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist, desto ungünstiger ist sie [60, 61]. Eine Hyponatriämie (unter 137 mmol pro Liter) ist ebenso mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium assoziiert [4, 61] wie erhöhte Plasmakonzentrationen von Noradrenalin [61, 62], Renin, Aldosteron oder Angiotensinkovertingenzym-II (ACE-II) [62, 63]. Ebenso scheinen die Konzentrationen des atrial natriuretischen Peptids (ANP) und vor allem des *brain natriuretic peptides* (BNP) unabhängige Faktoren der Mortalität und Morbidität einer Herzinsuffizienz zu sein [63, 64]. Auch für viele - meist proinflammatorische - Zytokine konnte eine prognostische Bedeutung nachgewiesen werden. Erhöhte Konzentrationen von Interleukin-6 (IL-6) [63, 64] und TNF-α gehen mit einer ungünstigen Prognose einher [35, 42].

Ebenso haben spiroergometrische Parameter wie maximale Sauerstoffaufnahmekapazität und die anaerobe Schwelle große prognostische Bedeutung [65-68].

Traditionell wird zur Beurteilung der kardiopulmonalen Belastbarkeit – vorrangig im angloamerikanischen Sprachraum - weiterhin unter standardisierten Bedingungen die „*Sechs-Minuten-Gehstrecke*“ ermittelt, die streng mit der Mortalität assoziiert sein soll [59, 69].

Einen sehr hohen Stellenwert zur Einschätzung des Krankheitsstadiums haben hämodynamische Parameter. Für eine schlechte Prognose sprechen ein erhöhter pulmonalkapillärer Verschlussdruck (> 20 mmHg), ein erniedrigter Herzindex (< 2,5 Liter pro Minute pro Quadratmeter Körperoberfläche), eine systolische Hypotension, eine pulmonale Hypertonie und eine Erhöhung des zentral venösen Drucks.

1.2.5 Therapie

Während Herzmuskelerkrankungen früher nur symptomatisch behandelt werden konnten, gibt es aufgrund des gestiegenen pathophysiologischen Verständnisses und neuerer diagnostischer Verfahren heutzutage auch zahlreiche kausale Therapiekonzepte.

1.2.5.1 Allgemeine Therapieformen

Als Grundlage jedes Behandlungsregimes ist die symptomatischen Therapie der Herzinsuffizienz anzusehen. Hierzu stehen medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien zur Verfügung.

1.2.5.1.1 Allgemeinmaßnahmen

Neben dem Anstreben des ***Normalgewichts***, ist eine ***regelmäßige, moderate körperliche Betätigungen*** sinnvoll. So kann die Belastungstoleranz, die maximale Sauerstoffaufnahme sowie die oxidative Kapazität der Skelettmuskulatur erhöht werden [70-72]. Bei hochgradiger Herzinsuffizienz ist hingegen ***körperliche Schonung*** - in schweren Fällen ***eingeschränkte Bettruhe*** – und die Kontrolle der Flüssigkeits- und gegebenenfalls der Salzzufuhr indiziert [73, 74].

1.2.5.1.2 Pharmakotherapie

Für die medikamentöse Therapie gelten die gleichen Prinzipien wie für andere Herzinsuffizienzformen. Nach den derzeitigen Empfehlungen sollte eine Kombinationstherapie unter Verwendung von ACE-Hemmern und Betablockern erfolgen, die dem Prinzip eines Stufenschemas folgend, je nach Schweregrad und Symptomatik durch weitere Substanzen ergänzt werden sollte.

ACE-Hemmer sind als Basis jeder Medikation anzusehen. Ihre Anwendung ist pathophysiologisch besonders sinnvoll, da sie gleichzeitig verschiedenen Pathomechanismen der Herzinsuffizienz entgegen wirken. Die Herzarbeit wird durch Nach- und Vorlastsenkung entlastet. Durch den Eingriff in das Renin-Angiotensin-Aldostern-System (RAAS) kann die Progredienz der Myokardschädigung und der Krankheitssymptome

günstig beeinflusst werden (Hemmung des Remodelling), sowie die Tendenz zur Natrium- und Wasserretention herabgesetzt werden (verminderte Aldosteronfreisetzung). Unabhängig von Schweregrad und Ätiologie profitieren die Patienten von einer ACE-Hemmer-Therapie durch eine Reduktion der Mortalität und Morbidität, sowie durch eine Prognoseverbesserung (*CONSENSUS-I-Studie* [75]; *SOLVD-treatment-Studie* [76]). Bei fehlenden Kontraindikationen sollten sie bereits in frühen Krankheitsstadien eingesetzt werden [54, 77], da sowohl asymptomatische Patienten (*SOLVD-Präventiv-Studie* [78]), als auch solche mit „lediglich“ erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil (*HOPE-Studie* [79]) profitieren. Nach Myokardinfarkt gilt der frühzeitige Nutzen von ACE-Hemmern ohnehin als gesichert [54] (*SAVE-Studie* [80]; *CONSENSUS-II-Studie* [81]).

Auch der Einsatz von **AT_1-Rezeptor-Blockern** erscheint pathophysiologisch günstig, da die Angiotensin-II-Wirkung unmittelbar am Erfolgsorgan und damit (theoretisch) effektiver gehemmt wird. Sie haben aber keine Vorteile gegenüber ACE-Hemmern hinsichtlich der positiven Effekte, so dass sie weiterhin erst bei Unverträglichkeiten auf ACE-Hemmer eingesetzt werden (E*LITE-II-Studie* [82, 83]).
Auch die Einbeziehung von **Betablockern** in die Herzinsuffizienztherapie ist sinnvoll, greifen sie doch direkt in die Aktivierung des sympathischen Nervensystems ein, einem bedeutenden Mechanismus der Herzinsuffizienzentstehung [84]. Für langfristige Anwendungen gilt die Verbesserungen der Myokardfunktion nach der *MDC-Studie* [85], der *CIBIS-I-Studie* [86] und der *US Carvedilol Heart Failure Study* [87] als belegt. Große Folgestudien konnten außerdem eine hochsignifikante Reduktion der Letalität zeigen (*MERIT-HF-Studie* [88]; *CIBIS-II-Studie* [89]). Ob die beobachteten Effekte auf einem Klasseneffekt basieren oder ob spezielle pharmakologische Eigenschaften der einzelnen Substanzen entscheidend sind, wird derzeit in einer vergleichenden Studie zwischen selektiven und nicht-selektiven Substanzen geklärt (*COMET-Studie).*

Die gute Wirkung von **Diuretika** ist bei bestehenden Flüssigkeitsretentionen (Lungenstauung, periphere Ödeme) klinisch gut belegt und sollte bei Patienten mit Rückwärtsversagen unbedingt Bestandteil der Therapie sein [54]. Es resultiert vor allem eine Symptomlinderung, ein relevanter prognostischer Einfluss besteht nicht.

Eine besondere Rolle kommt den **Aldosteron-Antagonisten** zu. In der *RALES-Studie* konnte eine deutliche Verbesserung der Beschwerdesymptomatik und eine Reduktion der Gesamtmortalität gezeigt werden [90, 91]. Dementsprechend sollte der Einsatz von Aldosteron-Antagonisten in der modernen Herzinsuffizienztherapie in Erwägung gezogen werden.

Herzglykoside wirken rezeptorvermittelt positiv inotrop und negativ chronotrop (Hemmung der NA^+/K^+-ATPase), vermindern die sympathoadrenerge Überaktivierung und reduzieren bei chronischer Herzinsuffizienz die Plasmakonzentration von Noradrenalin [54, 92]. Sie sind ohne Einfluss auf die Letalität (*DIC-Studie* [93]). Die klinische Wirksamkeit ist aber gut belegt (*RADIANCE-* [94] *und PROVED-Studie* [95]), wenngleich ihr Stellenwert unterschiedlich bewertet und zum Beispiel im angloamerikanischen Sprachraum gering ist.

Während einige Studien für **Kalziumantagonisten** von einem positiven Effekt auf die Herzfunktion und Beschwerdesymptomatik bei DKMP ausgehen (*DiDi-Studie* [96]; *PRAISE-I-Studie* [97]), weisen andere auf Verschlechterungen hin (*V-HeFT-III* [98]; *MACH-1* [99]; *PRAISE-II* [100]). Mit dem Hinweis auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko kardialer und nicht-kardialer Ereignisse wird für einen eher zurückhaltenden Einsatz bei Herzinsuffizienz plädiert [101, 102].

Der theoretische Wert **anderer Vasodilatatoren** (wie zum Beispiel Hydralazin, organische Nitrate, α_1-Rezeptorenblocker) ist in der Optimierung der kardialen Arbeitsbedingungen durch mechanische Entlastung zu sehen (Pre- und/oder Afterloadsenkung). Bei akuten Dekompensationszustände kann ihr Einsatz durchaus gerechtfertigt sein [54, 103]. Der standardmäßigen Einsatz in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist jedoch nicht gerechtfertigt. Klinische Parameter werden zwar teilweise günstig beeinflusst, prognostische Faktoren bleiben aber unverändert (*V-HeFT-I-Studie* [104]; *V-HeFT-II* [105]). α-Antagonisten stehen sogar in Verdacht, kardiovaskuläre Ereignisse zu begünstigen (*ALLHAT-Studie* [106]).

Alle **Pharmaka mit positiv inotroper** Wirkung, die auf dem Wirkungsmechanismus eines intrazellulären cAMP-Anstiegs basieren, wie Phosphodiesterase-III-Inhibitoren, Katecholamine oder Dopaminantagonisten sind nach der Studienlage (zum Beipiel *PROMISE-Studie* [107]) nicht zur Langzeittherapie der Herzinsuffizienz geeignet [54] und gehen in der Regel sogar mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher [108]. Ihr Stellenwert ist in der symtomatischen Behandlung akuter Herzinsuffizienzen zu sehen [109].

Kalzium-Sensitizer wirken durch eine Steigerung der Myokardkontraktilität positiv inotrop. Einige Vertreter inhibieren in höheren Dosierungen zusätzlich die Phosphodiesterase (Pimobendan [110], Vesnarinon [111]) oder blockieren zusätzlich die Kalzium-Kanäle (DPI 201-106 [112]). Ältere Substanzen hatten teilweise ungünstige Nebenwirkungsprofile oder erhöhten sogar die Mortalität [107, 113, 114], neuere sind noch Gegenstand klinischer Untersuchungen *[115]*. Sie spielen derzeit ebenso wie ***Natriumkanal-Antagonisten*** und ***Kaliumkanal-Blocker*** keine Rolle in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Dies gilt auch für **Sympathikolytika** wie Moxonidin, für die eine erhöhte Sterblichkeit beobachtet wurde [116].

1.2.5.1.2.1 Neuere pharmakologische Therapien

Der enorme Wissenszuwachs der letzten Jahre über die Pathogenese der dilatativen Kardiomyopathie beziehungsweise der Herzinsuffizienz hat zur Entwicklung vieler neuer pharmakologischer Therapieansätze geführt. So finden sich erste positive Ergebnisse in sehr kleinen Fallzahlen zu ***Vasopressin-Antagonisten*** [117]***, synthetisiertem brain natriuretic peptide*** [118] und zu ***Endopeptidase-Inhibitoren*** [119]. Auch zum Stellenwert von ***Endothelin-1-Antagonisten*** ist trotz der Berichte über eine positive Beeinflussung von Herzfunktion und Beschwerdesymptomatik [120, 121] vor der Beendigung weiterer Studien keine Aussage möglich [50, 122]. Ebenso sind Versuche, myokardiale Dysfunktionen mit Hilfe von **Gentherapien** zu beeinflussen noch als experimentell anzusehen [123-126].

1.2.5.1.2.2 Weitere Aspekte in der Therapie

Antiarrhythmika sollen trotz des erhöhten Risikos eines plötzlichen Herztodes auch bei der DKMP nicht prophylaktisch angewendet werden [73, 74]. Den Standard zur Prävention hochgradiger (ventrikulärer) Herzrhythmusstörungen bei Patienten, die bereits symptomatische Kammertachykardien oder eine Reanimation durchgemacht haben, stellt nach den *MADIT-Kriterien (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)* die **Implantation eines automatischen Defibrillators (AICD)** dar. Eine routinemäßige, prophylaktische Implantation scheint trotz der Vorteile jedoch nicht gerechtfertigt [127].

Um das Risiko systemischer Embolien zu reduzieren, ist die Gabe **oraler Antikoagulanzien** zu erwägen. Sie wird bei Patienten mit systemischen oder pulmonalen Embolien in der Vorgeschichte, sowie bei Herzinsuffizienz mit Vorhofflimmern empfohlen [73, 74]. Zur Zeit wird untersucht, ob eine Antikoagulation auch bei reduzierter Ventrikelfunktion sinnvoll ist, wenn keine weiteren Risikofaktoren vorliegen (*WASH-* und *WATCH-Studie* [108].

1.2.5.1.3 Andere therapeutische Verfahren

Eine **Schrittmacherimplantation** ist entsprechend den üblichen Kriterien bei symptomatischen Bradykardien zu erwägen.

Für **ventrikuläre Resynchronisationstherapien (VRT)** mittels linksventrikulärer oder biventrikulärer Stimulation konnte in verschiedenen Studien einer Linderung der Beschwerdesymptomatik und Steigerung der Belastbarkeit bei chronischer Herzinsuffizienz gezeigt werden [128, 129] (*PATH*-CHF [130]; *MUSTIC-Studie* [131]). Sie haben derzeit jedoch keinen klinischen Stellenwert, so dass die Ergebnisse größerer Studien, wie der *PATH-CHF-II-Studie,* abzuwarten sind [132].

Die **Herztransplantation** ist als ultimo ratio im Endstadium einer Herzinsuffizienz bei fehlenden Therapieoptionen zu erwägen. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zur Zeit bei 70 – 80 % [133].

Alternative operative Verfahren wie die *partielle Ventrikelektomie nach Batista,* die *Kunstoffnetz-Implantation* oder die *dynamische Myoplastie* werden lediglich im Rahmen klinischer Studien erprobt beziehungsweise sind bereits wieder verlassen worden.

Des weiteren stehen **mechanische Unterstützungsverfahren** (sogenannte Assist-Systeme) für den rechten (RVAD), den linken (LVAD) oder beide Ventrikel zur Verfügung, die überwiegend kurzzeitig zur mechanische Entlastung der Herzarbeit, etwa bis zu einer Transplantation, eingesetzt werden (*„Bridging“*).

1.2.5.2 Kausalspezifische Therapieansätze

1.2.5.2.1 Immunsuppression

Pathophysiologischen Überlegungen zufolge könnten chronische und autoreaktive Myokarditisformen von einer immunsuppressiven Therapie profitieren. Mehrere, meist kleinere Studien, haben die Effekte unterschiedlicher Immunsuppressiva (*Azathioprin, Prednisolon, Cyclosporin-A*) untersucht. Teilweise wurden Trends zur hämodynamischen und klinischen Verbesserung beschrieben. Diese ließen sich jedoch weder in Metaanalysen [19], noch in einer großen Multicenter-Studie, dem *American Myokarditis Treatment Trial* [134], validieren. Da in den verschiedenen Studien sehr unterschiedliche diagnostische Kriterien verwendet wurden, handelte es sich um sehr heterogene Patientenkollektive. Eine virale Genese und aktive Myokarditiden wurden meistens nicht ausgeschlossen. Tierexperimentell konnte jedoch genau für diese Konstellationen eine erhöhte Mortalität und Verschlechterung der Symptomatik durch immunsuppressive Therapien nachgewiesen werden [135]. Demnach gibt es derzeit keine Ergebnisse, die den Einsatz immunsuppressiver Verfahren in der Therapie der dilatativen Kardiomyopathie außerhalb klinischer Studien rechtfertigen.

1.2.5.2.2 Immunmodulation

Aufgrund der wichtigen Rolle in der Pathogenese der dilatativen Kardiomyopathie erscheint auch eine direkte Beeinflussung des Immunsystems sehr vielversprechend.
Eine therapeutische Option stellt eine ***Immunadsorption*** dar, wie sie in einer Pilotstudie bei neun Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer dilatativen Kardiomyopathie und positivem Nachweis von β_1-Rezeptor-Autioantikörpern durchge-

führt wurde. Im Kurzzeitverlauf zeigte sich eine deutliche Verbesserung wichtiger hämodynamischer und klinischer Parameter. *Felix et al.* folgerten, dass die Immunadsorption entscheidend zur Stabilisierung der kardialen Situation beitragen kann [136]. Die klinisch-kontrollierte Folgestudie ist Gegenstand dieser Dissertation.

Eine weitere Möglichkeit, immunologische und inflammatorische Prozesse zu beeinflussen, ist die intravenöse Behandlung mit **Immunglobulinen**. Sie wird sehr kontrovers diskutiert. Zwei kleinere Studien konnte einen positiven Einfluss auf die Herzfunktion nachweisen [137, 138]. Die multizentrische *IMAC-Studie* konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen [139]. Der Stellenwert einer solchen Behandlung bei DKMP ist zur Zeit unklar.

Für ***TNF-α-Rezeptor-Blocker*** gibt es zwar ebenfalls erste positive Ergebnisse (Verbesserung der Ejektionsfraktion und der NYHA-Klasse) in kleineren Fallzahlen [140], ihre Anwendung sollte aber weiterhin nur unter kontrollierten Bedingungen erfolgen.

Sowohl für ***Interferon-α***, als auch für ***Thymomodulin*** ließen sich erste positive Ergebnisse bei der Behandlung von Patienten mit idiopathischer Myokarditis beziehungsweise idiopathische DKMP nicht bestätigen, so dass dieser Therapieansatz derzeit nicht mehr verfolgt wird [141].

2 Aufgabenstellung

2.1 Allgemeines

Viele Beobachtungen deuten darauf hin, dass Autoimmunprozesse an der Pathogenese der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie beteiligt sind. Man nimmt an, dass zirkulierende Autoantikörper eine wichtige pathogenethische Rolle spielen. Deshalb ist zu erwarten, dass deren Entfernung zur Verbesserung, mindestens aber zur Stabilisierung der Herzfunktion führt.

Für diese Zielstellung bietet sich die Anwendung extrakorporaler Immunoplasmaphereseverfahren an. Bei anderen Erkrankungen haben solche Verfahren zum Teil schon längere Zeit einen festen Stellenwert. So kann zum Beispiel bei der familiären Hypercholesterinämie eine deutliche Absenkung des LDL-Cholesterins erreicht werden. Damit gelingt es, das bei den betroffenen Patienten massiv erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu reduzieren [142]. Ähnliche Verfahren werden bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischem Lupus erythematodes, der Myasthenia gravis oder dem Sjögren-Syndrom angewendet.

Die Arbeitsgruppe von *S. Felix et al.* führte bereits von 1996 bis 1997 eine Pilotstudie zur Immunadsorption bei dilatativer Kardiomyopathie bei neun Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) durch. Sie konnte eine signifikante Verbesserung sowohl der Beschwerdesymptomatik, als auch eine Verbesserung der Herzfunktion nachweisen. Die Untersucher schlossen, dass die Immunadsorption einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der kardialen Leistungsfähigkeit leisten kann [136].

2.2 Ziel der Studie

Die Ergebnisse der Pilotstudie von *Felix et al.* sollen unter kontrollierten Bedingungen überprüft werden. Es ist zu klären, ob die Elimination der Immunglobuline tatsächlich mit einer Verbesserung hämodynamischer Parameter und der Beschwerdesymptomatik einhergeht.

Primärer Endpunkt ist die Verbesserung des invasiv gemessenen Herzindex (HI), wobei eine Zunahme um mindestens 20 % nachgewiesen werden soll. Dementsprechend werden folgende Hypothesen aufgestellt:

Nullhypothese H_0: HI (IA-Gruppe) = HI (Kontrollgruppe)

⇒ Keine Verbesserung des Herzindex durch Immunadsorption

Arbeitshypothese HA_1: HI (IA-Gruppe) - HI (Kontrollgruppe) > δ

⇒ Immunadsortion führt zur Verbesserung des Herzindex

Sekundäre Endpunkte sind die Zunahme des Schlagvolumenindex (SVI), der Abfall des systemvaskulären Widerstandes (SVR), des pulmonalkapillären Verschlussdruckes (PCWP) und die Abnahme des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (PAP_m).
Als ***erweiterte Endpunkte*** werden die echokardiographische linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) und die klinische Symptomregredienz entsprechend der NYHA-Klassifkation beobachtet.

3 METHODIK

3.1 Extrakorporale Therapieformen – Allgemeines

Die Immunadsorption gehört zur Gruppe der extrakorporalen Therapieverfahren, zu der außerdem Plasmapherese, Leukapherese und Photopherese gerechnet werden können.

Diese Verfahren basieren auf einem pathophysiologisch-kausalen Therapieprinzip und haben das Ziel, potenziell pathogene Substanzen aus dem Blutkreislauf zu entfernen. Obwohl die ersten Anwendungen bereits vor über 30 Jahren beschrieben wurden, sind Fragen zu Indikationen und Effektivität für viele Erkrankungen immer noch nicht eindeutig beantwortet.

Bei sehr vielen Autoimmunerkrankungen, sowie anderen Erkrankungen, die mit erhöhten pathologischen Antikörpern assoziiert sind und auch bei Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen, wurden – zumindest versuchsweise – extrakorporale Therapieverfahren angewendet.

Als gesicherte Indikationen können heutzutage die idiopathisch-thrombozytopenische Purpura, die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, die Kryoglobulinämie, das Goodpasture-Syndrom, das akute Guillain-Barré-Syndrom und die Myasthenia gravis angesehen werden. Bei vielen rheumatologischen Erkrankungen - insbesondere dem systemischen Lupus erythematodes, den systemischen Vaskulitiden und dem Raynaud-Syndrom, mit Einschränkungen auch bei der rheumatoider Arthritis, der progressiven Systemsklerose oder der Dermato-Polymyositis - werden sie zumindest als ergänzende Therapiemaßnahme eingesetzt [143].

3.1.1 Immunadsorptionsbehandlung

Die Immunadsorption wird bisher bei rheumatologischen, sowie anderen Autoimmunerkrankungen, meistens als Alternative zu anderen Plasmaphereseverfahren, oder an kleineren Patientenkollektiven im Rahmen von Studien angewendet.

Sehr große Erfahrungen existieren bereits mit der Lipidapherese. Dieses Immunadsorptionsverfahren wird seit vielen Jahren sehr erfolgreich bei familiärer

Hypercholesterinämie eingesetzt [144]. Weitere Indikationen sind der familiäre Apo-B-100-Defekt und eine Lipoprotein(a)-Erhöhung.

Ein großer Vorteil der Immunadsorption gegenüber den anderen Plasmapheresever-fahren ist in der selektiven Elimination pathogener Substanzen zu sehen. Da bei vielen immunologischen Erkrankungen diese nicht bekannt sind, können sie mit dieser Methode jedoch nicht immer in ausreichendem Maße entfernt werden. Als günstig ist auch die geringe Nebenwirkungsrate einzuschätzen, die den hohen Kosten gegenüber zu stellen ist.

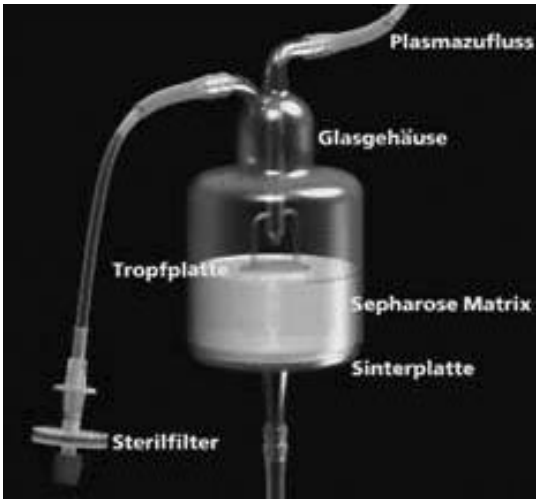
Entsprechend der zu eliminierenden Substanz kommen als Liganden Anti-IgG-Antikörper, Protein A , Phenylalanin/Tryptohan, C1q, humanes IgG, DNA oder Dextran-sulfate zur Anwendung.

Hämatologie	▪ Erworbene Inhibitoren gegen Gerinnungsfaktoren (Faktor VIII, V, XIII) ▪ Inhibitoren bei Hämophilie A und B ▪ ITP (Immunogene Thrombozytopenische Purpura) ▪ TTP (Thrombotische Thrombozytopenische Purpura) ▪ Autoimmunhämolytische Anämie ▪ Knochenmarktransplantation (ABO-Inkompatibilität)
Rheumatologie	▪ SLE (systemischer Lupus erythematodes), Anti-Phospholipid-Syndrom, Lupus-Antikoagulans ▪ Rheumatoide Arthritis ▪ Mischkollagenosen, Sklerodermie, Dermatomyositis ▪ Sjögren-Syndrom ▪ Vaskulitiden, Wegenersche Granulomatose, u.a.
Neurologie	▪ Myasthenia gravis ▪ Guillain-Barré-Syndrom ▪ CIDP (Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie) ▪ Dysproteinämische Polyneuropathien ▪ Multiple Sklerose ▪ Paraneoplastische Syndrome (Lambert-Eaton-Syndrom, Optikusneuropathie, cerebelläre Degeneration, Myoklonus, anti-Hu-Antikörper u.a.)
Kardiologie	▪ Dilatative Kardiomyopathie
Nephrologie	▪ Goodpasture-Syndrom ▪ Rezidivierendes nephrotisches Syndrom bei fokal-sklerosierender Glomerulosklerose ▪ Lupus Nephritis
Gastroentero-logie	▪ Primär biliäre Zirrhose ▪ Zöliakie ▪ Perniziöse Anämie
Transplantation	▪ Akute Abstoßungsreaktionen ▪ Leber- oder Nierentransplantationen unter hohem Spiegel zytotoxischer Antikörper
Sonstiges	▪ Kryoglobulinämie ▪ Maligner Exophtalmus ▪ IDDM (Insulin-dependent Diabetes mellitus) ▪ Pemphigus, Allergien, Urtikaria

Tabelle 1: Anwendungsgebiete der Immunglobulin-G-Immunadsorption

3.1.2 Ig-TheraSorb® - Prinzip

Kernstück der in der vorliegenden Studie verwendeten *Ig-TheraSorb 100®-Immunadsorber (PlasmaSelect/Teterow, Baxter/München)* ist die Adsorptionssäule, deren Matrix aus 100 ml feuchter CL-4-B-Sepharose besteht, welche in 0,9 %-iger NaCl-Lösung suspensiert ist. An diese sind je ml Sepharose 10 mg gegen humanes Immunglobulin gerichtete polyklonale Schafantikörper kovalent gebunden. Die maximale Bindungskapazität je Säule beträgt 12 mg humanes Immunglobulin. Die Säulen sind regenerierbar, so dass durch mehrfache Beladung höhere Adsorptionsraten erzielt werden können [145].



Plasma-zufluss:	*Zufluss von Plasma und Spülflüssigkeit*
Tropfplatte:	*Ermöglicht eine gleichmäßige Verteilung des Plasmas in der Sepharosematrix*
Sinterplatte:	*Auswaschen der Sepharose wird verhindert*
Sterilfilter:	*Kontinuierliche Druckmessung*

Abbildung 4: Aufbau der Immunadsorptionssäule

Durch die polyklonalen Schafantikörper werden Immunglobuline (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD), zirkulierende Immunkomplexe, Rheumafaktoren und Fragmente von Immunglobulinen spezifisch gebunden.

Als besonders günstig ist die gleichmäßige Senkung aller IgG-Subklassen, hervorzuheben, die durch eine Affinität zu schweren und leichten Ketten der Immunglobuline ermöglicht wird. Bisher wurden keine relevanten Adsorptionsraten anderer Plasmaproteine beobachtet [146, 147]. Allerdings scheint es zu einer geringen Senkung von Komplementfaktoren durch Aktivierung des Komplementsystems zu kommen, was bei

Immunkomplex-assoziierten Erkrankungen mit ohnehin bestehendem Komplementmangel ungünstig ist. Außerdem besteht aufgrund der Invasivität ein erhöhtes Infektionsrisiko. Säulen-spezifische Nebenwirkungen (zum Beispiel Bildung von Anti-Schaf-Antikörpern) sind bisher nicht beobachtet worden [147].

3.1.2.1 Behandlungsablauf

Die Immunadsorption wurde mit Hilfe eines Adsorptions-Desorptions-Automaten *(Mirosorb Dialyse Technik, Ettlingen/Deutschland)* durchgeführt. Für jeden Patienten wurden zwei Adsorptionssäulen benötigt, die durch Regeneration beliebig oft benutzt und insgesamt bis zu drei Jahre lang wiederverwendet werden können. Über einen kubitalen Zugang – beziehungsweise über einen Dialysekatheter - wurde mit einer Flussrate zwischen 50 und 90 ml pro Minute venöses Blut entnommen, welches durch Filtration *(Blutzellseparator Hemaplex-BT 900/B, Dideco, Mirandola/Italien)* in Plasma und zelluläre Bestandteile getrennt wurde. Das Plasma wurde mit einer geringeren Flussrate von 20 bis 25 ml pro Minute über die Adsorptionssäule *(Abbildung 4; Seite 28)* geleitet. Beim Durchdringen der Sepharosematrix werden die Immunglobuline durch die Anti-Human-Ig-Antikörper gebunden. Dabei ist die Eliminationsrate von der Flussrate und dem gereinigten Plasmavolumen abhängig. Das gereinigte Plasma wurde anschließend über die zweite Säule geleitet, so dass die erste regeneriert werden konnte. Hierzu wurden Pufferlösungen verwendet, wobei zuerst eine Spülung mit einer 0,2 M-Glycinlösung (pH 2,8), dann mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS, pH 7,2) und abschließend mit physiologischer Kochsalzlösung erfolgte. Das gereinigte Plasma wurde dem Patienten unterdessen zusammen mit den zellulären Blutbestandteilen über einen zweiten venösen Zugang am anderen Arm – beziehungsweise ein anderes Lumen des Dialysekatheters - zurückgeführt.

Die Antikoagulation innerhalb des Systems wurde mit Heparin durchgeführt. Auf eine Kombination mit Zitrat wurde bewusst verzichtet, um eine Beeinflussung der Kardiomyozytenkontraktilität durch Veränderungen der Kalziumkonzentration auszuschließen.

Die Aufbewahrung der Adsorptionssäulen erfolgte zwischen den Behandlungen mit physiologischer Kochsalzlösung und 0,01 %-igem Natriumazid bei 4°C. Vor jeder Behandlung wurde das Konservierungsmittel mit einer Pumpgeschwindigkeit von 90 bis 100 ml pro Minute mit zwei bis drei Litern steriler physiologischer Kochsalzlösung entfernt.

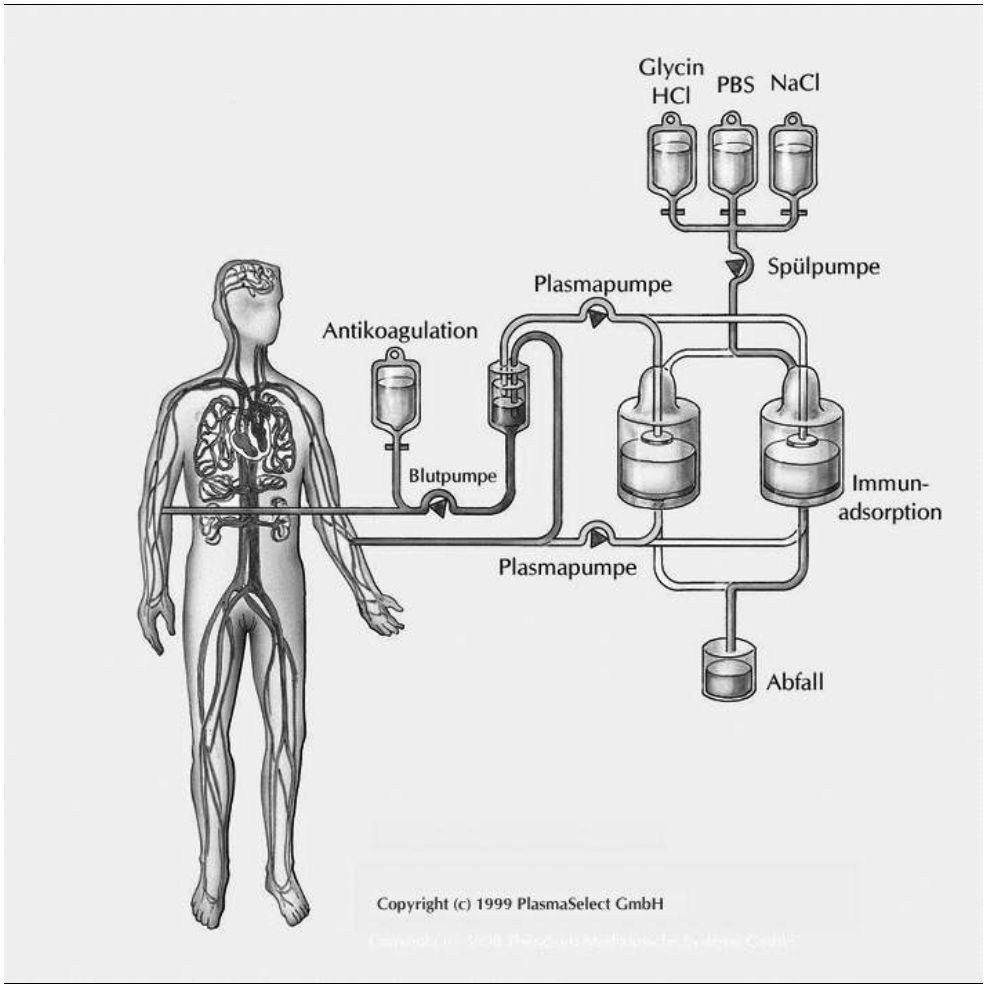


Abbildung 5: Behandlungsschema der Immunadsorption mit Ig-Therasorb®

3.2 Patientengut

3.2.1 Einschlusskriterien

Es mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- histologische Sicherung einer dilatativen Kardiomyopathie oder chronischen Myokarditis und Ausschluss einer aktiven Myokarditis durch Myokardbiopsie
- klinisches Stadium III oder IV nach der NYHA-Klassifikation zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme
- echokardiographische linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) < 30 %
- Herzindex (HI) < 2,5 l/min/m^2 und/oder pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) > 16 mmHg vor Studienbeginn (Rechtsherzkatheteruntersuchung)
- Variationsbreite von Herzzeitvolumen (HZV) und PCWP während einer 24-Stunden-Baseline-Hämodynamik jeweils < ± 30 % (vier Messungen mit mindestens 3-stündigen Zeitintervallen)
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung

3.2.2 Ausschlusskriterien

Nicht eingeschlossen wurden Patienten, bei denen

- sich eine Herzinsuffizienz auf dem Boden einer anderen Grunderkrankung entwickelt hatte. Hierunter fielen vorrangig: eine *koronare Herzerkrankung* (Ausschluss mittels Koronarangiographie innerhalb der letzten zwei Jahre), eine *hypertensive Herzerkrankung* und *primäre Klappenvitien* mit einem Schweregrad ≥ II
- eine aktive / akute Myokarditis nachgewiesen war
- eine *aktive Infektionserkrankung*, ein *chronischer Alkoholabusus*, eine *maligne oder sonstige Zweiterkrankung mit ungünstiger Prognose* oder eine *Schwangerschaft* vorlag

3.2.3 Begleitende Medikation

Für die begleitende medikamentöse Therapie wurden durch das Studienprotokoll keine Einschränkungen festgelegt. Jeder Patient wurde individuell auf die für ihn optimale Medikation eingestellt, wobei auf zur Zeit allgemein anerkannte Herzinsuffizienztherapeutika zurückgegriffen werden konnte. Die orale Medikation bestand bei allen Patienten seit mindestens drei Monaten vor Studienbeginn und durfte während des Studienzeitraumes nicht verändert werden.

3.3 Studienaufbau

3.3.1 Studiendesign

Die Untersuchungen erfolgten im Rahmen einer *offenen, randomisierten, prospektiven und kontrollierten Phase-III-Studie*. Für jeden Patienten wurde vor Beginn der Studie die Randomisierung durch einen Koordinator nach dem *Latin Square Index* vorgenommen. Dabei ergab sich die Zuordnung zur Immunadsorptionsgruppe (*Behandlungsgruppe, Verumgruppe*) oder zur Kontrollgruppe.

3.3.2 Studienablauf

Die Therapiephasen wurden auf einer kardiologischen Intensivstation eines Universitätsklinikums durchgeführt. Der Randomisierung entsprechend, wurde bei der Hälfte der Patienten zusätzlich zur bestehenden medikamentösen Therapie eine Immunadsorptionsbehandlung in vier Behandlungsabschnitten in monatlichen Abständen durchgeführt. Die Adsorptionen wurden an drei aufeinanderfolgenden Behandlungstagen – beziehungsweise während des zweiten bis vierten Behandlungsabschnittes an zwei Tagen - bis zu einem Plasmavolumen von jeweils fünf Litern durchgeführt. Es konnte jeweils eine Reduktion der Immunglobulin-G-Konzentration von mindestens 60 % erreicht werden.

Von verschiedenen Plasmaphereseverfahren weiß man, dass es in der Folge zu einem Wiederanstieg der Immunglobulinkonzentrationen im Sinne eines „Rebound-Effekts“ kommt. Dieser erklärt sich zu einem wesentlichen Anteil aus einer Antikörperneusynthese, die für die pathogenethisch bedeutenden Autoantikörper nicht erwünscht ist. Eine weitere Ursache könnten eine Rückdiffusion aus dem Gewebe, ein vermehrter Proteinabstrom aus dem Lymphsystem oder ein verminderter Immunglobulinkatabolismus sein [148]. Um einen solchen „reaktiven“ Konzentrationsanstieg - vor allem spezifischer Immunglobuline (Autoantikörper) - zu verhindern, erfolgte nach Abschluss jedes Behandlungsabschnittes die intravenöse Substitution von 0,5 g pro kg Körpergewicht eines polyklonalem Immunglobulin-G-Präparates *(Venimmun®)* über sechs Stunden.

Durch Bindung an die Fc-Rezeptoren der B-Zellen kann so die reaktive Antikörperproduktion vermindert beziehungsweise verhindert werden [149].

Während des ersten und vierten Behandlungsabschnittes erhielten alle Patienten einen Swan-Ganz-Rechtsherzkatheter. Während der intensiv-stationären Aufenthalte wurde die Herzfrequenz permanent und der arterieller Blutdruck in stündlichen Intervallen dokumentiert. Die Registrierung eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms erfolgte einmal täglich. Vor jedem stationären Aufenthalt wurde eine detaillierte Anamneseerhebung mit Beurteilung des Verlaufes der Beschwerdesymptomatik inklusive einer Einstufung nach der NYHA-Klassifikation, sowie eine ausführliche körperliche Untersuchung durchgeführt.

Zusätzlich wurden in beiden Gruppen die weiter unten aufgeführten echokardiographischen und laborchemischen Parameter entsprechend dem in *Abbildung 6* dargestellten Zeitablauf erfasst.

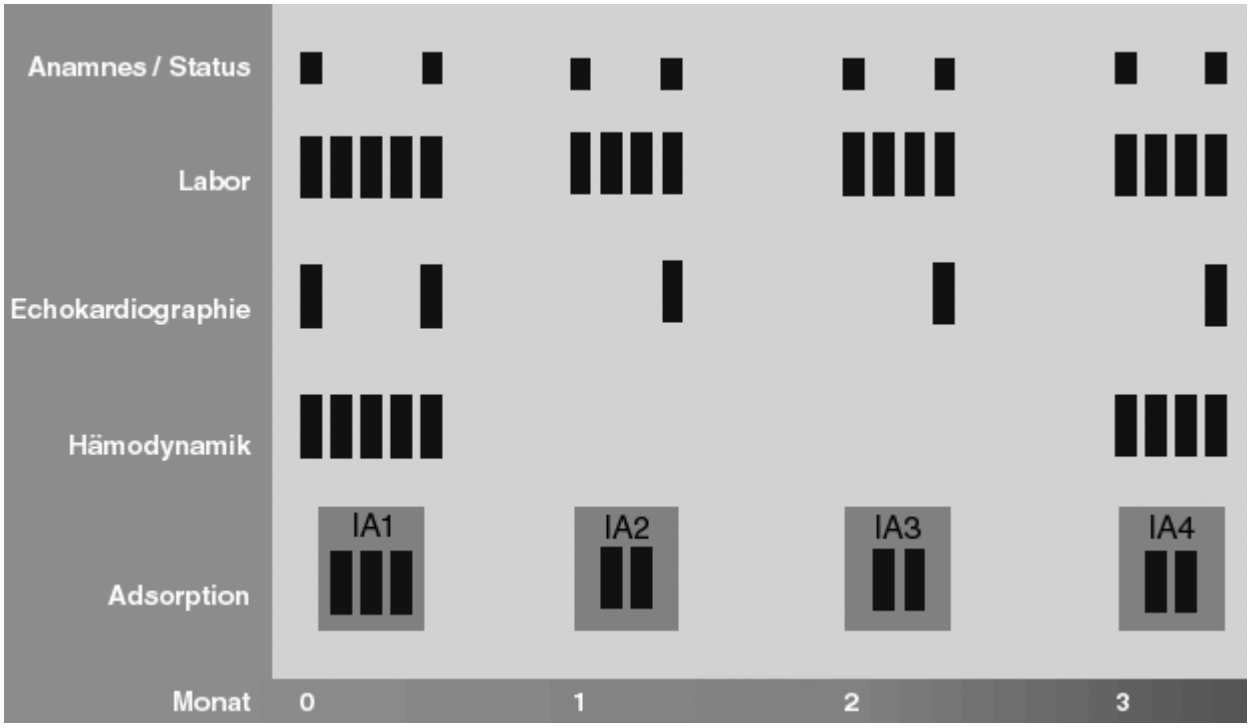


Abbildung 6: Studienablauf (IA1 bis IA4 entsprechen dem ersten bis vierten Behandlungsabschnitt)

3.4 Parameter

3.4.1 Hämodynamik

Das hämodynamische Monitoring wurde unter intensivstationären Bedingungen mit Hilfe einer Rechtsherzkatheterisierung (Swan-Ganz-Thermodilutions-Katheter) durchgeführt. Als Zugangsweg wurde, je nach anatomischen Verhältnissen, die Vena jugularis interna beziehungsweise Vena subclavia ausgewählt. In mindestens dreistündlichen Abständen wurden viermal täglich die folgenden hämodynamischen Parameter bestimmt:

I. Direkt gemessene Parameter:

- *rechts-atrialer Mitteldruck* (RA)
- *systolischer*, *diastolischer* und *mittlerer pulmonalarterieller Druck* (PAP)
- *Pulmonalkapillardruck* (= Wedge-Druck, PCWP). Dieser entspricht bei normaler Mitralklappenfunktion dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP)
- *systolischer*, *diastolischer* und *mittlerer arterieller Druck* (RR)
- Die Bestimmung des *Herzzeitvolumens* (HZV) erfolgt mit Hilfe der „*Thermodilutionsmethode*“. Hierbei dient die Temperatur als Indikatorgröße (Kälte-Bolus). Die Temperaturerfassung erfolgt mit Hilfe des in der Arteria pulmonalis positionierten Sensors des Swan-Ganz-Einschwemmkatheters (Thermistor).

  Mit hohem Druck wird (manuell oder maschinell) eine definierte Menge (hier 10 ml) eiskalter physiologischer Kochsalzlösung (0 - 4°Celsius) durch den Katheter in den rechten Vorhof injiziert. Ein angeschlossener Hämodynamik-Computer erfasst dabei den Verlauf der Temperaturänderung (*Abbildung 7*) und berechnet mit Hilfe des Integrals unter der Temperaturkurve unter Berücksichtigung der Katheterkonstanten das HZV nach folgender Formel:

$$HZV = \frac{V_I \, p_I C_I (T_B - T_I) \times 60}{p_b C_b \times \int_0^\infty \Delta D_b(t) dt}$$

V_I = injiziertes Volumen (ml)
p_I = spezifisches Gewicht der Injektionsflüssigkeit
p_B = spezifisches Gewicht des Blutes
C_I = spezifische Wärme der Injektionsflüssigkeit
C_B = spezifische Wärme des Blutes
T_B = Bluttemperatur
T_I = initiale Temperatur der Injektionsflüssigkeit (°C)
T_B = initiale Temperatur des Blutes (°C)
A = Fläche unter der Thermodilutionskurve
60 = 60 s/min
$\int_0^\infty \Delta D_b(t) dt$ = Zeit-Temperatur-Integral (Fläche unter der Thermodilutionskurve)

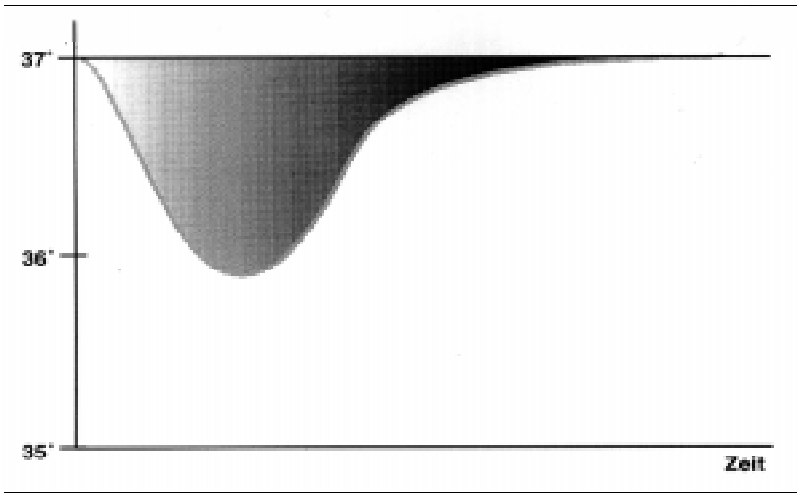


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Thermodilutionsmessung

Die Thermodilutionsmethode ist anderen Bestimmungsverfahren, wie der Berechnung nach dem Fick´schen Prinzip, dem Farbstoffinjektionsverfahren, der elektromagnetischen Flussmessung oder der (kontinuierlichen) Berechnung aus der arteriellen Pulskurve vorzuziehen [150-152]. Dabei gewährleistet die Verwendung einer Injektionsmenge von 10 ml die beste Reproduzierbarkeit, beziehungsweise die geringste Variabilität der Messergebnisse im Vergleich zu anderen Flüssigkeitsvolumina [150, 151]. Die Genauigkeit dieser Methode kann - wie in unserer Studie geschehen - durch Verwendung eiskalter Injektionslösung (0 - 4° Celsius) zusätzlich verbessert werden [153]. Pro HZV-Messung wurden zwischen drei und fünf Injektionen durchgeführt und der Mittelwert gebildet, wodurch die Fehlerquote deutlich verringert werden kann [151, 154].

I. Errechnete Parameter:

Aus den direkt gemessenen Parametern wurden mit Hilfe eines Hämodynamik-Computers die folgenden Werte berechnet:

- *Herzindex* (HI, CI) $= \frac{HZV}{m^2\,KOF}$ $\left(\frac{l}{min\,m^2}\right)$
- *Schlagvolumen* (SV) $= \frac{HZV}{Hf}$ (ml)
- *Schlagvolumenindex* (SVI) $= \frac{SV}{m^2\,KOF}$ $\left(\frac{ml}{m^2}\right)$
- *Pulmonalvaskulärer Widerstand* (PVR) $= \frac{PA_{mittel} - PCWP}{HZV} \times 80$ $(dyn \times sec \times cm^{-5})$
- *Systemvaskulärer Widerstand* (SVR) $= \frac{RR_{mittel} - RA_{mittel}}{HZV} \times 80$ $(dyn \times sec \times cm^{-5})$

3.4.2 Echokardiographie

Alle Untersuchungen wurden „blind“, das heißt ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit durchgeführt. Die Messungen erfolgten in Linksseitenlage, sowie in Atemmittellage, um atemabhängige Veränderungen des Signals zu vermeiden. Es wurde ein *Hewlett-Packard-Ultraschallgerät (HP SONOS 5500)* mit einer 2,5-MHz-Ultraschallsonde verwendet. Die dopplerechokardiographischen Untersuchungen erfolgten in konventioneller und farbkodierter Technik. Alle Untersuchungen wurden mit einem SVHS-Videorekorders aufgezeichnet. Gleichzeitig wurde jeweils ein bipolares Elektrokardiogramm abgeleitet. Folgende Parameter wurden bestimmt:

M – MODE (parasternale Längsachse)
▪▪ Diastolische Wanddicke des interventrikulären Septums und der linksventrikulären Hinterwand (***IVS-EDD/ LV-PW-EDD***) *[mm]* ▪▪ Maximaler diastolischer und kleinster systolischer Durchmesser des linken Ventrikels (***LV-EDD / LV-ESD***) *[mm]* ▪▪ Maximaler Durchmesser des linken Vorhofs (***LA-maxD***) *[mm]* ▪▪ Maximaler Durchmesser des Aortenklappenringes (***AR-maxD***) *[mm]*
B – MODE (Vierkammerblick)
▪▪ Linksventrikuläres enddistolisches und endsystolisches Volumen (***LV-EDV / LV-ESV***) *[mm]*, sowie linksventrikuläre Ejektionsfraktion (***LV-EF***) *[%]* [Berechnung *nach Simpson]*
DOPPLERECHOKARDIOGRAPHIE
▪▪ Dezelerationszeit (***DT***) *[ms]* auf Mitralklappenebene ▪▪ Quantifizierung von ***Klappenfehlern*** *V_E = frühdiastolisches Flußgeschwindigkeitsmaximum* *V_A= spätdiastolisches Flussgeschwindigkeitsmaximum* *AT = Anstiegszeit* *DT = Dezelerationszeit*
VISUELL
▪▪ Klappenfunktions- und Wandbewegungsanalyse

Tabelle 2: Übersicht der echokardiographischen Parameter

Die Berechnung der echokardiographischen Parameter erfolgte nach den Konventionen der *American Heart Association* beziehungsweise der *American Society of Echocardiography* [155, 156].

Bei Verwendung moderner Echokardiographiegerätetechnik besteht auch bei bereits deutlich eingeschränkter Ventrikelfunktion eine hohe Korrelation im Vergleich mit invasiven Meßmethoden [157].

Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit und der fehlenden Invasivität erfolgte deshalb die Verlaufsbeobachtung der linksventrikulären Funktion mit Hilfe der Dopplerechokardiographie.

3.4.3 Laborparameter

Die folgenden Parameter wurden entsprechend dem in *Abbildung 6 (Seite 34)* dargestellten Zeitablauf bestimmt:

- Serologie: C-reaktives Protein, Blutbild, Natrium, Kalium, Kreatinin, Albumin, Protein
- Immunglobuline: IgG, IgA, IgM
- Gerinnung: Quick, PTT, Fibrinogen
- Antikörper: β_1-Adrenozeptor-stimulierende Auto-Antikörper
- Immunologie: IL-6, IL-8, sIL-2R, TNF-α
  CD3, CD4, CD8 (nur Baseline, kein Follow-Up)
- Rheologie: Vollblut- und Plasmaviskosität
- Katecholamine: Noradrenalin, Adrenalin
- Sonstige: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Die Bestimmungen der rheologischen Parameter wurden spätestens drei Stunden nach venöser Blutentnahme vorgenommen. Zur Messung der Plasmaviskosität wurde ein Plasmaviskosometer *(Fresenius, Bremen)* verwendet. Die Bestimmung der Vollblutviskosität erfolgte bei 25 ± 0,2° C mit einer Präzision von ± 2 % mit einem Mikroviskosimeter *(Ubbelhode, DIN 51 562, Schott)* bei einer Scherrate von 800 l/s, entsprechend den Verhältnissen, wie sie in kleinsten Arterien und Kapillaren herrschen.
Die Bestimmung der löslichen Immunmodulatoren erfolgte mit den folgenden Enzymimmunoassays: Konzentrationen von Tumornekrosefaktor Alpha (TNF-α), Interleukin-6 und löslichem Interleukin-2 Rezeptor (sIL-2R, CD25) wurden mit Hilfe des *Immulite®*

Immunoassay-Systems (DPC Biermann, Bad Nauheim), löslicher TNF-Rezeptor I (sTNF-R1) und II (sTNF-R2) mittels *Quantikine™ ELISA-Kit (DPC Biermann)* gemessen.

Die Bestimmung der β_1-Auto-Antikörper erfolgte am Max Delbrück Institut Berlin-Buch nach der von *Wallukat et al.* beschriebenen Methode [158].

3.4.4 Histologische Untersuchungen

Von jedem Patienten wurden fünf rechtsventrikuläre Biopsien aus dem Bereich des interventrikulären Septums entnommen, in vierprozentiger Formalin-Lösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Hiervon wurden 2 µm dicke Schnitte angefertigt. In allen Fällen konnte eine akute Myokarditis entsprechend den *Dallaskriterien* ausgeschlossen werden [159]. Zusätzlich wurden immunhistologische Untersuchungen durchgeführt. Mittels *Streptavidin-Biotin-Methode* wurde das Vorliegen aktiver Entzündungszellen ausgeschlossen [160]. Für die immunhistochemischen Untersuchungen wurden CD3-, CD4- beziehungsweise CD8-Antikörper verwendet *(DAKO, Hamburg; NOVACASTRA, Newcastle upon Tyne)*.

3.4.5 Statistik

Die erhobenen Daten wurden zunächst mit Hilfe deskriptiver statistischer Verfahren untersucht. Alle Ergebnisse werden in der vorliegenden Arbeit als arithmetische Mittelwerte und Standardfehler (*SE*; *standard error*) angegeben.

Als statistische Testverfahren kamen zur Anwendung:

- Zur Signifikanzbestimmung zwischen den beiden Patientengruppen zu äquivalenten Behandlungsabschnitten wurde der nicht-parametrische Rangsummentest nach *MANN-WHITNEY* für unverbundene Stichproben durchgeführt.
- Veränderungen, die im Verlauf der Studie innerhalb einer Gruppe beobachtet werden konnten, wurden mit dem verteilungsunabhängigen Test nach *WILCOXON* für verbundene Stichproben auf ihre Signifikanz geprüft.
- Die Berechnung von Korrelation erfolgte nach *PEARSON*.
- Die NYHA-Klassifikationen nach Behandlungsende wurden mit dem *KRUSKAL-WALLIS-H-TEST* für unverbundene Stichproben analysiert.

Den Signifikanzanalysen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p<0,05$ zugrunde gelegt. Signifikante Unterschiede wurden in Tabellen, Diagrammen und Abbildungen durch einen Stern (*), hohe Signifikanzen ($p<0,01$) durch zwei Sterne (**) markiert.

Zur Datenauswertung, statistischen Analyse und graphischen Darstellung wurden die Software-Programme *SPSS für Windows 9.0, Excel 2000 und Word 2000* verwendet.

4 ERGEBNISSE

4.1 Allgemeines (Baseline)

Es wurden 18 Patienten in die Studie eingeschlossen. Jeweils neun wurden nach Randomisierung der Verum- (IA-Gruppe) und Kontrollgruppe (KO) zugeteilt. Die Teilnahme an der Immunadsorptionsstudie musste in keinem Fall vorzeitig beendet werden.

Zu Beginn der Studie (Baseline) ergaben sich weder für das ***Patientenalter***, noch für die ***Erkrankungsdauer*** signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen (*Abbildung 8 und Abbildung 9*).

Das durchschnittliche Alter lag in der IA-Gruppe bei 49,67 (SE 3,27), die Krankheitsdauer bei 4,0 (SE 0,6) Jahren gegenüber 55,3 (SE 2,73) und 4,4 (SE 0,7) Jahren.

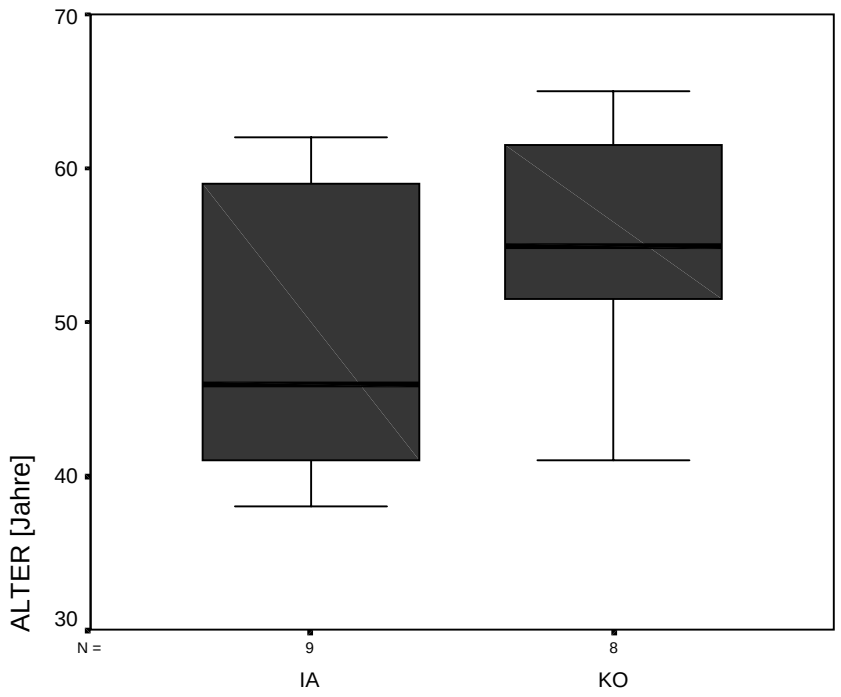


Abbildung 8: Patientenalter (Baseline)
(fettgedruckter schwarze Linie = Mittelwert; Quadrat = Spannweite der Werte)

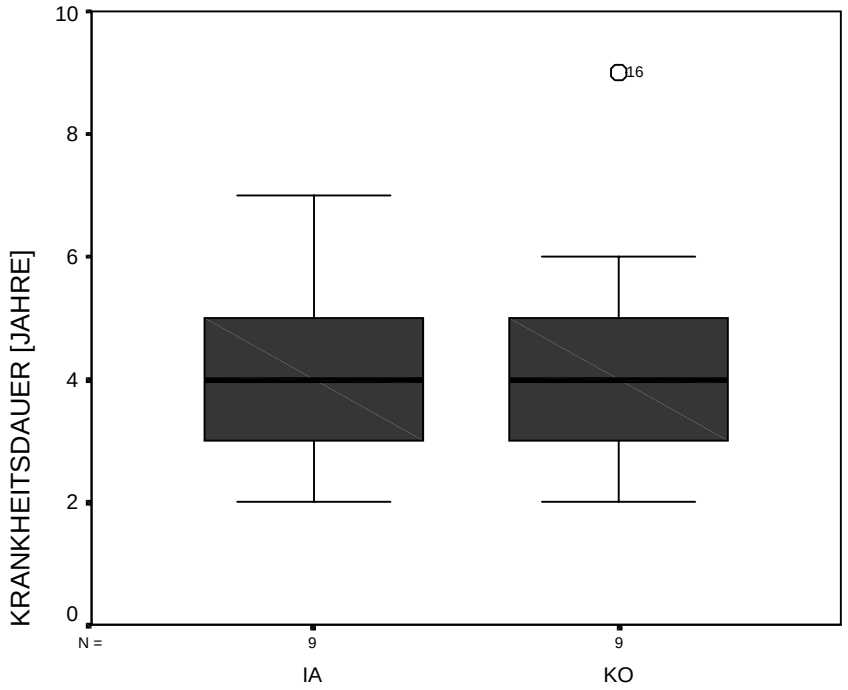


Abbildung 9: Krankheitsdauer (Baseline)
(fettgedruckte schwarze Linie = Mittelwert; Quadrat = Spannweite der Werte)

Bezüglich der begleitenden ***Medikation*** bestanden ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (*Tabelle 3*).

	Immunadsorptionsgruppe										Kontrollgruppe									
Patient	01	06	07	09	12	13	19	20	21	Σ	02	03	04	08	10	11	14	15	18	Σ
ACE-Hemmer	X	X	X	X	X	X	X	X	X	**8**	X	X	X	X	X	X	X	X	X	**9**
β-Blocker			X		X					**2**								X	X	**2**
α-Blocker	X									**1**										**0**
Digitalis	X	X	X	X	X	X	X	X	X	**9**	X	X	X	X	X	X	X	X	X	**9**
Nitrate	X	X	X					X	X	**5**	X	X	X	X	X	X	X		X	**8**
Diuretika	X	X	X	X	X	X	X	X	X	**9**	X	X	X	X	X	X	X	X	X	**9**

Tabelle 3: Begleitmedikation (Baseline)

Auch hinsichtlich der klinischen Einschätzung nach der ***NYHA-Klassifikation*** fand sich vor Studienbeginn eine homogene Verteilung (*Tabelle 4*).

Gruppe	NYHA-I	NYHA-II	NYHA-III	NYHA-IV
Immunadsorptionsgruppe	-	-	6	3
Kontrollgruppe	-	-	8	1

Tabelle 4 : NYHA-Klassifikation (Baseline)

Tabelle 5 gibt einen Überblick über weitere wichtige Parameter vor Beginn der Studie.

	Verumgruppe	Kontrollgruppe	*p*
Hämodynamik			
HI [l/min/m^2]	2,1 ± 0,1	2,3 ± 0,1	*0,185*
SVI [ml/m^2]	27,8 ± 2,3	27,6 ± 1,3	*0,895*
PCWP [mmHg]	16,0 ± 2,7	17,6 ± 2,7	*0,566*
RA [mmHg]	6,0 ± 1,7	6,4 ± 1,6	*0,614*
SVR [dyn· s· cm^{-5}]	1428 ± 74	1400 ± 38	*0,658*
PVR [dyn· s· cm^{-5}]	200 ± 16	160 ± 13	*0,216*
PA_{mittel} [mmHg]	27,1 ± 2,6	26,5 ± 3,1	*0,929*
RR_{mittel} [mmHg]	84,7 ± 2,0	83,2 ± 1,6	*0,507*
Hf [min^{-1}]	79,5 ± 4,5	84,5 ± 3,1	*0,536*
Echokardiographie			
LV-EF [%]	22,6 ± 1,7	20,1 ± 1,2	*0,251*
LV-EDD [mm]	69,0 ± 2,5	69,0 ± 2,1	*0,791*
LV-EDDI [mm/m^2]	33,7 ± 1,7	35,4 ± 1,3	*0,605*
LV-ESD [mm]	58,0 ± 3,4	60,3 ± 2,1	*0,931*
LV-ESDI [mm/m^2]	28,4 ± 1,9	31,0 ± 1,3	*0,489*
DT [ms]	115 ± 4,1	85 ± 5,8	*0,893*
Immunologie			
CD_3 [Zellen/mm^2]	3,1 ± 0,8	3,6 ± 1,0	*0,723*
CD_4 [Zellen/mm^2]	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,2	*0,986*
CD_8 [Zellen/mm^2]	1,8 ± 0,4	1,9 ± 0,6	*0,965*

Tabelle 5: Baselineparameter – Hämodynamik, Echokardiographie, Immunologie (Hf = Herzfrequenz, HI = Herzindex, SVI = Schlagvolumenindex, PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck, RA = rechtsatrialer Druck, RRmittel = mittlerer arterieller Druck, PAmittel = mittlerer pulmonalarterieller Druck)

4.2 Hämodynamik

In der IA-Gruppe stieg der ***Herzindex (HI)*** nach drei Monaten – also nach Abschluss des vierten Behandlungsabschnitts – hoch signifikant von 2,1 (SE 0,08) auf 3,0 (SE 0,29) l/min/m^2 an (p=0,008) und blieb in der Kontrollgruppe mit 2,3 (SE 0,06) und 2,2 (SE 0,09) l/min/m^2 nahezu stabil (*Abbildung 10*). Bereits nach dem ersten Behandlungsabschnitt lag ein hoch signifikanter Anstieg des Herzindex von 2,1 auf 2,8 (SE 0,09) l/min/m^2 vor (p=0,007). Nach dem vierten Behandlungsabschnitt konnte nochmals eine moderate Zunahme von 2,8 (SE 0,24) auf 3,0 (SE 0,29) l/min/m^2 registriert werden (p=0,042) (*Abbildung 11*).

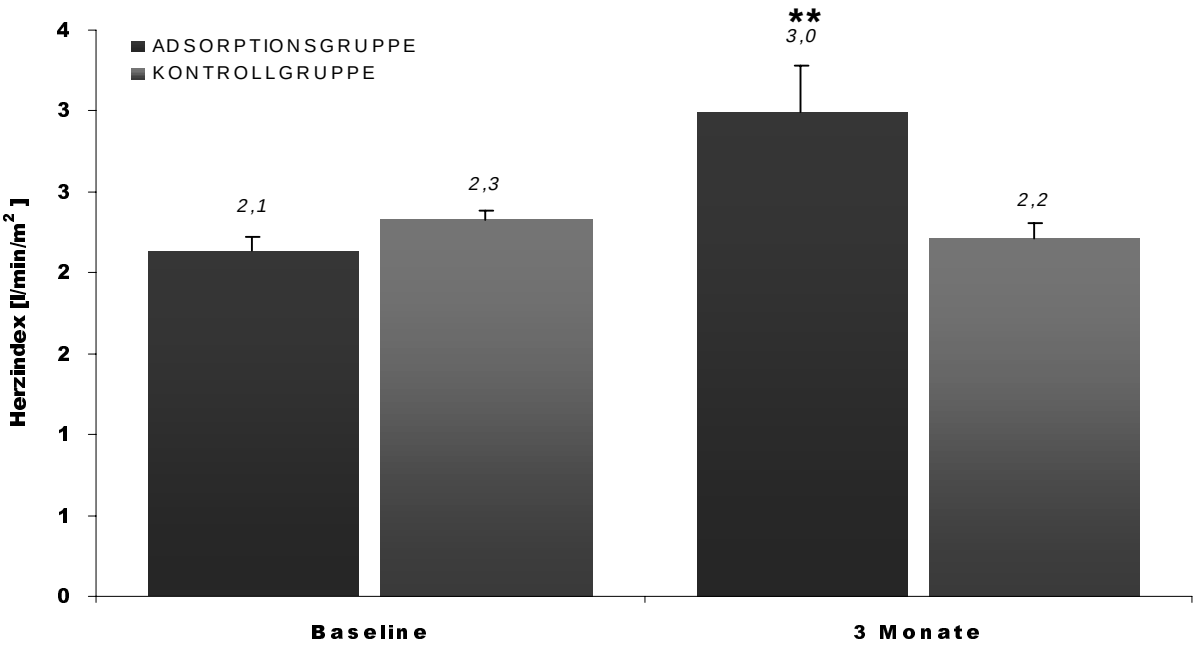


Abbildung 10: Herzindex vor Studienbeginn und nach dem vierten Behandlungsabschnitt

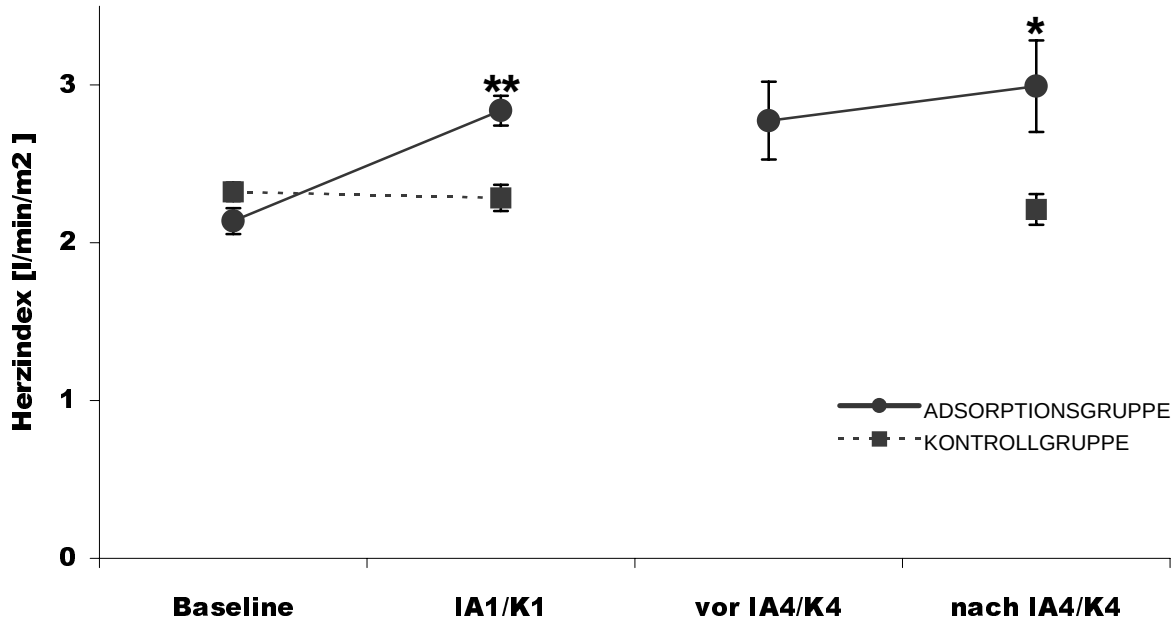


Abbildung 11: Herzindex vor und nach dem ersten bzw. dem vierten Behandlungsabschnitt
(Für die Kontrollgruppe existieren zum Zeitpunkt „vor K4“ nicht genug Messwerte, so dass in der Abbildung kein Mittelwert dargestellt wurde)

Die prozentualen Veränderungen des Herzindex am Ende der Studie im Verhältnis zu den Ausgangswerten werden für beide Gruppen in *Abbildung 12* dargestellt.

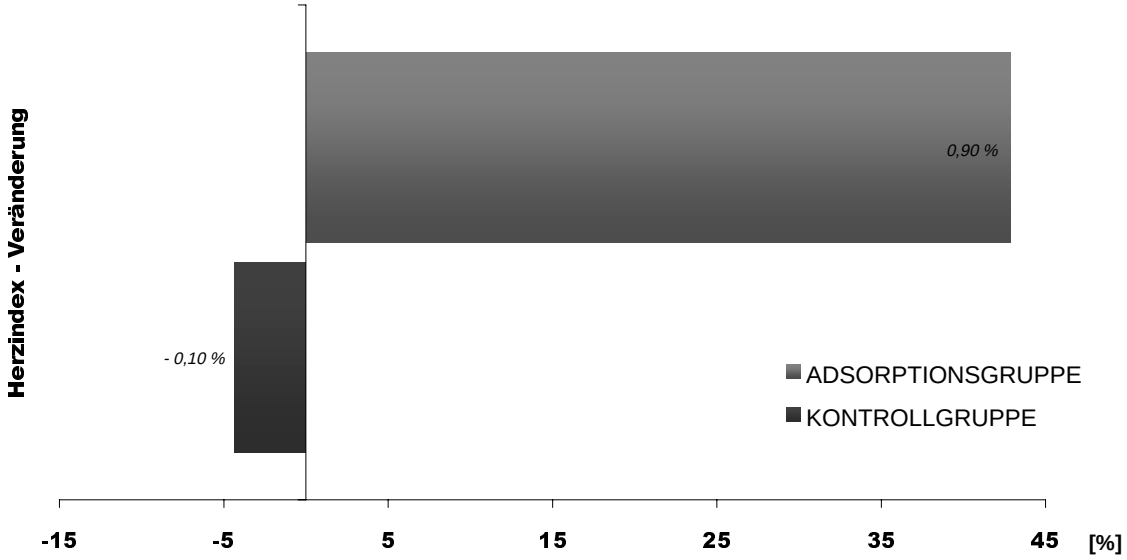


Abbildung 12: Entwicklung des Herzindex (prozentuale Darstellung)

Alle Patienten haben – mit drei Ausnahmen – im Bezug auf den Herzindex (HI) von jedem einzelnen Behandlungsabschnitt deutlich profitiert (*Abbildung 13*).

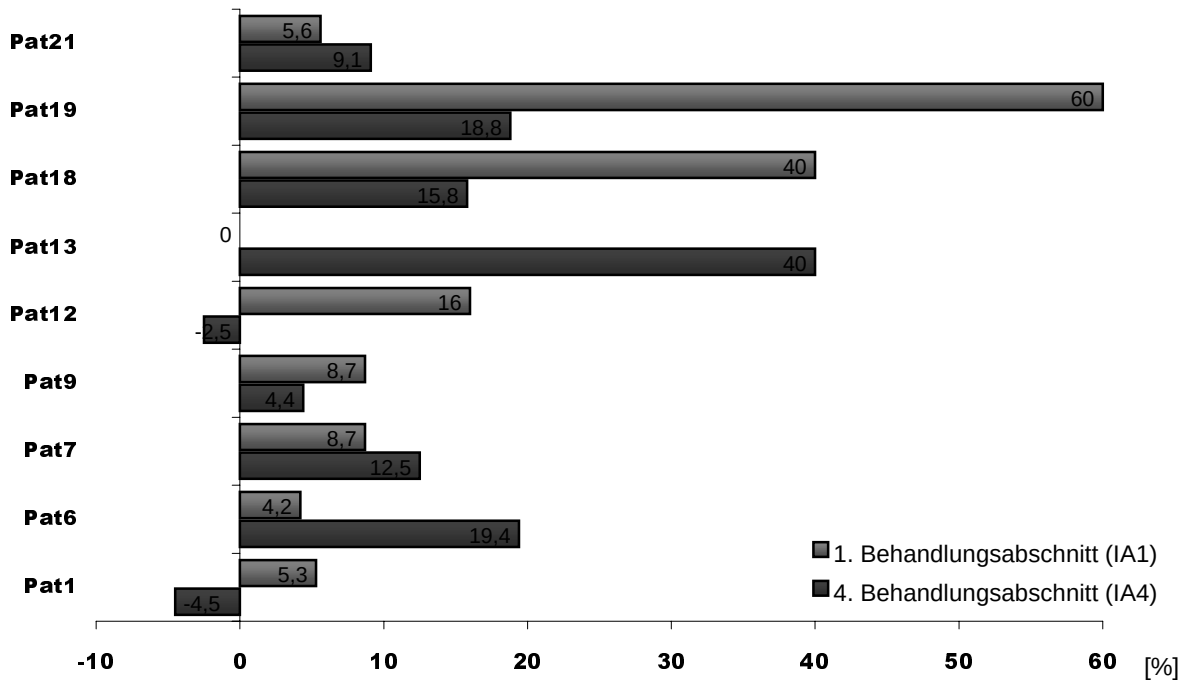


Abbildung 13: Prozentuale Veränderungen des Herzindex (IA-Gruppe)

Des weiteren fand sind in der Behandlungsgruppe eine negative ***Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und der Steigerung des Herzindex*** (*Abbildung 14*) mit einem Korrelationskoeffizient von r=-0,796 (p=0,01). Das heißt, die erreichte Verbesserung des Herzindex war umso größer, je kürzer die Erkrankung bestand. In der Kontrollgruppe bestand kein Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern (r=0,026).

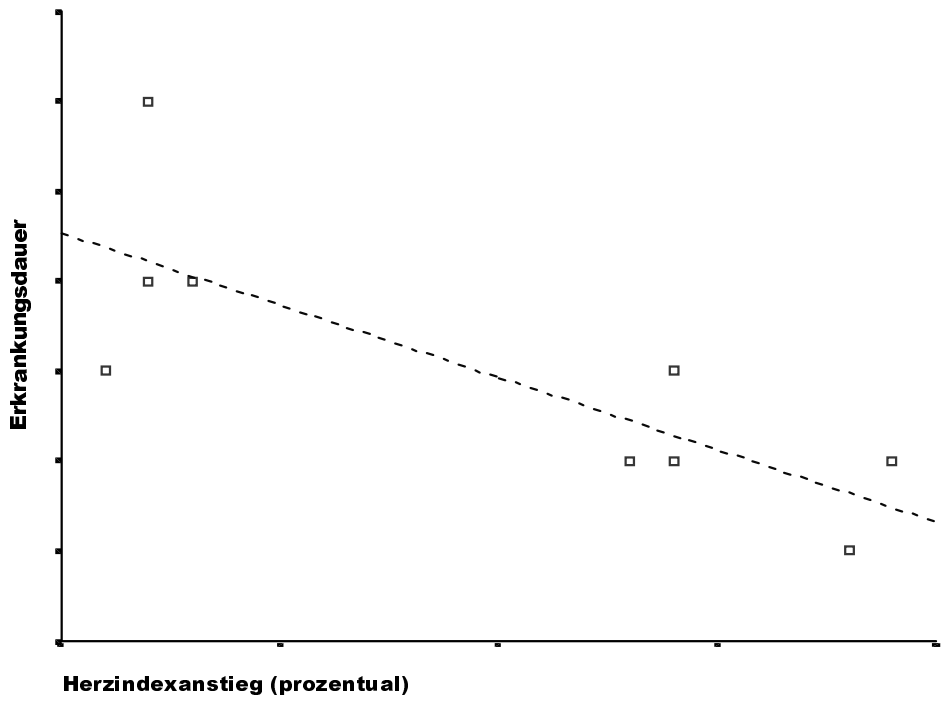


Abbildung 14: Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Herzindex (IA-Gruppe)

Für den ***Schlagvolumenindex (SVI)*** fand sich folgender Verlauf: In der IA-Gruppe stieg er nach Ende der Behandlungsdauer von 27,8 (SE 2,27) auf 42,2 (SE 5,40) ml/m^2 hoch signifikant an (p=0,008) und war in der Kontrollgruppe ohne relevante Veränderungen (p=0,76) mit 27,6 (SE 1,31) und 28,4 (SE 2,44) ml/m^2 (*Abbildung 15*).

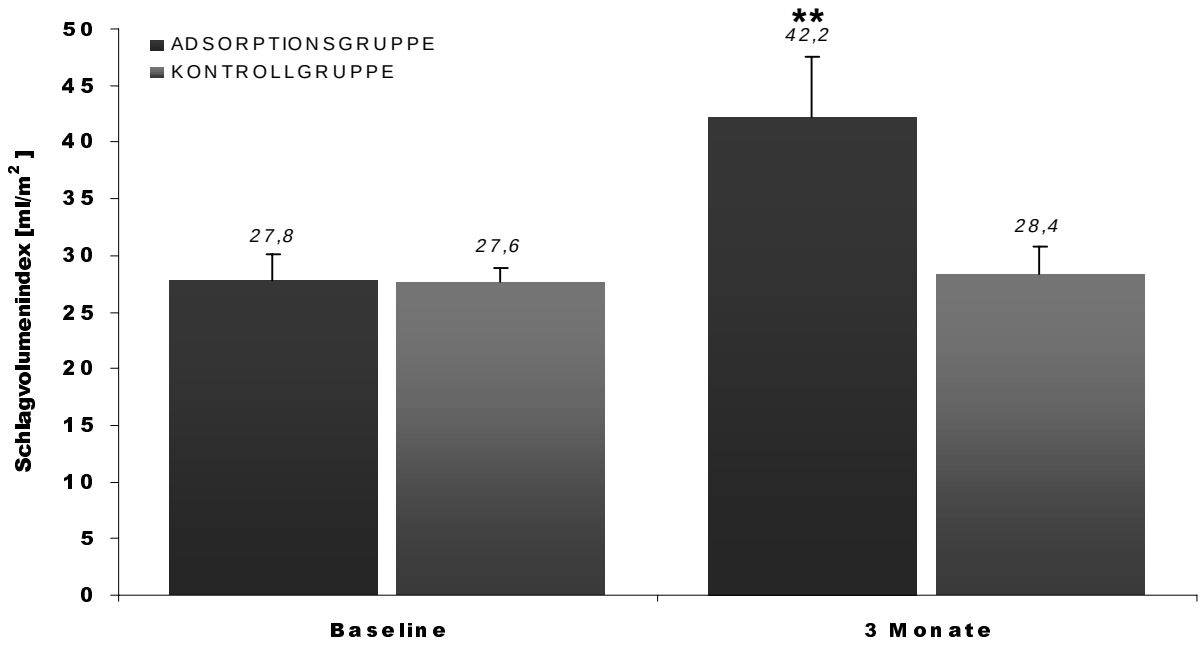


Abbildung 15: Schlagvolumenindex vor Studienbeginn und nach drei Monaten

Im Detail ergab sich für die IA-Gruppe nach dem ersten Behandlungsabschnitt bereits ein hoch signifikanter Anstieg von 27,8 (SE 2,30) auf 36,2 (SE 2,51) ml/m^2 (p=0,008). Im vierten Abschnitt konnte nochmals eine Zunahme von 36,67 (SE 4,46) auf 42,2 ml/m^2 (p=0,012) erzielt werden (*Abbildung 16*).

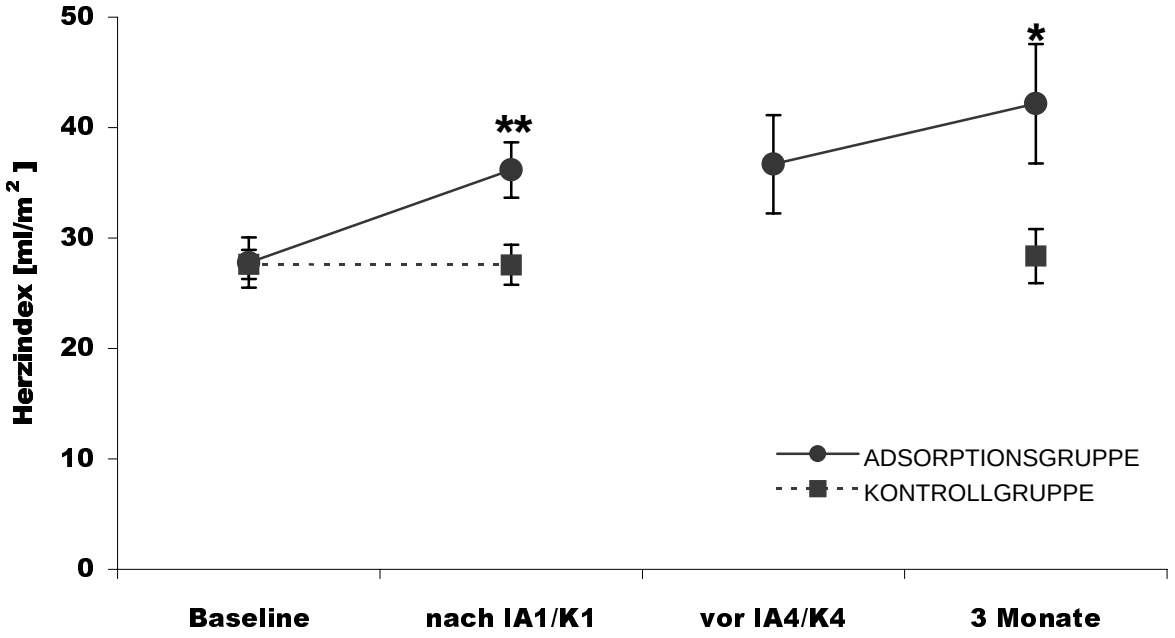


Abbildung 16: Schlagvolumenindex (erster und vierter Behandlungsabschnitt)

(Für die Kontrollgruppe existieren zum Zeitpunkt „vor K4“ nicht genug Messwerte, so dass in der Abbildung kein Mittelwert dargestellt wurde)

Abbildung 17 stellt nochmals die prozentualen Veränderungen des SVI am Ende der Studie im Verhältnis zu den Ausgangswerten graphisch dar.

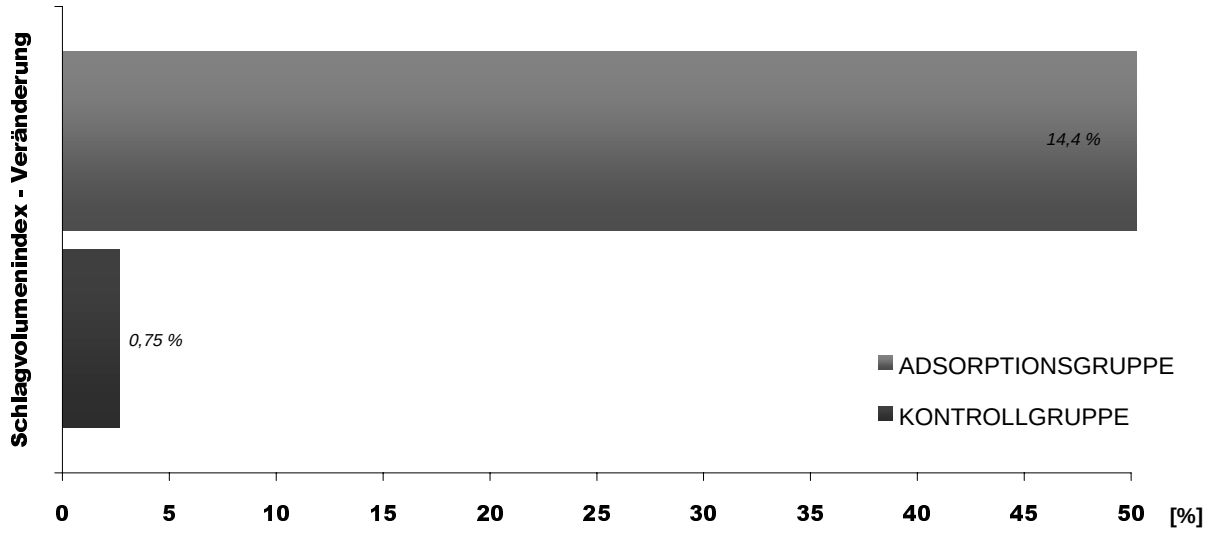


Abbildung 17: Entwicklung des Schlagvolumenindex (prozentuale Darstellung)

Alle Patienten haben in jedem einzelnen Behandlungsabschnitt mit einer Zunahme des Schlagvolumenindex reagiert (*Abbildung 18*).

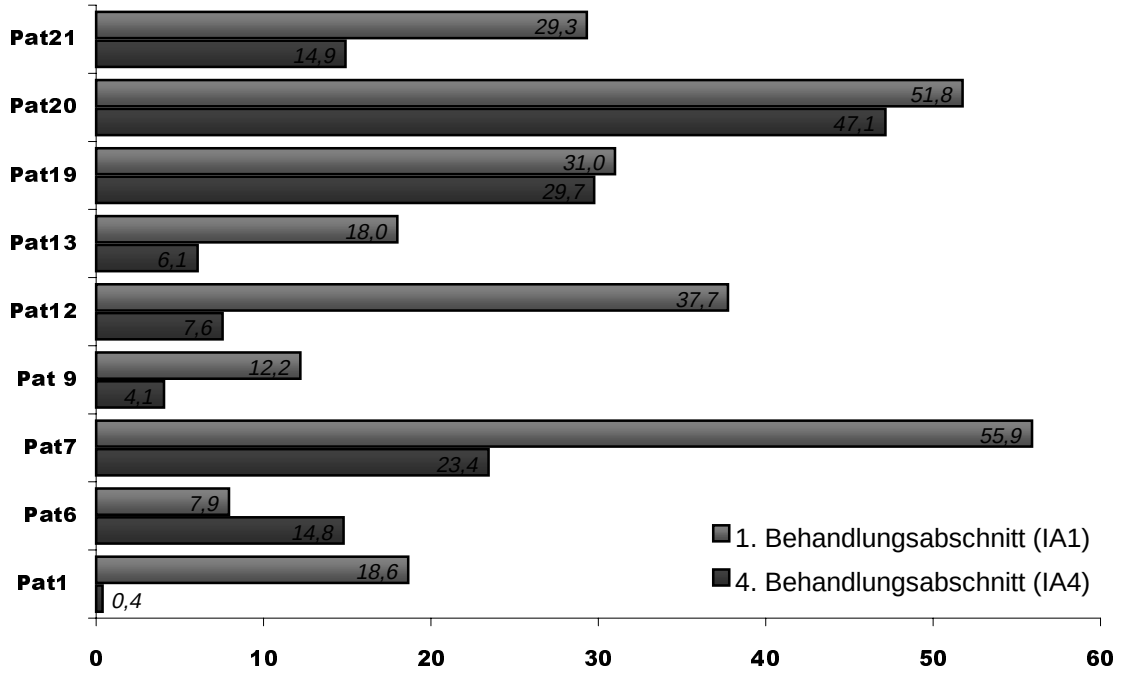


Abbildung 18: Schlagvolumenindex – prozentuale Veränderungen (IA-Gruppe)

Der ***systemvaskuläre (SVR)*** und der ***pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR)*** waren nach Behandlungsende deutlich erniedrigt im Vergleich zu den Baselinewerten.

Der SVR fiel in der IA-Gruppe hoch signifikant von 1428 (SE 74) auf 1025 dyn· s· cm^{-5} (SE 121) (p=0,008) ab. Demgegenüber fanden sich in der Kontrollgruppe stabile Werte mit 1400 (SE 37) und 1496 dyn· s· cm^{-5} (SE 77). Im einzelnen konnte in der IA-Gruppe nach dem ersten Behandlungsabschnitt ein Abfall von 1428 auf 997 dyn· s· cm^{-5} (SE 44) (p=0,008) und nach dem vierten Abschnitt von 1051 (SE 95) auf 1025 dyn· s· cm^{-5} (SE 121) beobachtet werden.

Der PVR war nach der ersten Behandlung von 200 (SE 27) auf 135 dyn· s· cm^{-5} (SE 13) abgefallen. Während dem letzten Abschnitt blieb er mit 128 (SE 25) und 128 dyn· s· cm^{-5} (SE 20,91) stabil. Die PVR-Veränderungen in der IA-Gruppe nach Studienabschluss waren im Vergleich zu den Ausgangswerten statistisch signifikant (p=0,008) (*Abbildung 19*).

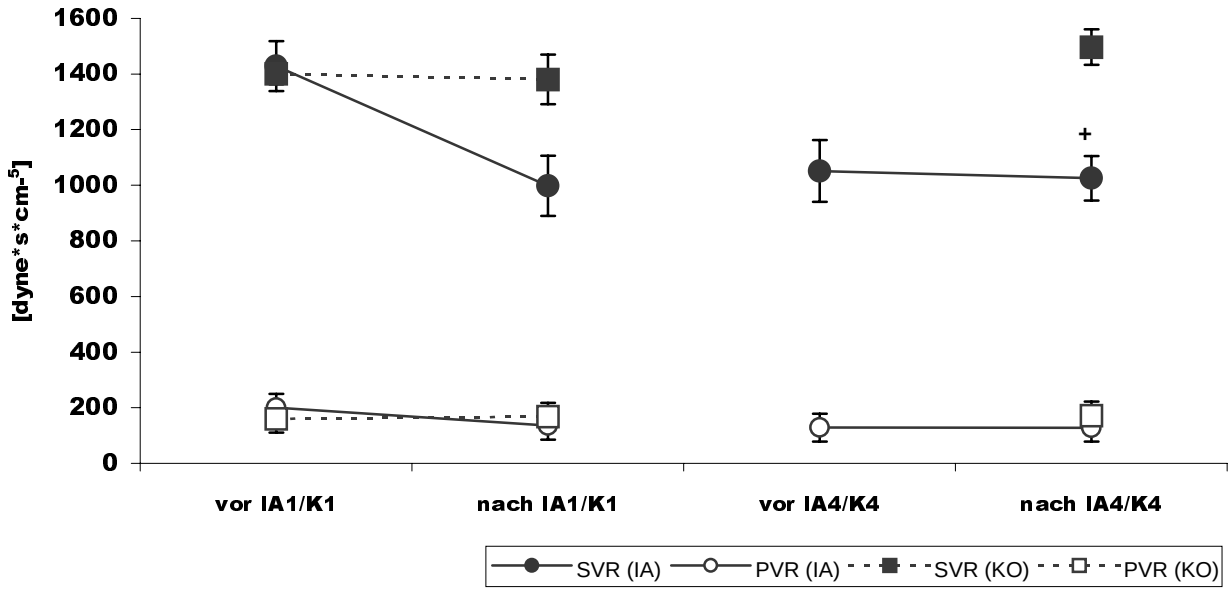


Abbildung 19: Verlauf von systemvaskulärem (SVR) und pulmonalvaskulärem Widerstand (PVR)
[+ = signifikant im Vergleich zu Ausgangswert;p<0,05]
(Für die Kontrollgruppe existieren zum Zeitpunkt „vor K4“ nicht genug Messwerte, so dass in der Abbildung keine Mittelwerte dargestellt wurden)

Die durchschnittliche ***Herzfrequenz*** blieb bei allen Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil (*Abbildung 20*).

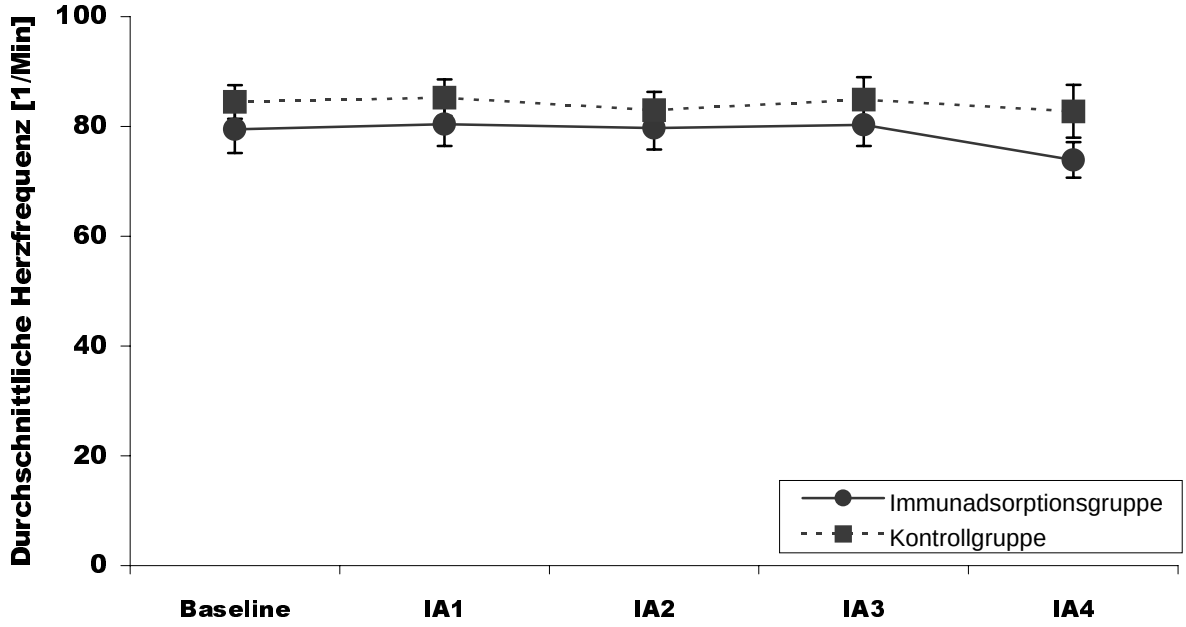


Abbildung 20: Herzfrequenzverlauf

Ebenso kam es zu keinen signifikanten Veränderungen des ***rechtsatrialen Druckes (RA)*** und des ***mittleren systemarteriellen Druckes (RR_{mittel})***.

Für den ***pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP)*** und den ***mittleren pulmonalarteriellen Druck (PAP_m)*** wurde in der IA-Gruppe jeweils ein Abfall beobachtet. Diese Veränderungen wiesen in der Analyse jedoch keine statistische Signifikanz auf (*Abbildung 21*).

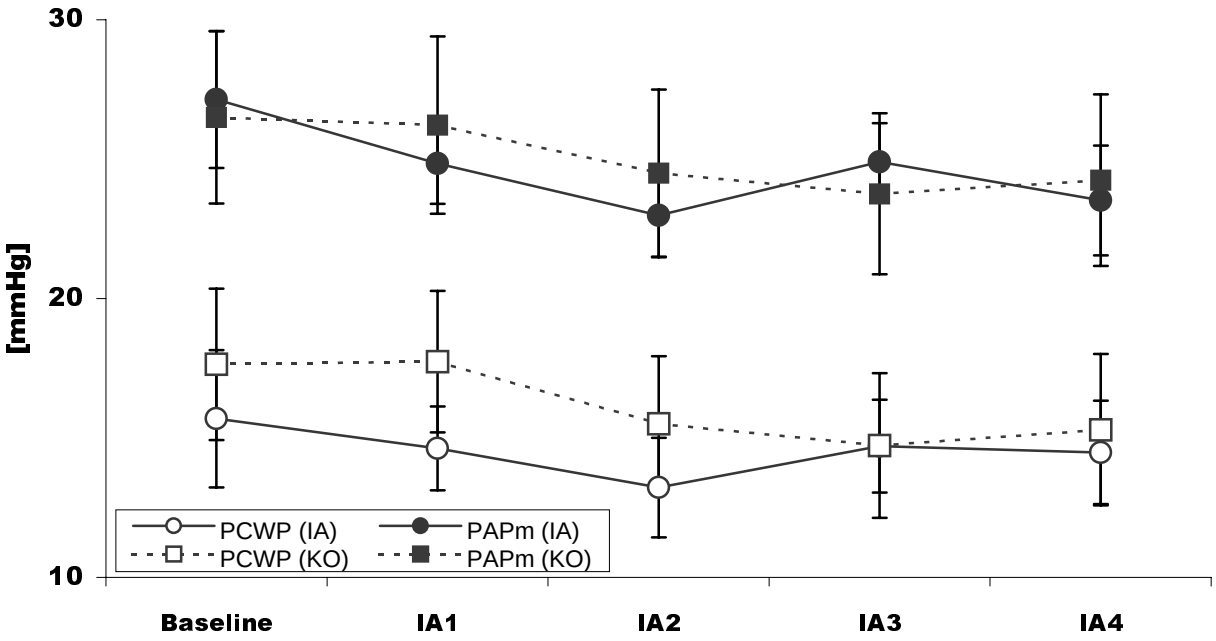


Abbildung 21: Pulmonalkapillärer Verschluss- (PCWP) und pulmonalarterieller Mitteldruck (PAP_m)

4.3 Echokardiographie

Für die echokardiographischen Parameter konnten in der Immunadsorptionsgruppe folgende Veränderungen festgestellt werden: Die ***linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF)*** zeigte nach drei Monaten einen hoch signifikanten Anstieg von 22,7 (SE 1.66) auf 33,0 % (SE 2.16) (p=0,008) (*Abbildung 22*).

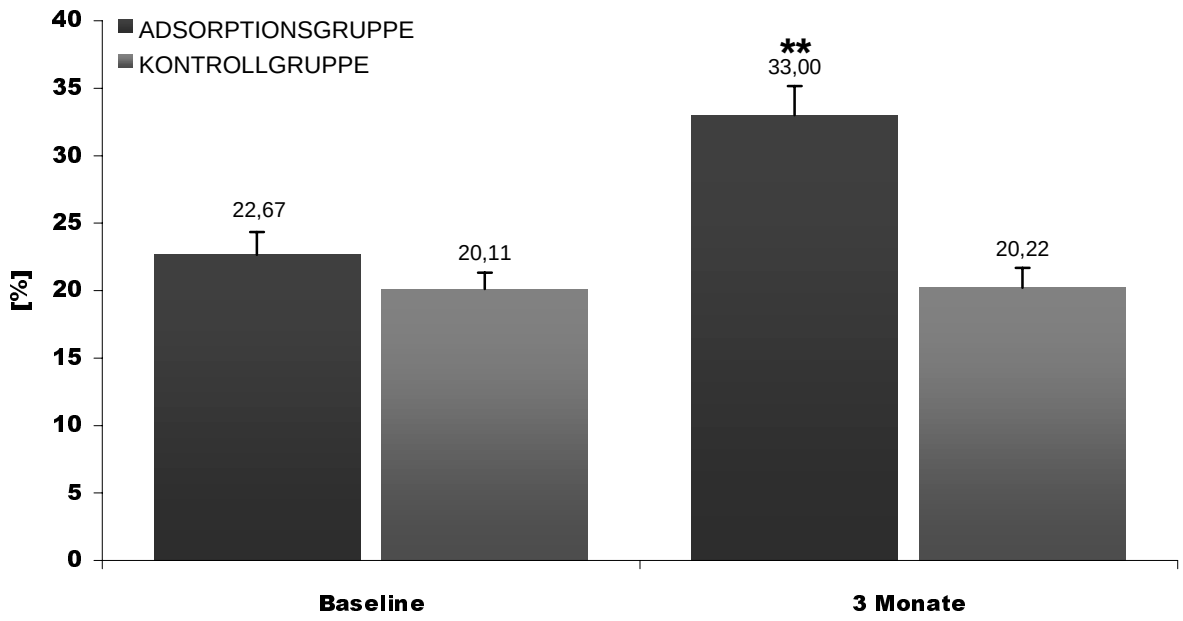


Abbildung 22: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die detaillierte Verlaufsbetrachtung der LV-EF zeigt, dass es nach jedem einzelnen Behandlungsabschnitt - mit Ausnahme des Übergangs vom zweiten zum dritten - zu einem Anstieg kam. Von 22,7 % (SE 1.66) vor Studienbeginn stieg sie zunächst auf 29,3 % (SE 2,46) an (p=0,008). Nach dem zweiten Abschnitt lag sie bei 30,4 % (SE 1.57). Vom dritten zum vierten Behandlungsabschnitt wurde nochmals ein Anstieg von 29,1 (SE 1,00) auf 33,0 % (SE 2.16) verzeichnet (p=0,034) (*Abbildung 23*).

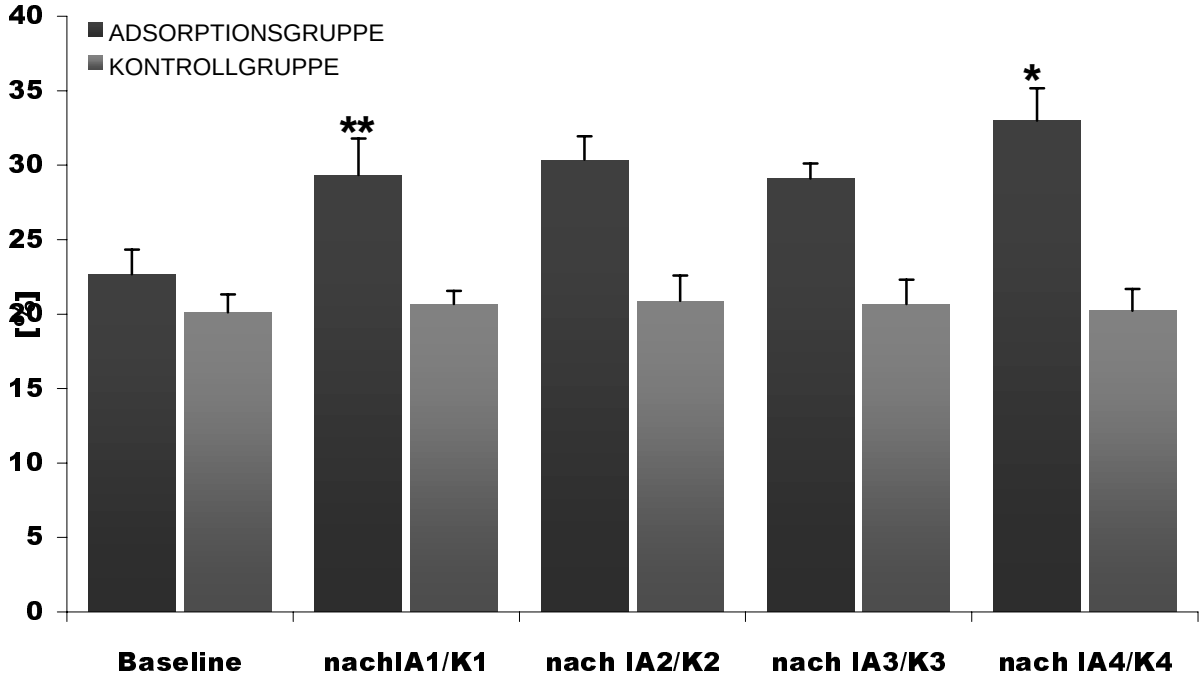


Abbildung 23: Verlauf der echokardiographischen linksventrikulären Ejektionsfraktion

In der Sechs-Monats-Verlaufskontrolle war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit 33,5 % (SE 0,96) in der IA-Gruppe stabil geblieben. Im Vergleich mit dem Ausgangswert bestand weiterhin statistische Signifikanz (p=0,028) (*Abbildung 24*).

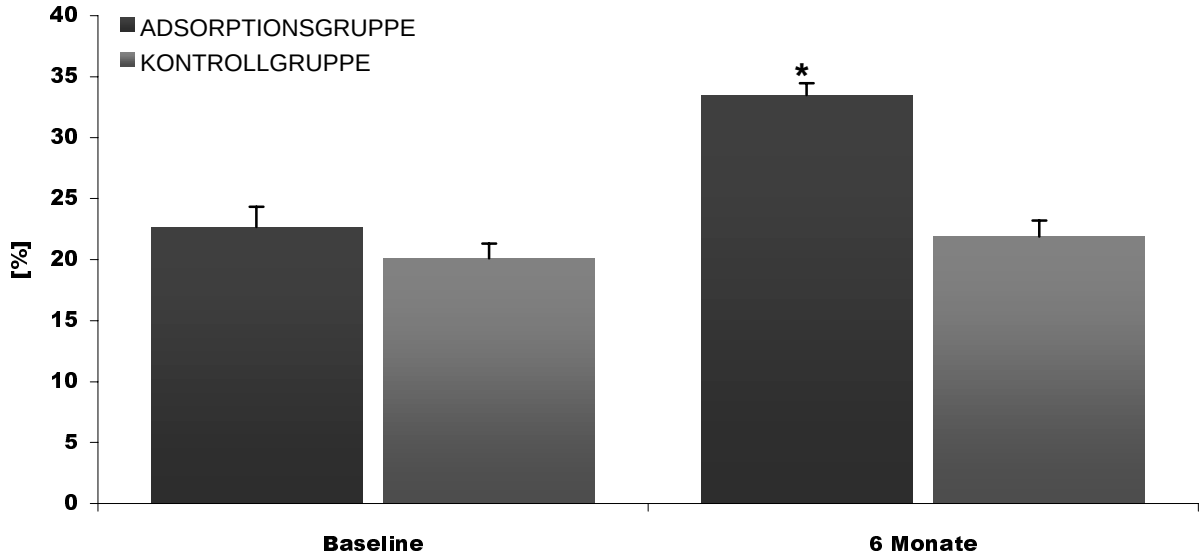


Abbildung 24: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion – Verlaufskontrolle nach sechs Monaten

Auch die geometrischen Ventrikelmaße wiesen ähnliche Veränderungen auf. Für die ***Indices der linksventrikulären Durchmesser*** (***LV-EDDI*** und ***LV-ESDI***) fand sich in der IA-Gruppe eine deutliche Tendenz für eine Reduktion, in der Kontrollgruppe hingegen nicht. Die Veränderungen nach drei und sechs Monaten waren statistisch signifikant (p<0,05) (*Abbildung 25* und *Abbildung 26*).

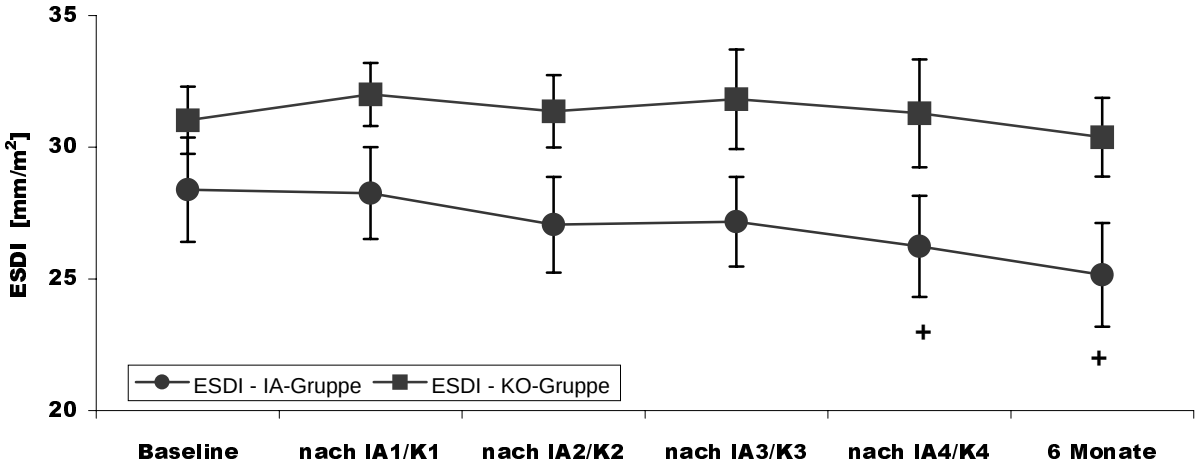


Abbildung 25: Endsystolischer Durchmesserindex [+ = signifikant im Vergleich zu Baselinewert; p<0,05]

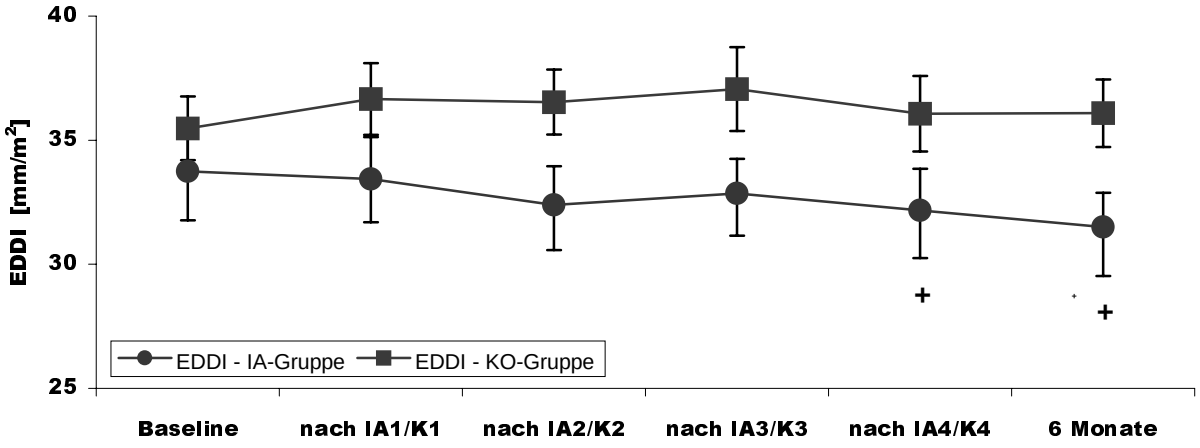


Abbildung 26: Enddiastolischer Durchmesserindex [+ = signifikant im Vergleich zu Baselinewert; p<0,05]

Dabei ergaben sich für die Absolutwerte (***LV-ESD*** und ***LV-EDD***) nach drei und sechs Monaten folgende Veränderungen: In der Verumgruppe eine Reduktion von 58,0 (SE 3,44) auf 53,7 mm (SE 3,20) und 53,0 mm (SE 3,11), beziehungsweise von 69,0 (SE

2,53) auf 65,0 mm (SE 2,35) und 66,7 mm (SE 1,72; p=0,026). In der Kontrollgruppe blieben die Werte ohne relevante Veränderungen: Für den LV-ESD von 60,3 (SE 2,11) auf 60,8 mm (SE 3,62) und 59,1 mm (SE 2,82) sowie für den LV-EDD von 69,0 (SE 2,10) auf 70,1 mm (SE 2,66) und 70,2 mm (SE 2,56).

Auch für den maximalen ***Durchmesser des linken Vorhofs*** wurden ähnliche Beobachtungen gemacht. In der IA-Gruppe nahm er von 52,4 (SE 1,73) auf 49,6 mm (SE 2,14) nach drei und auf 48,1 mm (SE 2,73) nach sechs Monaten ab. Für den Sechs-Monatswert lag im Vergleich zum Ausgangswert eine signifikante Abnahme vor (p=0,027). In der Kontrollgruppe lagen mit 50,1 (SE 1,9), 48,7 (SE 2,23) und 48,7 mm (SE 2,21) keine relevanten Veränderungen vor (p jeweils >0,05).

Für die ***diastolische Wanddicke des interventrikulären Septums*** und die ***linksventrikuläre Hinterwanddicke*** fanden sich weder Hinweise auf eine bedeutsame Regression, noch auf eine Progression. Ebenso konnten für die ***Dezelerationszeit (DT)*** in beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

4.4 Immunglobuline

Die ***Immunglobulin-G-Konzentration*** konnte in jedem Behandlungsabschnitt um mindestens 65 % gesenkt werden (*Abbildung 27*).

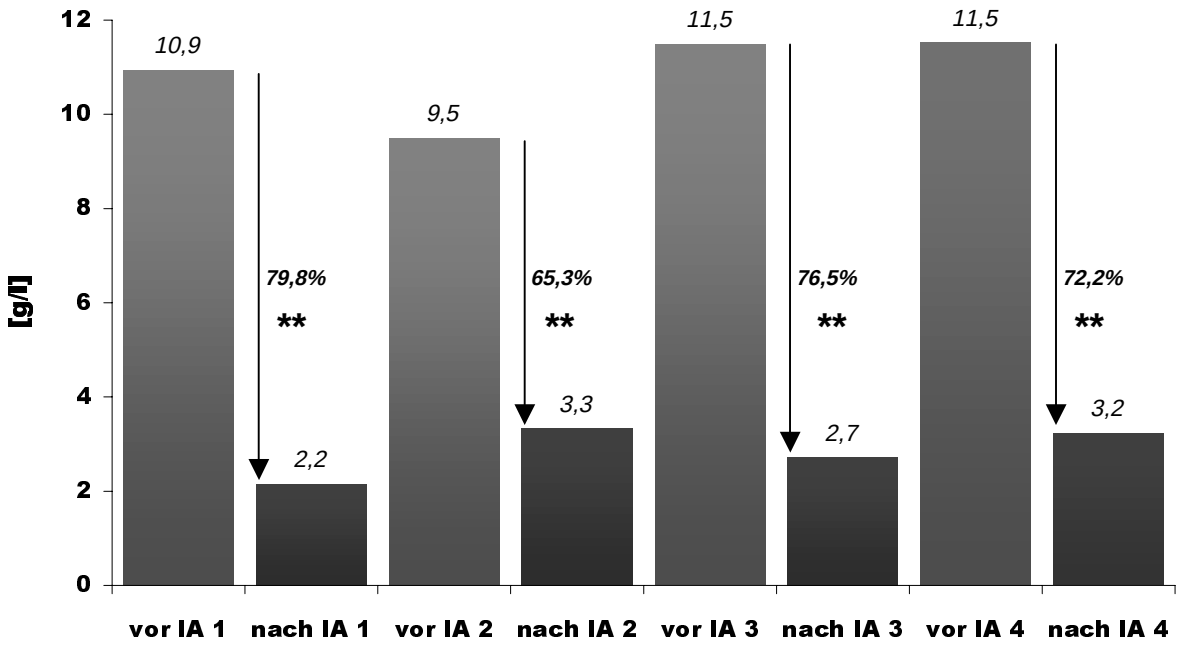


Abbildung 27: Immunglobulin G

Ähnliche Beobachtungen wurden für die Konzentrationen von Immunglobulin-A und M gemacht. ***IgA*** wurde im ersten Behandlungsabschnitt von 2,8 auf 0,9 g/l gesenkt, ***IgM*** von 0,9 auf 0,3 g/l. Im letzten Behandlungsabschnitt fiel IgA von 3,0 auf 1,4 g/l. Für IgM fand sich im gleichen Abschnitt eine Reduktion von 1,1 und 0,6 g/l.

4.5 Rheologie

Für die rheologischen Parameter zeigten sich nach ersten Auswertungen in beiden Gruppen keine relevanten Veränderungen. Weder ***Hämatokrit***, noch ***Plasmaviskosität***, ***Vollblutviskosität*** oder ***Serumfibrinogenkonzentration*** wurden durch die Adsorptionsbehandlung beeinflusst. ***Thromboplastinzeit*** (Quick) und ***partielle Thromboplastinzeit*** (PTT) blieben ebenfalls stabil.

Die ***Thrombozytenzahl*** fiel unmittelbar nach jeder Immunadsorptionsbehandlung signifikant ab und stieg bis zum nächsten Behandlungsabschnitt wieder auf das Ausgangsniveau an (*Abbildung 28*).

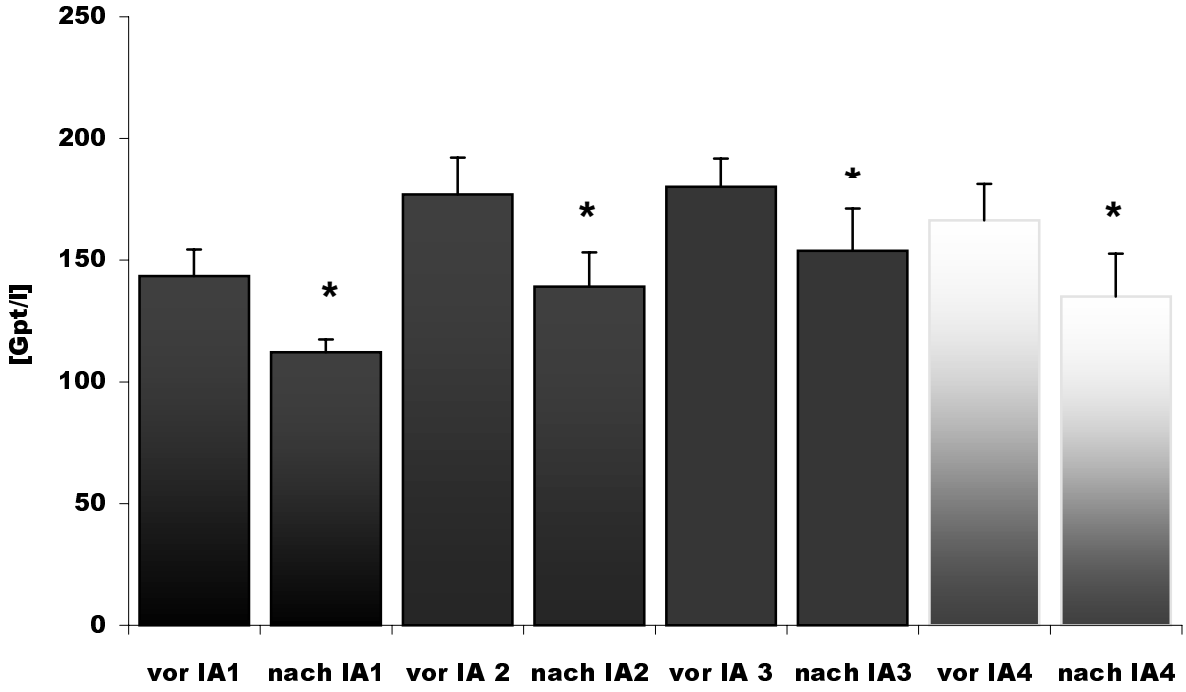


Abbildung 28: Thrombozytenkonzentration

Ähnliche Veränderungen fanden sich für die ***Erythrozytenkonzentration***. Sie wurde durch jede Adsorptionsbehandlung – im zweiten und vierten Abschnitt mit statistischer Signifikanz - erniedrigt und stieg bis zum Beginn der nächsten Behandlung ebenfalls wieder auf Ausgangswerte an (*Abbildung 29*).

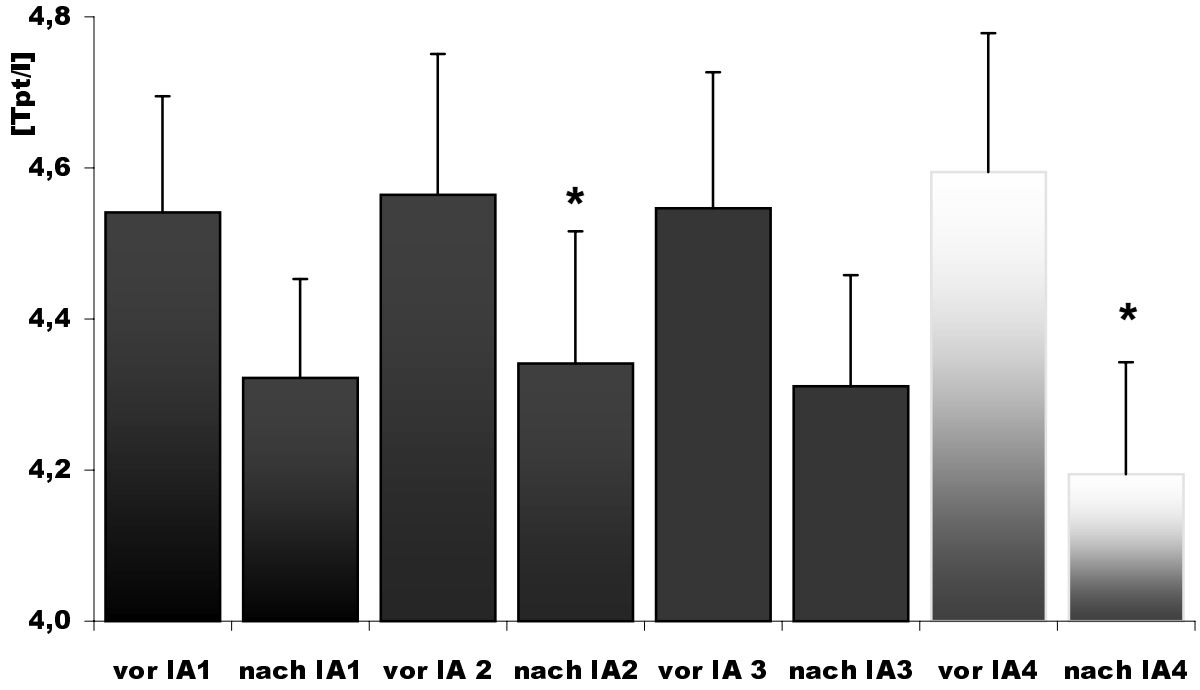


Abbildung 29: Erythrozytenkonzentration

Gleichsinnige Veränderungen waren auch für die ***Hämoglobinkonzentration*** zu beobachten. In der Adsorptionsgruppe fanden sich signifikante Veränderungen für den zweiten und vierten Behandlungsabschnitt, jedoch ohne signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe (*Tabelle 6*).

	IA-Gruppe	***p***	**Kontrollgruppe**	***p***	***p*** *(IA-KO)*
vor IA1	8,64		8,70		
nach IA1	8,28	*0,208*	8,78	*1,000*	*0,258*
vor IA2	8,64				
nach IA2	8,22	*0,007**	9,10		*0,040*
vor IA3	8,67				
nach IA3	8,23	*0,042**	8,86		*0,094*
vor IA4	8,38		8,77		
nach IA4	7,91	*0,018**	8,61	*0,225*	*0,077*

Tabelle 6: Hämoglobinkonzentration [mmol/l] - Verlauf und Signifikanzen

Auf eine nähere Betrachtungen der rheologischen Parameter wird verzichtet, da diese Veränderungen Gegenstand einer weiteren Arbeit zur Immunadsorption sind.

4.6 Immunologische Parameter

Die peripheren Plasmakonzentrationen der immunologischen Parameter lagen vor Beginn der Studie in beiden Patientengruppen innerhalb der Normgrenzen.

Ersten Auswertungen zufolge konnten im Verlauf keine relevanten Veränderungen proinflammatorischer Zytokine oder löslicher Rezeptoren beobachtet werden. So blieben die Konzentrationen von ***Interleukin-6***, ***TNF-α, Interleukin-8***, ***sIL-2R***, ***sTNF-RI*** und ***sTNF-RII*** stabil.

Auf eine nähere Betrachtungen der immunologischen Parameter wird hier verzichtet. Deren Beeinflussung ist Gegenstand einer weiteren Arbeit.

4.7 Klinischer Verlauf und Beschwerdesymptomatik

Alle Patienten der Immunadsorptionsgruppe berichteten über eine subjektive Besserung der Beschwerdesymptomatik. Dies korrelierte mit der klinischen Einschätzung entsprechend der ***NYHA-Klassifikation*** (*Abbildung 30*).

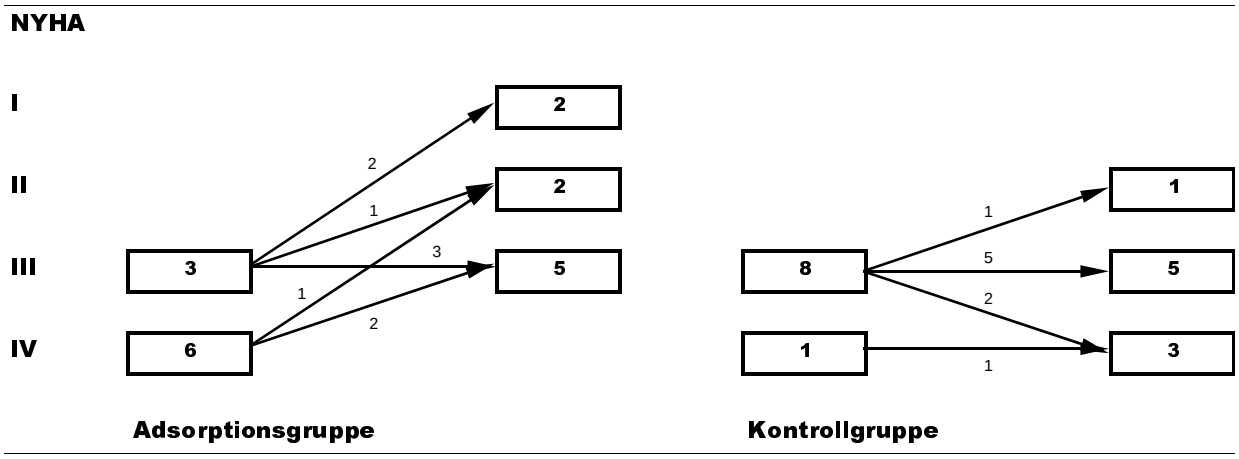


Abbildung 30: Klinischer Verlauf nach der NYHA-Klassifikation (Vergleichende Darstellung für Behandlungs- und Kontrollgruppe; die Zahlen innerhalb der Quadrate geben die Anzahl der zur entsprechenden Klasse zugerechneten Patienten wieder; die Pfeile weisen auf Veränderungen und deren Häufigkeit nach Studienende [jeweils rechte Spalte] im Vergleich zur Ausgangssituation [linke Spalte] hin)

Trotz eines höheren Anteils von hochgradig herzinsuffizienten Patienten (NYHA-Klasse IV) in der Immunadsorptionsgruppe, zeigte sich nach drei Monaten ein günstigerer Verlauf. Keiner der Patienten der IA-Gruppe verschlechterte sich nach klinischen Kriterien.

In der statistischen Analyse ergab sich im Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Immunadsorptionsgruppe ($p<0,05$).

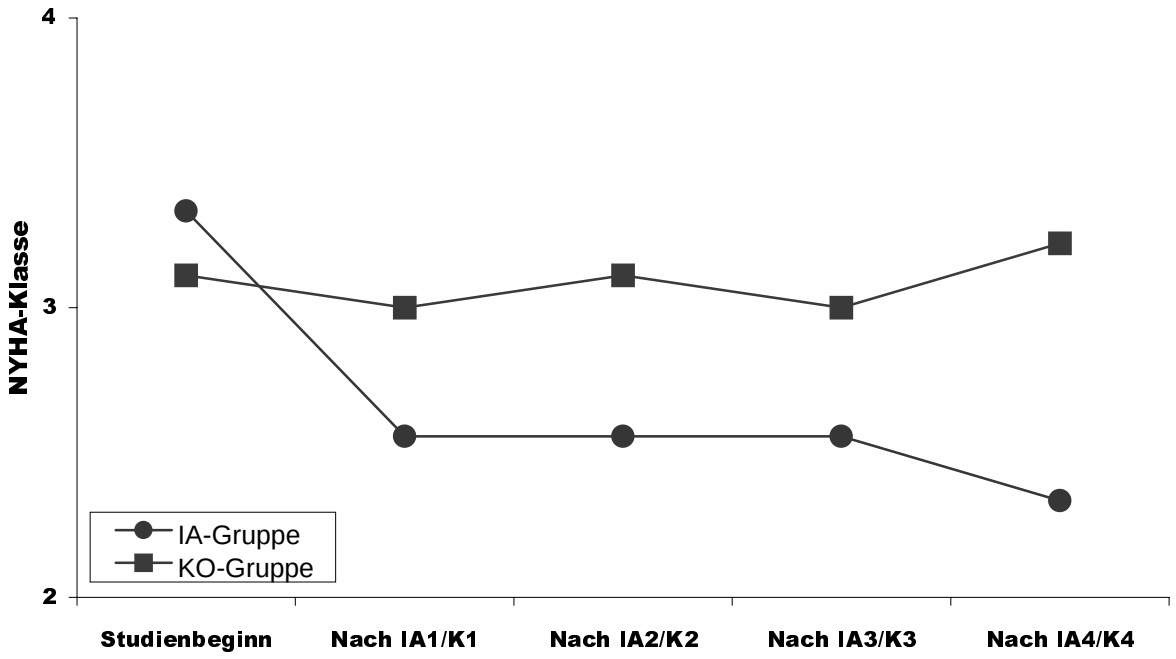


Abbildung 31: NYHA-Klassifikationen (arithmetische Mittelwerte)

Es kam zu keinen auf die Immunadsorptionsbehandlung zurückzuführenden Komplikationen oder Nebenwirkungen. Alle Patienten tolerierten die Behandlungen sehr gut. In beiden Gruppen traten während der stationären Aufenthalte auch keine anderen Komplikationen – wie zum Beispiel katheter-assoziierte Infektionen – auf.

4.8 Weitere Laborparameter

Eine Beeinflussung der Nierenfunktion durch die Immunadsorption lag nicht vor. Die Kreatinin-Clearance und die Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen blieben stabil.

Es fanden sich in beidem Gruppen keine laborchemischen Zeichen einer Entzündungsreaktion, sowohl für das C-reaktive Protein, als auch für die Blutsenkungsgeschwindigkeit lagen keine pathologischen Werte.

Für die Serumkonzentrationen der Alaninaminotransferase (ALAT) und der Aspartataminotransferase (ASAT) konnte ebenfalls keine Beeinflussung durch die Immunadsorption nachgewiesen werden.

Die Natriumkonzentrationen im Plasma zeigten ebenfalls keine relevanten Veränderungen. Sie lagen konstant zwischen 138 und 141 mmo/l ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.

Dies gilt auch für die Katecholaminkonzentrationen im peripheren Blut. Nach ersten Auswertungen konnten für Noradrenalin und Adrenalin weder erhöhte Konzentrationen, noch signifikante Veränderungen beobachtet werden.

4.9 Studienende

Nach Einschluss von 18 Patienten wurde die Studie durch die Ethikkommission der Charité vorzeitig beendet, da sich bereits zu diesem Zeitpunkt eine signifikante Verbesserung der hämodynamischen Parameter innerhalb der Immunadsorptionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte.

5 DISKUSSION

5.1 Ergebnisdiskussion

Die Ergebnisse dieser kontrolliert-randomisierten Studie bestätigen, dass durch eine Immunadsorptionsbehandlung die kardiale Funktion nach drei Monaten Behandlungsdauer - über die Effekte einer medikamentösen Standardtherapie hinaus – verbessert werden kann. Ein entsprechender Trend ist auch in der mittelfristigen Nachbeobachtungszeit von sechs Monaten wiederzufinden.

Der primäre Endpunkt konnte weit übertroffen werden. Statt der angestrebten Verbesserung des Herzindex um 20 %, zeigte sich sogar eine Steigerung um 42,9 %.

Alle sekundären Endpunkte konnten ebenfalls erreicht werden. Der Schlagvolumenindex stieg deutlich an (um 51,8 %). Systemvaskulärer Widerstand und mittlerer pulmonalarterieller Druck fielen – wenn auch ohne statistische Signifikanz – ab.

Auch die erweiterten Endpunkte wurden erfüllt. So fand sich eine signifikante Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Dieser günstige Verlauf der messbaren, klinischen Parameter wurde von einer deutlichen Verbesserung der Beschwerdesymptomatik - dokumentiert durch die Einteilung nach der NYHA-Klassifikation - begleitet.

Dementsprechend konnten die von *Dörffel, Felix et al.* in der Pilotstudie gemachten Beobachtungen vollständig bestätigt werden [136].

Damals wurden bei neun Patienten, die an einer schweren Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie litten, die Immunglobulinkonzentrationen mit Hilfe der Immunadsorption an fünf aufeinanderfolgenden Tagen gesenkt. Als Zielvariable dienten die $ß_1$-Rezeptor-Autoantikörper. Es zeigte sich eine deutliche Reduktion der Immunglobulin-G-Fraktion und der $ß_1$-Rezeptor-Autoantikörper. Es konnte eine damit einhergehende deutliche Verbesserung der Herzfunktion mit signifikantem Anstieg des Herzzeitvolumens von 3,7 ± 0,8 auf 5,5 ± 1,8 l/min ($p<0,01$) und signifikanter Senkung des systemvaskulären Widerstandes von 1465 ± 332 auf 949 ± 351 $dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$ ($p<0,01$) nachgewiesen werden. Außerdem konnte eine Senkung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes von 27,6 ± 7,7 auf 22,0 ± 6,5 mmHg ($p<0,05$) , eine

Abnahme des linksventrikulären Füllungsdruckes von 16,8 ± 7,4 auf 12,8 ± 4,7 mmHg ($p<0,05$) und ein positiven Einfluss auf die klinische Beschwerdesymptomatik (NYHA-Gruppen) beobachtet werden [136].

Sicherlich ist in der Bewertung der Ergebnisse der vorliegenden Studie den invasiven Parametern die größte und objektivste Aussagekraft beizumessen. Insbesondere die Veränderungen des Herz- und Schlagvolumenindex geben die entscheidenden Ergebnisse wieder (*Abbildung 10; Seite 45* und *Abbildung 15; Seite 49*).
Dennoch lassen sich auch aufgrund der echokardiographischen Untersuchungen wichtige Aussagen machen. Sie bestätigen eindrucksvoll die invasiv erhobenen Ergebnisse, wenngleich ihr Stellenwert für die Verlaufsbeobachtung von Herzinsuffizienzen in der Literatur und der klinischen Praxis - vor allem bei niedrigen Ejektionsfraktionswerten - sehr unterschiedlich bewertet wird. So muss zum Beispiel mit Ungenauigkeiten aufgrund regionaler Wandakinesien oder durch Herzrhythmusstörungen gerechnet werden. Außerdem sind subjektive, untersucher-spezifische Einflüsse – etwa durch unterschiedliche Beurteilung der inneren Endokardkonturen oder eine große Variationsbreite bei der Bestimmung der Achsen – niemals auszuschließen.
Die Vergleichbarkeit zwischen echokardiographisch und invasiv gemessenen Ejektionsfraktionen unterliegt je nach der verwendeten Bestimmungsmethode sehr großen Schwankungen [155, 161-164]. Trotzdem ist die echokardiographische, linksventrikuläre Ejektionsfraktion ein akzeptierter Parameter zur Beurteilung der myokardialen Kontraktilität [165-168].

Die Berechnung erfolgte in unserer Studie - den Empfehlungen der „*American Society of Echokardiography*“ folgend - *nach Simpson* [155, 156]. Für diese Methode konnten *Corrao et al.* sehr hohe Korrelationen im Vergleich mit radionuklidventrikulographischen Bestimmungen, speziell bei niedrigen Ejektionsfraktionswerten unter 50 %, finden ($r=0,96$) [169].
Die LV-EF-Werte wurden in unserer Studie aus drei aufeinanderfolgenden Herzaktionen gemittelt. Ferner wurden alle echokardiographischen Untersuchungen vom selben Untersucher durchgeführt, um untersucher-abhängige Einflüsse zu minimieren [164].

Entgegen teilweise veröffentlichen Ansichten, hat die Echokardiographie in den letzten Jahren wegen der fehlenden Invasivität und der aufgrund der technischen Entwicklungen verbesserten Aussagekraft einen zunehmenden Stellenwert in der Herzinsuffienzdiagnostik und Verlaufkontrolle gewonnen [59].

Neben einer Bestätigung der funktionellen Verbesserungen können die echokardiographischen Untersuchungen nicht zuletzt wichtige Zusatzinformationen über morphologische Veränderungen, wie zum Beispiel myokardiale Hypertrophiezeichen, liefern.
Während des „natürlichen“ Verlaufs einer dilatativen Kardiomyopathie ist normalerweise mit zunehmendem Schweregrad eine Abnahme der Herzwanddicke, bei deutlicher Zunahme des linksventrikulären, enddiastolischen Durchmessers und exzessiver Erhöhung der Kammersteifigkeit zu erwarten [170]. Unsere Ergebnisse zeigen für diese Parameter zumindest stabile Werte, teilweise zeigt sich sogar ein positiver Trend.
Die Wanddicken im Bereich des Septums beziehungsweise der Herzhinterwand blieben im Beobachtungszeitraum unverändert. Für den Durchmesser des linken Vorhofs, sowie den endsystolischen, beziehungsweise den enddiastolischen, linksventrikulären Durchmesser ließen sich bereits in diesem kurzen Zeitraum Abnahmen nachweisen. Für die Indices der beiden letztgenannten Parameter (LV-EDDI und LV-ESDI) waren diese Veränderungen sogar statistisch signifikant. Dies könnte dafür sprechen, dass die Immunadsorptionsbehandlung neben der positiven Beeinflussung hämodynamischer Parameter, auch zu morphologischen Veränderungen geführt haben könnte. Andererseits können die morphologischen Veränderungen auch als Ausdruck einer mechanischen Entlastung des Herzens durch günstigere hämodynamische Verhältnisse gewertet werden.

Neben den hämodynamischen Kurzzeiteffekten liefern die echokardiographischen Verlaufskontrollen zusätzlich eindeutige Hinweis dafür, dass der Behandlungsbenefit von längerer Dauer sein könnte. Nach sechs Monaten fanden sich für die relevanten Parameter – wie die Ejektionsfraktion und den linksventrikulären enddiastolischen beziehungsweise endsystolischen Durchmesserindex – weiterhin signifikante Verbesserungen im Vergleich zu den Baselinewerten.

Entsprechende Beobachtung wurden Anfang 2000 auch von *Müller et al.* publiziert. In einer kontrollierten Studie wurde bei 17 Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie eine Immunadsorption durchgeführt. In den ersten Monaten war es in dieser Studie allerdings zu Verbesserungen in beiden Gruppen gekommen, welche retrospektiv am ehesten auf eine bei allen Patienten neu begonnene Betablocker-Medikation zurückzuführen sind. Nach neun Monaten zeigte sich jedoch eine signifikante Verbesserung der echokardiographischen Myokardfunktion im Vergleich zur Kontrollgruppe, die auch im Verlauf, nach einem Jahr stabil war. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug zu diesem Zeitpunkt in der Behandlungsgruppe 37,9 ± 7,9 % gegenüber 22,3 ± 3,3 % ($p<0,0001$) und ging ebenfalls mit einer signifikanten Verbesserung der Beschwerdesymptomatik nach der NYHA-Klassifikation einher [171].

Aus den Ergebnissen unserer Studie und denen der Arbeitsgruppe von *Müller et al.* lässt sich schließen, dass von der Immunadsorptionsbehandlung nicht nur eine kurzfristige hämodynamische Besserung, sondern sogar eine langfristige positive Beeinflussung der Herzfunktion erwartet werden darf, wenngleich die echokardiographischen Ergebnisse aufgrund der methodenbedingten Ungenauigkeiten und des kurzen Beobachtungszeitraumes sicherlich zurückhaltend interpretiert werden müssen.

Bei der detaillierteren Analyse der wichtigsten hämodynamischen Parameter - Herzindex und Schlagvolumenindex – fällt auf, dass der letzte Behandlungsabschnitt - wenn auch nicht so deutlich wie die vorhergehenden - noch zu relevanten Verbesserungen beider Parameter geführt hat. Von Plasmaphereseverfahren wie der Immunadsorption ist bekannt, dass Autoantikörper und zirkulierende Immunkomplexe in Abhängigkeit vom ausgetauschten Plasmavolumen eliminiert werden. Es stellt sich die Frage, wie häufig die Behandlung wiederholt werden kann und sollte, ohne, dass ein deutlicher Wirkungsverlust zu erwarten ist. Des weiteren ist zu klären, ob die beobachteten Effekte durch eine Erhöhung der Zyklenzahl innerhalb der einzelnen Behandlungsabschnitte gesteigert werden könnten.
Die uns vorliegenden Ergebnisse legen tatsächlich nahe, dass zusätzliche Behandlungen zu weiteren Effektsteigerungen führen könnten. Es ist jedoch zu vermuten, dass der durch eine einzelne Behandlung maximal zu erwartende Effekt mit zunehmend

besseren Ausgangswerten geringer sein dürfte. So konnte zum Beispiel der Herzindex durch die erste Behandlung um durchschnittlich 0,7 l/min/m^2 gesteigert werden, im letzten Abschnitt nur noch um 0,2 l/min/m^2 (*Abbildung 11: „Herzindex vor und nach dem ersten bzw. dem vierten* Behandlungsabschnitt*"; Seite 46*).

Für eine effektive Elimination der Autoantikörper ist die Verteilung zwischen intra- und extravasalem Raum entscheidend. Gelingt es nicht, die Konzentration der extravasalen Autoantikörper ausreichend abzusenken, so kommt es zu einer raschen Aufsättigung der intravasalen Räume aus dem extravasalen Reservoir und umgekehrt. Einem langanhaltenden Behandlungserfolg wird so entgegengewirkt.

Die pathophysiologisch bedeutsamen, gewebeständigen Autoantikörper können nur durch einen negativen Gradienten zum intravasalen Kompartiment hin mobilisiert und effektiv entfernt werden. Dies kann durch wiederholte intensive Absenkung der (intravasalen) Immunglobuline erreicht werden, so dass Wiederholungen der Immunadsorptionsbehandlungen in kurzen Intervallen pathophysiologisch sinnvoll erscheinen.

Ob zusätzliche Adsorptionsbehandlungen für den einzelnen Patienten erfolgversprechend sind, ist wohl auch von individuellen Kriterien wie dem klinischen Zustand oder der Beschwerdesymptomatik abhängig zu machen. Definitive Aussagen über eine günstige Anzahl von Behandlungen können erst nach Abschluss weiterer Studien erwartet werden („Dosis-Findung").

Inwieweit eine Erhöhung der Adsorptionszyklen innerhalb eines Behandlungsabschnittes von Vorteil ist, kann aus den derzeit vorliegenden Daten ebenfalls noch nicht beurteilt werden. Mann kann lediglich spekulieren, dass eine weitere Verminderung der IgG-Konzentration mit einer weiteren Verbesserung des Behandlungserfolges einhergehen dürfte.

Zusammenfassend kann anhand der Ergebnisse geschlossen werden, dass eine („adjuvante") Immunadsorptionsbehandlung in der Lage ist, die Krankheitsprogredienz im Sinne einer Verbesserung der Herzfunktion – mindestens aber einer Stabilisierung - günstig zu beeinflussen. Die Sechs-Monats-Verlaufskontrollen zeigen klar, dass auch mit länger anhaltenden Effekten gerechnet werden kann. Die Methode könnte zum Beispiel zum Bridging bis zu einer Herztransplantation eingesetzt werden, beziehungswei-

se diese deutlich hinauszuzögern. Definitive prognostische Aussagen – etwa über die Beeinflussung von Mortalität, Morbidität oder Hospitalisierungsraten - können anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht gemacht werden.

5.2 Wirkungsmechanismen - Hypothesen

Den beschriebenen hämodynamischen Effekten einer Immunadsorptionsbehandlung bei idiopathischer dilatativer Kardiomyopahie können theoretisch verschiedenste Wirkmechanismen und Einflussmöglichkeiten zugrunde liegen. Wie bereits erwähnt wurde, basiert ihre Anwendung auf der Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie und einer vorausgegangenen akuten (Virus-) Myokarditis besteht. Diese Vermutung beruht auf zahlreichen Beobachtungen über Störungen der humoralen und zellulären Immunabwehr bei dilatativer Kardiomyopathie und Myokarditis [172].

Vor allem gibt es zahlreiche Hinweise, dass Störungen der humoralen Immunabwehr entscheidend an der Pathogenese einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie beteiligt sind. Es konnten zahlreiche gegen kardiale Strukturen gerichtete Autoantikörper nachgewiesen werden [17-23] (*Kapitel 1.2.3.2.3 "Immunologische Hypothese"; Seite 9*). Völlig unklar ist bisher allerdings, ob diese im Sinne einer Initialisierung oder einer Triggerung unmittelbar an den Pathomechanismen beteiligt sind oder ob sie Ausdruck eines aktivierten Immunsystems sind.

Mehrere Studiengruppen konnten eine negative Beeinflussung der Myozytenfunktion durch solche Autoantikörper belegen [20, 25, 173, 174] (*Kapitel 1.2.3.2.3: „Immunologische Hypothese", Seite 9*). *Schulze et al.* wiesen in vitro eine negative Beeinflussung der Funktion von Myokardzellen durch ADP/ATP-Autoantikörper - wie sie im Serum von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie gefunden werden – nach. Diesen Effekt führten sie auf Veränderungen des Energiestoffwechsel und einem daraus resultierenden Missverhältnis zwischen Energieangebot und –bedarf zurück [173]. Auch *Fu et al.* konnten durch Inkubation mit β_1-Autoantikörper tierexperimentell Veränderungen an Kardiomyozyten induzieren, welche denen, die bei dilatativer Kardiomyopathie beobachtet werden, entsprachen [21].

Demnach wird es für wahrscheinlich gehalten, dass solche Antikörper auch in vivo pathogenetisch Bedeutung für die idiopathische dilatative Kardiomyopathie haben [28, 29].
Auch Wallukat et al. konnten diese Beobachtungen bestätigen und experimentell einen negativ-inotropen Effekt von β_1- und M2-Rezeptor-Autoantikörper auf Kardiomyozyten nachweisen [23]. Im Gegensatz zu endogenen adrenergen Substanzen scheint eine Stimulation durch β_1-Autoantikörper allerdings nicht zu einer Downregulation der β-Rezeptordichte zu führen. So kommt es zu einer permanenten Stimulation, die Kalziumhomöostase der Kardiomyozyten wird negativ beeinflusst. Hierin könnte eine Ursache der „kardiotoxischen" Eigenschaft der β_1-Autoantikörper begründet sein [23, 175].
Müller et al. gehen ebenfalls von einer pathogenetischen Bedeutung der β_1-Autoantikörper aus. Sie stellten fest, dass bei Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie während der mechanischen Ventrikelentlastung mittels „Assist-Device" die Serumkonzentrationen dieses Antikörpers kontinuierlich mit dem Grad der Verbesserung der Herzfunktion absanken und nach Entwöhnung nicht wieder anstiegen. Sie folgerten, dass sich aus den β_1-Autoantikörper-Konzentrationen indirekt Rückschlüsse auf den Schädigungsgrad des myokardialen Systems ziehen lassen beziehungsweise, dass sie als Parameter zur Einschätzung des myokardialen Erholungzustandes dienen können [176].

Letztendlich ist die tatsächliche pathogenetische Relevanz der β_1-Autoantikörper nicht definitiv bewiesen, wenngleich die beschriebenen Studienergebnisse deutliche Hinweise hierfür zu liefern scheinen. Es ist auch denkbar, dass einer der anderen, bei der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie gefundenen Autoantikörper, eine größere Bedeutung hat oder aber, dass das Zusammentreffen mehrerer Autoantikörper beziehungsweise verschiedener immunologischer Prozesse entscheidend ist.

Diesen Hypothesen folgend müsste die ***Elimination dieser Autoantikörper*** zu positiven Beeinflussungen des Kontraktionssystems auf Kardiomyozytenebene führen.
Im Fall der β_1-Autoantikörper könnte so zum Beispiel die permanente Überstimulation der β_1-Rezeptoren, die zur Schädigung der Kardiomyozyten zu führen scheint, unter-

brochen werden [25, 174]. Ebenso könnte es durch die Elimination entsprechender Antikörper auch zur Beeinflussung des Kardiomyozytenstoffwechsels - zum Beispiel durch verminderte Inhibition der sarkoplasmatischen ATPase oder der Kalziumkanäle - kommen, so dass eine Ökonomisierung der Kardiomyozytenarbeit resultiert. Vielleicht tragen aber auch beide Mechanismen – Beeinflussung von Kardiomyozytenkontraktilität und –stoffwechsel - zur Verbesserung der Herzfunktion bei.

Im Zusammenhang mit der β_1-Autoantikörper-Theorie sei noch auf interessante Parallelen zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Immunadsorptionsstudie und verschiedenen Betablocker-Studien wie den *CIBIS-Studien* oder der *MDC-Studie* [85, 86] hingewiesen. Die Ergebnisse der *MDC-Studie*, einer doppelblind-kontrollierten Multicenterstudie, unter Einschluss von 383 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, ergaben ebenfalls einen signifikanten Anstieg der Ejektionsfraktion (0,22 $\pm$ 0,08 auf 0,32 $\pm$ 0,13 nach 6 Monaten und 0,34 $\pm$ 0,14 nach 12 Monaten versus 0,22 $\pm$ 0,09 auf 0,26 $\pm$ 0,11, beziehungsweise 0,28 $\pm$ 0,12 in der Kontrollgruppe; p jeweils<0,0001) und des Schlagvolumenindex. Gleichzeitig sank der pulmonalkapilläre Verschlussdruck signifikant [85].
Fast alle großen Betablocker-Studien beschreiben neben der Verbesserung systolischer Funktionsparameter, wie der Ejektionsfraktion, ebenfalls signifikante Veränderungen geometrischer Parameter [85-89]. So waren zum Beispiel in der *US-Carvedilol-Studie* der linksventrikuläre enddiastolische, beziehungsweise endsystolische Diameter in der Verumgruppe am Studienende durchschnittlich 3,2 mm (p<0,001) beziehungsweise 1,7 mm kleiner als in der Vergleichsgruppe [177, 178].
Diesen Studien zufolge sind die Effekte, welche Betablocker auf funktionelle und morphologische Parameter haben, mit den Ergebnissen der Immunadsorptionsstudie vergleichbar. Möglicherweise sind diese Veränderungen als Reaktionen auf die Entlastung und damit einhergehende Rekonvaleszenz des Herzens anzusehen. Wenngleich es hierfür keinerlei Beweise gibt, so könnte dies doch auch bedeuten, dass auch der Wirkungsmechanismus der Immunadsorption - wie eine Betablocker-Therapie - auf einer Beeinflussung des adrenergen Systems beruhen könnte.

Auch die Langzeiteffekte der Immunadsorption lassen sich durch die Beeinflussung der Autoimmunprozesse erklären: Mit zunehmender Verbesserung der myokardialen Funktion käme es zu einer Abnahme der Antigenpräsentation, so dass die Aktivität der (auto-) immunologischen Prozesse abnehmen würde. Dies würde auch erklären, warum es in der Pilotstudie von *Felix et al.* [136] und auch in der Immunadsorptionsstudie von *Müller et al.* [171] nach Abschuss der Behandlungen nicht zu dem erwarteten reaktiven Anstieg der Autoantikörper kam.

Neben der Elimination potentiell pathogenetischer Autoantikörper gibt es noch eine Vielzahl weiterer Mechanismen und Einflüsse, die zum therapeutischen Effekt der Immunadsorptionsbehandlung beigetragen haben könnten. Diese werden im folgenden Abschnitt kurz dargestellt und diskutiert.

Auch ein Einfluss der ***Immunglobulinsubstitution*** kann – zumindest theoretisch - nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, zumal deren Einsatz bei anderen Autoimmunerkrankungen teilweise bereits als etabliert gilt [179-181].
Auch bei Herzinsuffizienz wurde die intravenöse Immunglobulinsubstitution bereits angewendet. *McNamara et al.* haben in einer nicht-kontrollierten Studie bereits 1997 Verbesserungen der linksventrikulären Funktion, der Beschwerdesymptomatik und der Überlebensrate durch hochdosierte, intravenöse Immunglobulingaben beschrieben [137]. Allerdings sind diese Beobachtungen keineswegs auf die idiopathische dilatative Kardiomyopathie übertragbar, da in dieser Studie ein extrem selektiertes Patientenkollektiv mit akutem Krankheitsgeschehen – Myokarditis oder akuter Kardiomyopathie – vorlag. Es bestanden also völlig andere pathophysiologische Grundbedingungen. Ähnliche Beobachtungen wurden 2000 auch von *Gullestad et al.* gemacht, die bei 41 Patienten mit milder bis schwerer Herzinsuffizienz sechs Monate nach der Substitution von Immunglobulin-G eine positive Beeinflussung von körperlicher Belastbarkeit, hämodynamischen Parametern und neurohumoralen Parametern sahen [138].
Felix et al. schließen anhand der von *McNamara et al.* veröffentlichten Daten, dass die intravenöse Immunglobulingabe durchaus einen Beitrag zur Verbesserung der hämodynamischen Parameter leisten könnte [182].

Angesichts der kürzlich veröffentlichten *IMAC-Studie (Immunglobulin in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)* – der derzeit größten Untersuchung zur Immunglobulinsubstitution bei Herzinsuffizienz - kann diese Aussage jedoch relativiert werden. In dieser multizentrischen Studie konnten *McNamara et al.* ihre Beobachtungen von 1997 nicht bestätigen. Die 61 eingeschlossenen Patienten mit beginnender Herzinsuffizienz profitierten nicht von einer Immunglobulingabe. Weder für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach sechs und zwölf Monaten, noch für die Überlebensrate nach zwei Jahren konnten statistisch signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe gefunden werden [139]. Hinzu kommt, dass die von *McNamara et al.* in der ersten Studie beschriebenen Effekte direkt nach der Immunglobulingabe noch nicht nachweisbar waren, sondern erst innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von einem Jahr signifikant waren [137], während die von uns beobachteten Veränderungen bereits vor dem Behandlungsende und vor allem vor der Immunglobulinsubstitution nachweisbar waren.

Insgesamt kann nach dem derzeitigen Wissensstand mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die in der Verumgruppe beobachteten hämodynamischen Effekte durch die Immunglobulingabe beeinflusst wurden. Vielmehr scheint tatsächlich eine direkte Beeinflussung der Myokardfunktion vorzuliegen, ohne dass Aussagen über die zugrunde liegenden Mechanismen möglich sind.

Auf die Substitution von Immunglobulin-G konnte im übrigen nicht verzichtet werden, da bereits bei Plasma-IgG-Konzentrationen unter 6 g/dl, wie sie bei unseren Patienten nach Adsorption vorlagen, von einem deutlich erhöhten Infektionsrisiko auszugehen ist [183] und mit der Pulmonaliskatheterisierung zusätzlich eine potentielle Infektionsquelle geschaffen wurde.

Als weiterer Wirkmechanismus der Immunadsorptionsbehandlung bei dilatativer Kardiomyopathie ist des weiteren auch eine Beeinflussung ***immunmodulatorischer Komponenten*** zu bedenken. Wie bereits ausführlich beschrieben wurde, hat insbesondere das Zytokinsystems ein wichtige Bedeutung in der Pathogenese einer dilatativen Kardiomyopathie oder anderer Herzinsuffizienzen unterschiedlicher Ätiologie [30-32, 35, 40, 41, 48]. Erhöhte proinflammatorische Zytokinkonzentrationen werden mit

einer Abnahme der myokardialen Kontraktilität in Verbindung gebracht [34-37, 43, 44, 47, 184] *(Kapitel 1.2.3.2.3: „Immunologische Hypothese"; Seite 9)*.

Theoretisch könnten die beobachteten hämodynamischen Verbesserungen demnach - zumindest teilweise - auf einer Elimination zirkulierender Zytokine, beziehungsweise einer Beeinflussung der Konzentration löslicher Zytokinrezeptoren basieren. Für die chronische Hämodialyse wurde zum Beispiel ein vorübergehender Anstieg von TNF-α, kurze Zeit nach der Behandlung beschrieben [185, 186].
Für extrakorporale Plasmaphareseverfahren sind solche Veränderungen laut Literatur bisher nicht beobachtet worden. Es wurde lediglich über Verminderungen von Komplementfaktoren wie zum Beispiel C3 berichtet [148]. Allerdings wurden in den entsprechenden Untersuchungen andere Adsorbertypen als in unserer Studie verwendet. Zudem ist die Bedeutung des Komplementsystems für die Pathogenese der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie völlig unklar [37, 52] (*Kapitel 1.2.3.2.3 „Immunologische Hypothese"; Seite 11*), so dass dies hier nicht weiter diskutiert werden soll.

Für alle in unserer Studie beobachteten proinflammatorischen zirkulierenden Zytokine und löslichen Rezeptoren ließen sich - ersten Auswertungen zufolge - keine relevanten Einflüsse durch die Immunadsorption nachweisen. Es fanden sich keine signifikanten Konzentrationsveränderungen von TNF-α oder Interleukin-6. Dies gilt auch für die löslichen Zytokinrezeptoren sIL-2R, sTNF-R1 und sTNF-R2.
Dies scheint auf den ersten Blick etwas gegen einen Behandlungserfolg zu sprechen, werden doch mit zunehmender Besserung der Beschwerdesymptomatik entsprechende Veränderungen des Zytokinesystems erwartet. Dies konnte auch in einigen Studien belegt werden [187]. Jedoch lassen sich diese Veränderungen nicht immer reproduzieren. *Milani et al.* machten 1996 Beobachtungen, die unsere Ergebnisse bestätigen. Sie stellten bei Patienten mit akuter Dekompensation einer schweren Herzinsuffizienz ebenfalls fest, dass eine Abnahme der Beschwerdesymptomatik nicht zwingend mit einer Senkung der Serumkonzentration von TNF-α einhergehen muss. Dieser Parameter scheint keine Relevanz für die <u>kurzfristige</u> Beurteilung einer chronischen Herzinsuf-

fizienz zu haben, so dass das fehlende Veränderungen nicht gegen einen Behandlungserfolg sprechen [188].

Die immunologischen Veränderungen sind Gegenstand einer weiteren Dissertationsarbeit zur Immunadsorption und sollen deshalb hier nicht weiter ausgeführt werden.

Auch eine ***Verringerung der Vorlast*** - und damit eine Verminderung der myokardialen Arbeit – könnte zur Verbesserung der Myokardfunktion beigetragen haben, wobei verschiedene Mechanismen denkbar sind. Es wurden jedoch keine Veränderungen beobachtet, die solche Einflüsse vermuten lassen. So fanden sich keine relevanten Veränderungen des pulmonalkapillären Verschlussdruckes (PCWP) (*Abbildung 21; Seite 54*). Auch kann ein relevanter Volumenverlust ausgeschlossen werden. Die Hämoglobinkonzentrationen wiesen keine signifikanten Veränderungen auf (*Tabelle 6; Seite 61*). Ebenso ist aufgrund der stabilen Plasmakreatininkonzentrationen und Kreatinin-Clearancewerte nicht von einer Vorlastsenkung durch eine Beeinflussung der Nierenfunktion – zum Beispiel im Sinne einer vermehrten Urinproduktion - auszugehen.

Letztendlich könnten durch die Immunadsorption theoretisch auch vasoaktive Substanzen entfernt worden sein, was zur Veränderungen des Gefäßtonus führen könnte. Eine Verringerung der venösen Wandspannung würde so zu einem verminderten venösen Rückfluss, einhergehend mit einer weiteren Vorlastsenkung, führen. Des weiteren wäre durch eine Beeinflussung des arteriellen Gefäßsystems eine zusätzliche Entlastung durch eine **Nachlastsenkung** denkbar. Vor allem ist hier an das stark vasokonstriktorisch und proliferativ wirkende Endothelin-1 zu denken. Zum einen hat Endothelin eine große Bedeutung für die Regulation des peripheren Gefäßtonus [189-191]. Zum anderen scheint es aktiv an der Pathogenese einer chronischen Herzinsuffizienz, beziehungsweise dilatativen Kardiomyopathie beteiligt zu sein [50, 192-194]. Endothelin-1 hat negative inotrope [195, 196] und zytotoxische Effekte auf Kardiomyozyten [197] und scheint darüber hinaus an der Aktivierung von Apoptoseprozessen beteiligt zu sein [198]. Eine Elimination von Endothelin durch die Immunadsorptionsbehandlung könnte durch beide Mechanismen - Nachlastsenkung und direkte Beeinflussung der Myokardkontraktilität – zu den hämodynamischen Verbesserungen beigetragen haben.

Neben Endothelin könnte auch eine Beeinflussung von Adrenomedullin durch die Adsorption von Bedeutung sein. Dieses endogene Peptid soll, neueren Veröffentlichungen zufolge, ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese einer chronischen Herzinsuffizienz spielen [51]. Erhöhte Plasmakonzentrationen sollen mit einer schlechten Prognose einhergehen [51]. Es wirkt vasodilatatorisch und natriuretisch. Einige Autoren haben außerdem einen negativ inotropen Effekt beschrieben [51, 199], während das von anderen nicht bestätigt werden konnte [200-202].
Da in der vorliegenden Studie weder eine Bestimmung von Endothelin-1, noch von Adrenomodullin durchgeführt wurde, können diese Einflüsse weder bestätigt, noch ausgeschlossen werden.

Tatsächlich konnte in der Immunadsorptionsstudie aber eine Nachlastsenkung beobachtet werden. Es ist jedoch schwierig, zu unterscheiden, ob dies als Ursache oder Folge der hämodynamischen Verbesserungen anzusehen ist. Entweder stellt sie tatsächlich einen entscheidenden Effekt dar oder es kam zu einer direkten Verbesserung der Myokardkkontraktilität mit folgender Verminderung der peripheren Gefäßwiderstände.

Auf jeden Fall können jedoch Störeinflüsse wie akute Infektionen oder beginnende Sepsiszustände, welche ebenfalls mit einer Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes und einer Zunahme des Herzzeitvolumen einhergehen, ausgeschlossen werden. Während des gesamten Studienzeitraumes konnten weder klinisch noch laborchemisch Infektionszeichen festgestellt werden.

An der Entstehung der beobachteten hämodynamischen Effekte könnte auch eine direkte oder indirekte ***Beeinflussung der Mikrozirkulation*** beteiligt gewesen sein. Denkbar sind sowohl Beeinflussungen der korpuskulären Bestandteile, als auch der rheologischen Eigenschaften des Blutes, was unabhängig voneinander mit Veränderungen der Mikrozirkulation in den peripheren, kapillären Stromgebieten einhergehen würde. Wichtige Parameter zur Charakterisierung der Fließeigenschaften des Blutes sind die Plasmaviskosität, der Hämatokritwert, die Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation, sowie die Erythrozytenrigidität und die Leukozytenadhäsivität. Ebenso

können erhöhte Konzentrationen von Triglyceriden, Cholesterin oder Akute-Phase-Proteinen (wie Fibrinogen, Alpha2-Makroglobulin oder Alpha1-Antitrypsin) zum Anstieg der Plasmaviskosität beitragen [203]. Für Immunadsorptionsverfahren, die auf Tryptophan- (TR-350) oder Phenylalaninadsorbern (PH-350) basieren, wurde bereits eine Verminderung von Plasma- und Vollblutviskosität und eine signifikante Senkung der Serumfibrinogenkonzentration beschrieben. *Fadul et al.* vermuten, dass dies ausschlaggebend für die bei anderen extrakorporalen Plasmaphereseverfahren beobachteten Veränderungen der rheologischen Bluteigenschaften sein könnte [204, 205].
Diese Beobachtungen finden sich in unserer Kardiomyopathie-Studie nicht bestätigt. Nach ersten Auswertungen kam es für keine der wichtigen rheologischen Parameter zu signifikanten Veränderungen. Der Hämatokrit, die Plasmaviskosität und die Vollblutviskosität blieben ebenso wie die Blutgerinnungsparameter (Thromboplastinzeit und partielle Thromboplastinzeit) stabil.

Vereinzelt wurde auch berichtet, dass - neben dem Plasmafibrinogen - auch erhöhte Immunglobulinkonzentrationen, über eine vermehrte Erythrozytenaggregation zur Erhöhung der Plasma- und Vollblutviskosität bei niedrigen Schergeschwindigkeiten, wie sie im Kapillarstromgebiet herrschen, führen können. Im Umkehrschluss soll eine Reduktion der Immunglobulinkonzentrationen im Plasma die Erythrozytenaggregation und folglich die Viskositäten herabsetzten [206, 207].
Da bei unseren Patienten ebenfalls die Immunglobulinkonzentrationen gesenkt wurden, kann ein solcher Einfluss nicht ausgeschlossen werden. Allerdings wären auch Änderungen der Vollblut- und Plasmaviskosität zu erwarten, was - wie bereits beschrieben - nicht der Fall war. Außerdem wurden die Immunglobuline nach jedem Behandlungsabschnitt auf Normalwerte substituiert, so dass ein Einfluss insbesondere für die Langzeiteffekte unwahrscheinlich ist.

Eine Verbesserung der Mikrozirkulation durch quantitative Veränderungen der korpuskulären Blutbestandteile kann jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden. Sowohl für die Thrombozyten, als auch für die Erythrozyten fanden sich - teilweise signifikante – Konzentrationsabnahmen unmittelbar nach Adsorptionsende. Es schien sich dabei allerdings um Akut- beziehungsweise Kurzzeiteffekte zu handeln, da die Werte jeweils

vor dem folgenden Behandlungsabschnitt - also drei Wochen später – bereits wieder im Normbereich lagen. Diese Veränderungen liefern also keine Erklärung für die anhaltenden hämodynamischen Effekte.

Auch die Cholesterin- beziehungsweise LDL-Cholesterin-Konzentrationen wurden nicht von der Immunadsorption beeinflusst [182].

Zusammenfassend erscheinen, ersten Auswertungen zufolge, Einflüsse auf die Rheologie oder die Mikrozirkulation keine Rolle für die hämodynamischen Effekte zu spielen. Detailliertere Analysen der rheologischen Parameter sind noch geplant. Sie sind nicht Gegenstand dieser Arbeit und werden nicht näher ausgeführt.

Des weiteren muss bei der Beurteilung der Studienergebnisse bedacht werden, dass bereits die ***körperliche Schonung*** günstige Effekte auf eine akute oder dekompensierte Herzinsuffizienz ausüben kann. Bereits seit vielen Jahrzehnten weiß man, dass das Herz durch entsprechende Maßnahmen entlastet werden kann und dass die Prognose und der Verlauf von Herzmuskelerkrankungen günstig beeinflusst werden können. *Burches* und *Giles* untersuchten bereits in den 60er Jahren die Auswirkungen von Bettruhe bei 103 Patienten mit Kardiomyopathien unterschiedlicher Genese [208]. Alle Patienten hielten eine strenge Bettruhe von durchschnittlich 7 Monaten, in Einzelfällen von bis zu 22 Monaten, ein. Die Untersucher stellten bei 40 % der Kardiomyopathiepatienten eine Normalisierung von Herzleistung und –größe fest. Bei 36 % konnte klinisch und radiologisch eine deutliche Besserung festgestellt werden, sowie bei weiteren 11 % eine Reduktion der Symptomausprägung ohne morphologisches Korrelat. Unter den Patienten befanden sich allerdings 44 mit einer Kardiomyopathie alkoholtoxischer Genese, bei der nach heutigem Wissensstand bereits eine Alkoholkarenz zu Verbesserungen führen kann. Außerdem wurden in dieser Studie keine Aussagen über Langzeiteffekt gemacht.

Es spricht einiges dagegen, dass die körperliche Schonung der Patienten von entscheidender Bedeutung für die positiven Effekte der Immunadsorptionsstudie ist. Man weiß, dass erst nach längeren Ruheperioden mit nennenswerten Entlastungen und

Verbesserungen der Herzfunktion zu rechnen ist. Eine maximal fünftägige Immobilisierung, wie sie in unserer Studie erfolgte, reicht für eine länger anhaltende Beeinflussung der kardialen Situation bei einer schweren Herzinsuffizienz eindeutig nicht aus. Zum anderen können entsprechende Einflüsse durch den Vergleich mit der Kontrollgruppe ausgeschlossen werden, in der es während identischer Ruhephasen zu keiner Verbesserung der Herzleistung kam.
Außerdem wäre zu erwarten, dass Effekte, die alleine auf Schonung zurückzuführen sind, bei erneuter Belastung eine schnelle Reversibilität zeigen. Die in der Immunadsorptionsgruppe gesehenen günstigen Effekte blieben auch stabil nachweisbar, nachdem die Patienten wieder den Alltagsbelastungen ausgesetzt waren.

Ebenso kann eine Einflussnahme der medikamentösen Begleittherapie ausgeschlossen werden, da die orale Medikation bei allen Patienten seit drei Monate vor Studienbeginn nicht mehr verändert und auch während des Beobachtungszeitraums beibehalten wurde. Überschneidungen mit Medikamenteneffekten, wie sie für die Immunadsorptionsstudie von *Müller et al.* für Beta-Blocker beschrieben wurden [171] (*siehe auch Seite 68*), spielten keine Rolle.

5.3 Indikationen bei dilatativer Kardiomyopathie

Experimentelle und klinische Erfahrungen geben Anlass zu der Vermutung, dass der Behandlungserfolg der Immunadsorption vom Ausmaß der inflammatorischen Infiltrationen, beziehungsweise von deren Aktivitätsgrad abhängig sein könnte. Dies wurde bereits für andere immunmodulierende Verfahren beschrieben [137, 141, 209, 210]. Aus pathophysiologischer Sicht erscheint eine Adsorptionsbehandlung besonders sinnvoll, wenn ein Autoantikörpernachweis vorliegt (*Kapitel 1.2.5.2: „Kausalspezifische Therapieansätze "; Seite 22*). Der Nachweis von β_1-Autoantikörpern war deshalb ein Einschlusskriterium in der Immunadsorptionsstudium.

Die immunhistochemischen Untersuchungen ergaben keine signifikanten Unterschiede, weder innerhalb der Verumgruppe, noch im Vergleich mit der Kontrollgruppe. In Anbetracht der niedrigen Patientenzahl ließen sich auch keine klinischen Kriterien, wie zum Beispiel hämodynamische Parameter oder Krankheitsdauer definieren, die einen günstigen Effekt der Behandlung erwarten lassen.

Derzeit können demnach weder histologisch, noch klinisch eindeutige Kriterien für die Indikationsstellung zu einer Immunadsorptionsbehandlung bei dilatativer Kardiomyopathie formuliert werden.

5.4 Limitationen der Studie – Zielsetzung für Folgestudien

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um die erste randomisiert-kontrollierte Studie, die sich mit den Auswirkungen einer Immunadsorptionsbehandlung auf eine dilatative Kardiomyopathie beschäftigt. Die ohnehin signifikanten Ergebnisse sind besonders hoch zu bewerten, da die primären Parameter mit invasiven Methoden erhoben wurden, die nur geringen subjektiven Einflüssen unterliegen.

Als limitierend muss angesehen werden, dass die Kontrollgruppe keiner extrakorporalen Plasmapherese unterzogen wurde, so dass eingeschränkte „kontrollierte Bedingungen“ vorlagen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass alleine durch den „extrakorporalen Kreislauf“ Einflüsse auf die (akute) Hämodynamik ausgeübt worden sind.

Dies sollte bei gruppenvergleichende Betrachtungen stets berücksichtigt werden. Aus ethischen Gründen war ein solches Studiendesign jedoch nicht möglich.

Einschränkungen sind auch bei der Bewertung der echokardiographischen Ergebnisse zu machen, die – wie bereits oben erläutert wurde – prinzipiell subjektiven Einflüssen ausgesetzt sind. Dennoch liefern sie sehr wichtige und aussagekräftige Ergebnisse. Dies wird durch die große Übereinstimmung mit den invasiven Daten auch bestätigt . Echokardiographische Untersuchungen waren vor allem für die Verlaufsbeobachtungen (Sechs-Monats-Follow-Up) unverzichtbar.

Bei der Planung weiterer Studien sollten auch dopplerechokardiographische diastolischer Funktionsparameter – wie die transmitrale früh- (V_E) beziehungsweise spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit (V_A), deren Quotient (V_E/V_A) oder die frühdiastolische Dezelerationszeit (DT) - näher betrachtet werden. Es gibt Hinweise, dass auch solche diastolischen, echokardiographischen Parameter prognostische Aussagen erlauben, wobei ein „restriktives“ dopplerechokardiographisches Füllungsmuster mit einem steilen frühdiastolischen Strömungsmaximum und einer niedrigen Dezelerationszeit als ungünstig anzusehen ist [168, 211, 212].

Zukünftige Studien sollten unbedingt auch spiroergometrische Daten erfassen. Die maximale Sauerstoffaufnahme und die anaerobe Schwelle sind anerkannte Parameter zur objektiven Einschätzung der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit beziehungsweise Belastbarkeit und zur Beurteilung von Therapieerfolgen bei chronischer Herzinsuffizienz [59, 65-67, 69, 213]. Bei korrekter Bestimmung sind sie sehr gut reproduzierbar [214]. Darüber hinaus ermöglichen sie auch prognostische Aussagen [68, 69]. Für beide Parameter ist nach *Weber* [67] mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz mit einer Abnahme zu rechnen (*Tabelle 7*).

NYHA	Maximale 0_2-Aufnahme [ml O_2/min/kg]	Anaerobe Schwelle [ml O_2/min/kg]
Normal	> 20	> 14
I – II	16 – 20	11 – 14
II – III	10 – 16	8 – 11
III – IV	6 – 10	5 – 8
IV	< 6	< 4

Tabelle 7: Klinischer Schweregrad und prognostisch wichtige Spiroergometrieparameter nach Weber

Ergänzend zur Einstufung nach der NYHA-Klassifikation, die weiterhin als sehr aussagekräftiger Parameter für die klinische Beurteilung einer Herzinsuffizienz gilt [215], könnten so wichtige Zusatzinformationen gewonnen werden.

Des Weiteren sollte bei der Planung von Folgestudien eine begleitende Medikation mit einem β_1–selektiven Betablocker, wie Metoprolol oder Bisoprolol diskutiert werden. Diese war in der Pilotstudie durchgeführt worden [136]. Nach den Ergebnissen der großen Betablockerstudien - *MDC* [85], *MERIT-HF* [88], *CIBIS-II-Studie* [89], *US Carvedilol Heart Failure Study* [87] und *COPERNICUS* - sollten sie ohnehin Bestandteil einer medikamentösen Standardtherapie bei chronischer Herzinsuffizienz sein *[73, 74] (Kapitel 1.2.5.1.2 „*Pharmakotherapie*"; Seite 17)*.
Es ist kritisch anzumerken, dass nur bei einem geringen Anteil der Patienten der vorliegenden Immunadsorptionsstudie eine solche Medikation bestand. Teilweise lagen Kontraindikationen vor, so dass keine Betablockergabe erfolgen konnte.
Über den allgemein anerkannten Benefit einer Betablockertherapie hinaus konnte tierexperimentell eine protektive Wirkung, speziell auf autoantikörper-induzierte Mykordschäden gezeigt werden. *Matsui et al.* veröffentlichten Anfang 2000 Daten, wonach die Gabe von Bisoprolol bei Kaninchen mit autoimmun bedingter Myokardschädigung zu einer Zunahme der ventrikulären Wanddicke, einer Abnahme des ventikulären Innenvolumens und zu deutlich geringen makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen der Kardiomyozyten im Vergleich mit nicht behandelten Tieren führte [216].
Pathophysiologische Überlegungen lassen außerdem vermuten, dass neben einer Hemmung der adrenergen Dauerstimulation kardialer Betarezeptoren [217] (*Kapitel 1.2.3.2.3 „Immunologische Hypothese"; Seite 9*), durch eine zusätzliche Betablocker-

gabe auch die Effektivität der Immunadsorption erhöht werden könnte. Durch Plasmaphereseverfahren werden hauptsächlich zirkulierende, nicht gebundene Antikörper eliminiert. Pathogenetisch bedeutsam sind jedoch die gebundenen Antikörper. Durch die zusätzliche Gabe von Betablockern kommt es zur Verdrängung der Antikörper von den β_1-Rezeptoren und folglich zu einer Kompartimentverschiebung mit einer Zunahme der freien Antikörper, welche dann einer Elimination zugänglich sind. Ein erster Vergleich mit den Ergebnissen der Pilotstudie lässt leider keine Rückschlüsse darüber zu, ob diese theoretischen Überlegungen tatsächlich relevant sind.

Die Aussagekraft der Immunadsorptionsstudie wird insgesamt durch die geringe Patientenzahl eingeschränkt. Trotzdem - oder gerade deshalb – rechtfertigen die signifikanten Ergebnisse die Durchführung von Folgestudien unter Einschluss größerer Patientenzahlen. Es ist zu hoffen, dass auch prognostische Aussagen – zum Beispiel über die Beeinflussung von Morbidität, Mortalität oder Transplantationspflichtigkeit - möglich sein werden.

In der vorliegenden Studie konnte die Herzfunktion umso deutlicher gesteigert werden, je kürzer die Erkrankung bestand (*Abbildung 14; Seite 48*). Die Behandlung scheint demnach umso effektiver zu sein, je früher in die pathophysiologischen Vorgänge eingegriffen wird. Deshalb ist es besonders wichtig, Kriterien für eine frühzeitige Indikationsstellung zur Immunadsorptionsbehandlung bei dilatativer Kardiomyopathie zu definieren. Neben der Krankheitsdauer könnten weitere klinische, histologische und immunhistologische Kriterien - zum Beispiel definiert durch hämodynamische Parameter oder den Aktivitätszustand immunkompetenter Zellen - mit in die Indikationskriterien einbezogen werden, die es erlauben sollten Responder von Non-Respondern zu unterscheiden.

Insgesamt wird deutlich, dass nur weiterführende Studien unter Einschluss größerer Patientenzahlen in der Lage sein werden, die vielen offenen Fragen zu beantworten. Erst sie werden zeigen, ob sich die hervorragenden Ergebnisse reproduzieren lassen und welchen Stellenwert diese sehr vielsprechende Behandlungsmethode tatsächlich hat.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Grundlagen

Für die dilatative Kardiomyopathie gibt es bisher keine vielversprechenden kausalen Therapiemöglichkeiten. Unter der Annahme, dass gegen kardiale Strukturen gerichtete Autoantikörper den Krankheitsprozess induzieren und forcieren, wurde überprüft, ob deren Entfernung zu einer Verbesserung der Herzfunktion führt.

Methoden und Ergebnisse

In die *offenene, randomisierte, prospektive und kontrollierte Phase-III-Studie* wurden 18 Patienten (NYHA III-IV, linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30 %) eingeschlossen und zufällige der Behandlungs- (IA-Gruppe; n=9) oder Kontrollgruppe (n=9) zugeteilt. An drei aufeinanderfolgenden Tagen erfolgte eine Immunadsorptionsbehandlung. Abschließend wurde polyklonales Immunglobulin-G substituiert. Die Behandlung wurde in monatlichen Abständen über drei weitere Abschnitte wiederholt. Die hämodynamischen Messungen erfolgten mit Hilfe einer Rechtsherzkatheterisierung (Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter).

Nach drei Monaten (Ende des vierten Behandlungsabschnittes) waren Herzindex (HI) und Schlagvolumenindex (SVI) um 42,9 % beziehungsweise 51,8 % von 2,1 (SE 0,08) auf 3,0 l/min/m^2 (SE 0,29) ($p<0,01$) beziehungsweise von 27,8 (SE 2,27) auf 42,2 ml/m^2 (SE 2,44) ($p<0,01$) angestiegen. Der systemvaskuläre Widerstand (SVR) fiel von 1428 (SE 89,53) auf 1025 dyn· s· cm^{-5} (SE 121,88).

Im gleichen Zeitraum wurden ein Anstieg der echokardiographischen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) von 22,7 (SE 1,66) auf 33,0 % (SE 2,16) ($p<0,01$), sowie eine Reduktion des indizierten linksventrikulären endsystolischen (ESDI) und enddiastolischen (EDDI) Durchmessers von 28,38 (SE 1,98) auf 26,23 mm/m^2 (SE 1,92) ($p<0,05$) beziehungsweise von 33,74 (SE 1,65) auf 32,16 mm/m^2 (SE 1,68) ($p<0,05$) beobachtet. Diese Veränderungen waren auch nach einem halben Jahr stabil.

Insgesamt war der Behandlungserfolg um so größer, je kürzer die Erkrankung bestand.

Die positiven Veränderungen der objektiven, hämodynamischen Parameter wurden bei allen Patienten der IA-Gruppe von einer Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik – repräsentiert durch die Einteilung nach der NYHA-Klassifikation – begleitet.

Hingegen wurden in der Kontrollgruppe für alle genannten Parameter im gesamten Beobachtungszeitraum keine (signifikanten) Veränderungen beobachtet.

Es ist zu vermuten, dass die Entfernung von Autoantikörpern durch die Immunadsorption der wichtigste Wirkmechanismus für die Verbesserung der Herzfunktion bei dilatativer Kardiomyopathie ist, wenngleich andere Einflüsse - wie ein Effekt der Immunglobulinsubstitution, eine Beeinflussung anderer immunmodulatorischer Komponenten (zum Beispiel von Zytokinen) oder Veränderungen der Mikrozirkulation - anhand der erhobenen Daten nicht definitiv ausgeschlossen werden können.

Schlussfolgerungen

Immunadsorptionsbehandlungen tragen bei dilatativer Kardiomyopathie als Ergänzung zur medikamentösen Basistherapie zur Verbesserung der Herzfunktion und zur Linderung der Beschwerdesymptomatik bei. Die Ergebnisse rechtfertigen die Durchführung von Folgestudien unter Einschluss größerer Patientenzahlen.

7 Literaturverzeichnis

1. Richardson, P., *et al.*: *Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies,* Circulation 1996 93(5): 841-2.
2. Maisch, B.: *Einteilung der Kardiomyopathien nach der WHO/ISFC Task Force - Mehr Fragen als Antworten ?,* Medizinische Klinik 1998 93(3): 199-209.
3. Seimann, CE, McKenna, WJ, und Watkins, HC: *Molecular genetic approaches to diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy*, in E. Braunwald (Hrsg): *A Textbook of Cardiovascular Medicine*, New York 1992, S. 77-83
4. Dec, G. W. und Fuster, V.: *Idiopathic dilated cardiomyopathy,* N Engl J Med 1994 331(23): 1564-75.
5. Mestroni, L., *et al.*: *Clinical and pathologic study of familial dilated cardiomyopathy,* Am J Cardiol 1990 65(22): 1449-53.
6. Ferrans, V. J.: *Pathologic anatomy of the dilated cardiomyopathies,* Am J Cardiol 1989 64(6): 9C-11C.
7. Tazelaar, H.D. und Billingham, M.E.: *Leukocytic infiltrates in idiopathic dilated cardiomyopathy: a source of confusion with active myocarditis,* Am J Surg Pathol 1986 10: 405-412.
8. Towbin, J. A., *et al.*: *X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus,* Circulation 1993 87(6): 1854-65.
9. Thierfelder, L.: *Genetik der dilatativen Kardiomyopathie,* Medizinische Klinik 1998 93(3): 210-214.
10. Caforio, A. L., Baboonian, C., und McKenna, W. J.: *Postviral autoimmune heart disease - fact or fiction ?,* Eur Heart J 1997 18(7): 1051-5.
11. Kühl, U., *et al.*: *Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy,* Heart 1996 75(3): 295-300.
12. Hufnagel, G., *et al.*: *The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results,* Herz 2000 25(3): 279-85.
13. Kandolf, R.: *Enterovirale Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie,* Medizinische Klinik 1998 93(3): 215-222.

14. Pankuweit, S., Hufnagel, G., und Eckhardt, H.: *Kardiotrope DNA-Viren und Bakterien in der Pathogenese der dilatativen Kardiomyopathie mit und ohne Entzündung,* Medizinische Klinik 1998 93(3): 223-228.
15. Cetta, F. und Michels, V.: *The autoimmune basis of dilated cardiomyopathy,* Ann Med 1995 27(2): 169-73.
16. Kanda, T., *et al.*: *Functional abnormalities of circulating natural killer cell,* Tohoku J Exp Med 1992 168(3): 529-37.
17. Schultheiss, H. P.: *The significance of autoantibodies against the ADP/ATP carrier for the pathogenesis of myocarditis and dilated cardiomyopathy - clinical and experimental data,* Springer Semin Immunopathol 1989 11(1): 15-30.
18. Caforio, A. L., *et al.*: *Identification of alpha- and beta-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy,* Circulation 1992 85(5): 1734-42.
19. Maisch, B., *et al.*: *Immunosuppressive treatment for myocarditis and dilated cardiomyopathy,* Eur Heart J 1995 16 Suppl O: 153-61.
20. Kühl, U., *et al.*: *The Ca-channel as cardiac autoantigen,* Eur Heart J 1991 12 Suppl D: 99-104.
21. Fu, M, *et al.*: *A synthetic peptide corresponding to the second extracellular loop of the human M2 acetylcholine receptor induces pharmacological and morphological changes in cardiomyocytes by active immunization after 6 month in rabbits.,* Clin Immunol Immunopathol 1996 78: 203-207.
22. Limas, C. J. und Limas, C.: *Beta-adrenoceptor antibodies and genetics in dilated cardiomyopathy - an overview and review,* Eur Heart J 1991 12 Suppl D: 175-7.
23. Wallukat, G., *et al.*: *Autoantikörper gegen Beta- und muskarinerge Rezeptoren bei Kardiomyopathie,* Herz 2000 25(3): 261-266.
24. Liu, H.R., *et al.*: *Screening of serum autoantibodies to cardiac beta1-adrenoceptors and M2-muscarinic acetylcholine receptors in 408 healthy subjects of varying ages,* Autoimmunity 1999 29(1): 43-51.
25. Wallukat, G., *et al.*: *Anti beta1-adrenoceptor autoantibodies with chronotropic activity from the serum of patients with dilated cardiomyopathy: mapping of epitopes in the first and second extracellular loops,* J Mol Cell Cardiol 1995 27(1): 397-406.
26. Krause, E. G., *et al.*: *Activation of cyclic AMP-dependent protein kinase in cardiomyocytes by anti-beta 1-adrenoceptor autoantibodies from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy,* Blood Press Suppl 1996 3: 37-40.

27. Wallukat, G., Kayser, A., und Wollenberger, A.: *The beta1-adrenoceptor as antigen: functional aspects,* Eur Heart J 1995 16 Suppl O: 85-8.
28. Matsui, S., Fu, M.L., und Hyase, M.: *Active immunization of combined beta1-adrenoceptor and M2-muscarinic receptor peptides induces cardiac hyperthrophy in rabbits,* J Card Fail 1999 Sep 5(3): 246-54.
29. Matsui, S. und Fu, M.L.: *Myocardial injury due to G-Protein couples receptor-autoimmunity,* Jpn Heart J 1998 39(3): 261-74.
30. Matsumori, A.: *Cytokines in myocarditis and cardiomyopathies,* Curr Opin Cardiol 1996 11(3): 302-9.
31. Torre-Amione, G., *et al.*: *Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD),* J Am Coll Cardiol 1996 27(5): 1201-6.
32. Ferrari, R., *et al.*: *Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure,* Circulation 1995 92(6): 1479-86.
33. Aukrust, P., *et al.*: *Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy,* Am J Cardiol 1999 83(3): 376-82.
34. Cain, B. S., *et al.*: *Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function,* Crit Care Med 1999 27(7): 1309-18.
35. Torre-Amione, G., Vooletich, M. T., und Farmer, J. A.: *Role of tumour necrosis factor-alpha in the progression of heart failure: therapeutic implications,* Drugs 2000 59(4): 745-51.
36. Plenz, G., *et al.*: *Left-ventricular expression of interleukin-6 messenger-RNA higher in idiopathic dilated than in ischemic cardiomyopathy,* Thorac Cardiovasc Surg 1998 46(4): 213-6.
37. Kosar, F., *et al.*: *Circulating cytokines and complements in chronic heart failure,* Angiology 1999 50(5): 403-8.
38. Pagani, F. D., *et al.*: *Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor-alpha in conscious dogs,* J Clin Invest 1992 90(2): 389-98.
39. Gulick, T., *et al.*: *Interleukin-1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness,* Proc Natl Acad Sci U S A 1989 86(17): 6753-7.
40. Hegewisch, S., Weh, H. J., und Hossfeld, D. K.: *TNF-induced cardiomyopathy,* Lancet 1990 335(8684): 294-5.
41. Garza, H., Garzon, G., und Stetson, S.J.: *Tumor necrosis factor-alpha: a mediator in the pathogenesis of cardiac insuffiency,* Arch Inst Cardiol Mex 2000 69(5): 462-468.

42. Parissis, J. T., *et al.*: *Tumor necrosis factor-alpha serum activity during treatment of acute decompensation of cachectic and non-cachectic patients with advanced congestive heart failure,* Scand Cardiovasc J 1999 33(6): 344-50.
43. Ferrari, R., Corti, A., und Tiziana, B.: *Tumor Necrosis Alpha in Heart Failure,* Heart Failure 1995 Aug/Sept: 142-147.
44. Müller-Werdan, U., Engelmann, H., und Werdan, K.: *Cardiodepression by tumor necrosis factor-alpha,* Eur Cytokine Netw 1998 9(4): 689-91.
45. Comini, L., *et al.*: *Induction of functional inducible nitric oxide synthase in monocytes of patients with congestive heart failure. Link with tumour necrosis factor-alpha,* Eur Heart J 1999 20(20): 1503-13.
46. Narula, J., Kolodgie, F. D., und Virmani, R.: *Apoptosis and cardiomyopathy,* Curr Opin Cardiol 2000 15(3): 183-8.
47. Roig, E., *et al.*: *Serum interleukin-6 in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy,* Am J Cardiol 1998 82(5): 688-90, A8.
48. Boura, P., *et al.*: *Antigenic stimulation in T-cell cultures in cardiomyopathies: differences in cytokine profiles,* Eur J Immunogenet 1999 26(4): 285-91.
49. Rauchhaus, M., *et al.*: *The endotoxin-lipoprotein hypothesis - Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study,* Lancet 2000 356(9233): 930-3.
50. Duchman, S. M., *et al.*: *Endothelin-1: a new target of therapeutic intervention for the treatment of heart failure,* Curr Opin Cardiol 2000 15(3): 136-40.
51. Pousset, F., *et al.*: *Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure,* Eur Heart J 1997 18(2): 254-8.
52. Samsonov, M.: *Anaphylatoxine in dilated cardiomyopathy,* J Intern Med 1993 234: 139-42.
53. Narula, J., *et al.*: *Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure,* N Engl J Med 1996 335(16): 1182-9.
54. Felix, S.B.: *Prognose der Herzinsuffizienz - Bedeutung der medikamentösen Therapie,* Z Kardiol 1996 85(Suppl 4): 1-7.
55. Felix, S.B. und Baumann, G.: *Herzinsuffizienz*, in H. Stobbe and G. Baumann (Hrsg): *Innere Medizin*, 1996, S. 168-190
56. Bristow, M. R., *et al.*: *Differences in beta-adrenergic neuroeffector mechanisms in ischemic,* Circulation 1991 84(3): 1024-39.
57. Schrier, R.W. und Abraham, W.T.: *Hormones and hemodynamics in heart failure,* N Eng J Med 1999 341: 577-585.

58. Manolio, T. A., *et al.*: *Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop,* Am J Cardiol 1992 69(17): 1458-66.

59. Hellige, G., Spieckermann, P.G., und Baumann, G., *Herzinsuffizienz - Fortschritt in Diagnostik und Therapie*: München 1997.

60. Kienzle, M. G., *et al.*: *Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure,* Am J Cardiol 1992 69(8): 761-7.

61. Keogh, A. M., Baron, D. W., und Hickie, J. B.: *Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation,* Am J Cardiol 1990 65(13): 903-8.

62. Anker, S. D. und Cicoira, M.: *[Chronic heart failure and cardiac cachexia and links between the endocrine and immune systems],* Z Kardiol 1999 88 Suppl 3: S18-S23.

63. Roig, E., *et al.*: *Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure,* Eur Heart J 2000 21(1): 53-7.

64. Maeda, K., *et al.*: *High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure,* J Am Coll Cardiol 2000 36(5): 1587-93.

65. Janicki, J. S., Weber, K. T., und McElroy, P. A.: *Use of the cardiopulmonary exercise test to evaluate the patient with chronic heart failure,* Eur Heart J 1988 9 Suppl H: 55-8.

66. Winter, U.J. et al.: *Klinischer Wert der modernen, computerisierten Ergospirometrie*, in G. Mager and U.J. Winter (Hrsg): *Belastungsuntersuchungen bei Herz-, Kreislauf-, Gefäß- und Lungenerkrankungen*, Stuttgart 1994, S. 56-75

67. Weber, K.T. und Janicki, J.S.: *Exercise evaluation of cardiorespiratory function*, (Hrsg): *Cardiology I*, Philadelphia 1991, S. 4202-4212

68. Szlachcic, J., *et al.*: *Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure,* Am J Cardiol 1985 55(8): 1037-42.

69. de Vries, R. J., *et al.*: *Physiological parameters during the initial stages of cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. Their value in the assessment of clinical severity and prognosis,* Eur Heart J 1997 18(12): 1921-30.

70. Meyer, K.: *Exercise training in chronic heart failure: is it really safe ?,* Eur Heart J 1999 20(12): 851-3.

71. Kiilavuori, K., *et al.*: *The effect of physical training on hormonal status and exertional hormonal response in patients with chronic congestive heart failure,* Eur Heart J 1999 20(6): 456-64.

72. Hambrecht, R., *et al.*: *Physical training in patients with stable chronic heart failure: Effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles,* J Am Coll Cardiol 1995 25(6): 1239-49.

73. Hoppe, U.C. und Erdmann, E.: *Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung),* Z Kardiol 1998 87: 645-661.

74. Europäische_Gesellschaft_für_Kardiologie: *Die Behandlung der Herzinsuffizienz - Sondergremium der Arbeitsgruppe "Herzinsuffizienz" der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie,* European Heart Journal 1997 18: 736-753.

75. The-CONSENSUS-Trial-Study-Group: *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS),* N Engl J Med 1987 316(23): 1429-35.

76. SOLVD-Investigators: *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure,* N Engl J Med 1991 325(5): 293-302.

77. Konstam, M. A., *et al.*: *Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators,* Circulation 1992 86(2): 431-8.

78. SOLVD-Investigators: *Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions,* N Engl J Med 1992 327(10): 685-91.

79. HOPE-Study-Investigators: *Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients,* N Eng J Med 2000 342(145-153): .

80. Pfeffer, M.A., Braunwald, D.E., und Moye, L.A.: *Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction - Results of the survival and ventricular enlargement trial,* N Eng J Med 1992 327: 669-679.

81. Swedberg, K., Held, P., und Kjekus, J.: *Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction - Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II),* N Eng Med 1992 327: 678-684.

82. ELITE-II-Investigators. *Late breaking clinical trials*. in *American Heart Association Scientific Session*. 1999. Atlanta/Georgia.

83. Pitt, B., *et al.*: *Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE),* Lancet 1997 349(9054): 747-52.

84. Rector, T. S., *et al.*: *Predicting survival for an individual with congestive heart failure using the plasma norepinephrine concentration,* Am Heart J 1987 114(1 Pt 1): 148-52.

85. Waagstein, F., *et al.*: *Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group,* Lancet 1993 342(8885): 1441-6.

86. CIBIS-Investigators: *A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS),* Circulation 1994 90(4): 1765-73.

87. Packer, M., *et al.*: *The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure,* N Engl J Med 1996 334(21): 1349-55.

88. MERIT-HF-Study-Group: *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: meotoprolol CR/XL Randomized Interventional Trial in Congestive Haert Failure (MERIT-HF),* Lancet 1999 353: 2001-2007.

89. CIBIS-II-Investigators-and-Committees: *The cardiac insufficiency Study II (CIBIS-II) - A randomized trial,* Lancet 1999 353: 9-13.

90. Pitt, B., *et al.*: *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators,* N Engl J Med 1999 341(10): 709-17.

91. Weber, K. T.: *Aldosterone and spironolactone in heart failure,* N Engl J Med 1999 341(10): 753-5.

92. Ferguson, D.W.: *Digitalis and neurohumoral abnormalities in heart failure and implications for therapy,* Am J Cardiol 1992 69(Suppl.): 24G-32G.

93. The-Digitalis-Investigation-Group: *The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure,* N Engl J Med 1997 336(8): 525-33.

94. Packer, M., Gheorgiade, M., und Young, J.B.: *Withdrawal of Dogoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme-inhibitors,* N Eng J Med 1993 329: 1-7.

95. Uretsky, B.F., Young, J.B., und Shahidi, F.E.: *Randomized study assessing the effect of Digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestiv heart failure: results of the PROVED trial,* J Am Coll Cardiol 1993 22: 955-962.

96. Figulla, H. R., *et al.*: *Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Results of the Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy Trial,* Circulation 1996 94(3): 346-52.

97. Packer, M., *et al.*: *Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group,* N Engl J Med 1996 335(15): 1107-14.

98. Cohn, J.N., Ziesche, S., und Smith, R.: *Effects of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilatator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril (V-HeFT-III Study Group),* Circulation 1997 96: 856-863.

99. Levine, T.B., Bernink, P., und Caspi, A.: *Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure. The MACH-1 study,* Circulation 2000 101: 758-764.

100. Packer, M. *Prospective Randomized Amlodipine Survival Study-2. Late clinical trial results*. in *American College of Cardiology Scientific Session*. 2000. Anaheim/California.

101. Furberg, C. D. und Psaty, B. M.: *Calcium antagonists: Not appropriate as first line antihypertensive agents,* Am J Hypertens 1996 9(2): 122-5.

102. Furberg, C. D. und Psaty, B. M.: *Should calcium antagonists be first-line agents in the treatment of cardiovascular disease? The public health perspective,* Cardiovasc Drugs Ther 1996 10(4): 463-6.

103. Baumann, G., Felix, S.B., und Stangl, K.: *Therapy of cardiogenic shock,* Z Kardiol 1994 83(Suppl. 6): 89-96.

104. Cohn, J.N., Archibald, D.G., und Ziesche, S.: *Effects of vasodilatator therapy on mortality in chronic heart failure,* N Eng J Med 1986 314: 1547-1552.

105. Cohn, J. N., *et al.*: *A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure,* N Engl J Med 1991 325(5): 303-10.

106. Ball, S. G.: *Discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT - Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack,* Lancet 2000 355(9214): 1558.

107. Packer, M., Carver, J.R., und Rodeheffer, R.J.: *Effect of oral Milrinone of mortality in severe chronic heart failure,* N Eng J Med 1991 325: 1468-1475.

108. Betkowski, A.S. und Hauptman, P.J.: *Update on recent clinical trials in congestive heart failure,* Curr Opin Cardiol 2000 15: 293-303.

109. Baumann, G. und Felix, S.B.: *Is the efficacy of positive inotropic drugs limited to symptomatic improvement ?,* Herz 1991 16(1): 304-313.

110. Remme, W.J. und Kruijissen, H.A.: *Hemodynamic, neurohumoral and myocardial energetic effects of pimobendan, a novel calcium sensitizing compound, in patients with mild to moderate heart failure,* J Cardiovasc Pharmacol 1994 24: 730-739.

111. Rapundalo, S.T., Lathrop, D.A., und Harrison, S.A.: *Cyclic AMP-dependent and cyclic AMP-independent actions of novel cardiotonic agent,* Arch Pharmacol 1988 338: 692-698.
112. Siegl, P.K. und Garcia, M.L.: *Interactions of DPI 201-106, a novel cardiotonic agent, with cardiac calcium,* Arch Pharmacol 1988 338: 684-691.
113. The_Xamoterol_In_Severe_Heart_Hailure_Study_Group: *Xamoterol in severe heart failure,* Lancet 1990 336: 1-6.
114. Uretsky, B.F., Jessup, M., und Konstam, M.A.: *Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure,* Circulation 1990 82: 774-780.
115. Tanimura, M., *et al.*: *Hemodynamic effects of a novel sodium channel activator in dogs with chronic heart failure,* Cardiovasc Drugs Ther 2000 14(1): 77-82.
116. Cohn, L.N.: *Late-breaking clinical trial presented new research: MOXCON,* Heart Failure Society News Dec 1999/ Jan 2000 : 5.
117. Abraham, W.T., Oren, N.M., und Crisman, T.S.: *Effects of an oral , nonpeptide, selective V2 receptor antagonist in patients with chronic heart failure,* J Am Coll Cardiol 1997 29(Suppl. A): 169A.
118. Elsner, D., *et al.*: *Effectiveness of endopeptidase inhibition (candoxatril) in congestive heart failure,* AM J Cardiol 1992 82: 196-201.
119. Kostis, J.B., Rouleau, J.L., und Pfeffer, M.A.: *Beneficial effects of vasopeptidase inhibition on mortality and morbidity in heart failure: evidence from the Omapatrilat Heart Failure Program,* J Am Coll Cardiol 2000 35(Suppl. A): 230A.
120. Sutsch, G., *et al.*: *Short-term oral endothelin-receptor antagonist therapy in conventionally treated patients with symptomatic severe chronic heart failure,* Circulation 1998 98(21): 2262-8.
121. Sutsch, G., Bertel, O., und Kiowski, W.: *Acute and short-term effects of the nonpeptide endothelin-1 receptor antagonist bosentan in humans,* Cardiovasc Drugs Ther 1997 10(6): 717-25.
122. Benigni, A. und Remuzzi, G.: *Endothelin antagonists,* Lancet 1999 353: 133-138.
123. Eizema, K., *et al.*: *Adenovirus-based phospholamban antisense expression as a novel approach to improve cardiac contractile dysfunction: comparison of a constitutive viral versus an endothelin-1-responsive cardiac promoter,* Circulation 2000 101(18): 2193-9.
124. He, H., *et al.*: *Effects of mutant and antisense RNA of phospholamban on SR Ca(2+)-ATPase activity and cardiac myocyte contractility,* Circulation 1999 100(9): 974-80.

125. Shah, A. S., *et al.*: *Adenovirus-mediated genetic manipulation of the myocardial beta-adrenergic signaling system in transplanted hearts,* J Thorac Cardiovasc Surg 2000 120(3): 581-8.
126. Kypson, A., *et al.*: *Adenovirus-mediated gene transfer of the beta2-adrenergic receptor to donor hearts enhances cardiac function,* Gene Ther 1999 6(7): 1298-304.
127. Bigger, J. T., Jr.: *Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) - Patch Trial Investigators,* N Engl J Med 1997 337(22): 1569-75.
128. Leclercq, C., *et al.*: *Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure in patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation,* Am J Cardiol 2000 85(9): 1154-6, A9.
129. Leclercq, C., *et al.*: *A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure,* Am Heart J 2000 140(6): 862-870.
130. Auricchio, A., *et al.*: *The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: Rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study,* Am J Cardiol 1999 83(5B): 130D-135D.
131. Daubert, C.D.: *MUSTIC-Studie,* Der Internist 2000 41: 1268.
132. Stellbrink, C., *et al.*: *Pacing therapies in congestive heart failure II study,* Am J Cardiol 2000 86(9 Suppl 1): K138-K143.
133. Hosenpud, J.D., *et al.*: *The registry of the international society for heart and lung transplantation: seventeenth official report-2000,* J Heart Lung Transplant 2000 19(10): 909-31.
134. Mason, J. W., *et al.*: *A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis - The Myocarditis Treatment Trial Investigators,* N Engl J Med 1995 333(5): 269-75.
135. Herzum, M., *et al.*: *Coxsackievirus B3 infection leads to cell death of cardiac myocytes,* J Mol Cell Cardiol 1994 26(7): 907-13.
136. Dörffel, W. V., *et al.*: *Short-term hemodynamic effects of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy,* Circulation 1997 95(8): 1994-7.
137. McNamara, D. M., *et al.*: *Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy,* Circulation 1997 95(11): 2476-8.
138. Gullestad, L., Aass, H., und Fjeld, J.: *Effect of immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in chronic heart failure,* Coll Cardiol 2000 35(Suppl. A): 240A.
139. McNamara, D. *Late-breaking clinical trial session.* in *3rd Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America*. 1999. San Francisco.

140. Bozkurt, B., Torre-Amione, G., und Soran, O.Z.: *Safety and efficiacy of ENBREL (Etanercept) in the threatment of chronic heart failure,* Am Coll Cardiol 2000 35(Suppl. A): 240A.
141. Miric, M., *et al.*: *Long-term follow up of patients with dilated heart muscle disease treated with human leucocytic interferon alpha or thymic hormones initial results,* Heart 1996 75(6): 596-601.
142. Richter, W. O., *et al.*: *Three-year treatment of familial heterozygous hypercholesterolemia by extracorporeal low-density lipoprotein immunoadsorption with polyclonal apolipoprotein B antibodies,* Metabolism 1993 42(7): 888-94.
143. Schneider, K. M.: *Plasmapheresis and immunoadsorption: different techniques and their current role in medical therapy,* Kidney Int Suppl 1998 64: S61-5.
144. Borberg, H., *et al.*: *Treatment of familial hypocholesterolemia by means of specific immunoadsorption,* J Clin Apheresis 1988 4(2-3): 59-65.
145. PlasmaSelect-AG: *Homepage,* www.therasorb.com 1999 : .
146. Müller-Derlich, J., Moulin du, A., und Spaethe, R.: *Removal of human immunoglobulins with Ig-Therasorb,* Transfusion Med 1993 3: 91.
147. Moulin du, A., *et al.*: *Antibody-based immunoadsorption as a therapeutic means,* Blood Purif 1993 11(3): 145-9.
148. Schneider, M.: *Plasma- und Lymphapherese bei Immunopathien,* Z Rheumatol 1996 55: 90-104.
149. Dwyer, J.: *Manipulating the immune system with immune globulin,* N Eng J Med 1992 326: 107-116.
150. Elkayam, U., *et al.*: *Cardiac output by thermodilution technique. Effect of injectate's volume and temperature on accuracy and reproducibility in the critically Ill patient,* Chest 1983 84(4): 418-22.
151. Schmid, E. R., *et al.*: *Continuous thermodilution cardiac output: clinical validation against a reference technique of known accuracy,* Intensive Care Med 1999 25(2): 166-72.
152. Lehmann, K. G. und Platt, M. S.: *Improved accuracy and precision of thermodilution cardiac output measurement using a dual thermistor catheter system,* J Am Coll Cardiol 1999 33(3): 883-91.
153. Mackenzie, J. D., Haites, N. E., und Rawles, J. M.: *Method of assessing the reproducibility of blood flow measurement: Factors influencing the performance of thermodilution cardiac output computers,* Br Heart J 1986 55(1): 14-24.
154. Conway, J. und Lund-Johannsen, P.: *Thermodiluation method for measuring cardiac output*, in J.I.S. Robertson (Hrsg): *Cardiac Output Measurement*, London 1991, S.

155. Schiller, N. B.: *Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function, and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography,* Circulation 1991 84(3 Suppl): I280-7.

156. Cheitlin, M. D., *et al.*: *ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in colloboration with the American Society of Echocardiography,* Circulation 1997 95(6): 1686-744.

157. Gola, A., *et al.*: *Comparison of Doppler echocardiography with thermodilution for assessing cardiac output in advanced congestive heart failure,* Am J Cardiol 1996 78(6): 708-12.

158. Wallukat, G. und Wollenberger, A.: *Effects of the serum gamma globulin fraction of patients with allergic asthma and dilated cardiomyopathy on chronotropic beta adrenoceptor function in cultured neonatal rat heart myocytes,* Biomed Biochim Acta 1987 46(8-9): S634-9.

159. Aretz, H. T.: *Myocarditis: the Dallas criteria,* Hum Pathol 1987 18(6): 619-24.

160. Kühl, U., Noutsias, M., und Schultheiss, H. P.: *Immunohistochemistry in dilated cardiomyopathy,* Eur Heart J 1995 16 Suppl O: 100-6.

161. Tortoledo, F. A., *et al.*: *Quantification of left ventricular volumes by two-dimensional echocardiography: a simplified and accurate approach,* Circulation 1983 67(3): 579-84.

162. Naik, M. M., *et al.*: *Correspondence of left ventricular ejection fraction determinations from two-dimensional echocardiography, radionuclide angiography and contrast cineangiography,* J Am Coll Cardiol 1995 25(4): 937-42.

163. Schiller, N. B., *et al.*: *Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography,* Circulation 1979 60(3): 547-55.

164. van Royen, N., *et al.*: *Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions,* Am J Cardiol 1996 77(10): 843-50.

165. Vuille, C. und Weyman, A.E.: *Left ventricle. General considerations, assessement of chamber size and function*, in A.E. Weyman (Hrsg): *Principles and Practice of Echocardiography*, Philadelphia 1994, S. 557-624

166. Feigenbaum, H.: *Echocardiography*, in E. Braunwald (Hrsg): *Heart Disease*, Philadelphia 1992, S. 64-115

167. Ross, J. Jr.: *Assessement of cardiac function and myocardial contractility*, in R.W. Alexander, R.C. Schlant, and V. Fuster (Hrsg): *Hurst´s The Heart*, New York 1998, S. 727-743
168. Rihal, C. S., *et al.*: *Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy - relation to symptoms and prognosis,* Circulation 1994 90(6): 2772-9.
169. Corrao, S., *et al.*: *Two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular ejection fraction by the ellipsoid single-plane algorithm: a reliable method for assessing low or very low ejection fraction values?,* Cardiology 1995 86(6): 503-7.
170. Regnitz, V. und Rudolf, W.: *Dilatative Kardiomyopathie: Charakterisierung durch klinische und hämodynamische Befunde,* Herz 1985 10: 125-133.
171. Müller, J., *et al.*: *Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy,* Circulation 2000 101(4): 385-91.
172. Jin, O., *et al.*: *Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction,* Circulation 1990 82(1): 8-16.
173. Schulze, K., *et al.*: *Antibodies to ADP-ATP carrier - an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy - impair cardiac function,* Circulation 1990 81(3): 959-69.
174. Limas, C. J.: *Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy: a pathogenetic role ?,* Circulation 1997 95(8): 1979-80.
175. Wallukat, G., *et al.*: *Agonist-like beta-adrenoceptor antibodies in heart failure,* Am J Cardiol 1999 17(12A): 75H-79H.
176. Müller, J., *et al.*: *Weaning from mechanical cardiac support in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy,* Circulation 1997 96(2): 542-9.
177. Krum, H., *et al.*: *Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure,* Circulation 1995 92(6): 1499-506.
178. Carvedilol-Study-Group: *Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group,* Lancet 1997 349(9049): 375-80.
179. Hahn, A. F.: *Intravenous immunoglobulin treatment in peripheral nerve disorders-- indications, mechanisms of action and side-effects,* Curr Opin Neurol 2000 13(5): 575-82.
180. Hundt, M., *et al.*: *Treatment of acute exacerbation of systemic lupus erythematosus with high-dose intravenous immunoglobulin,* Rheumatology (Oxford) 2000 39(11): 1301-1302.
181. Seneviratne, U.: *Guillain-Barre syndrome,* Postgrad Med J 2000 76(902): 774-782.

182. Felix, S.B., *et al.*: *Hemodynamic Effects of Immunoadsorption and Subsequent Immunoglobulin Substitution in Dilated Cardiomyopathy,* J Am Coll Cardiol 2000 35(6): 1590-1598.
183. Ogi, M., *et al.*: *Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrom,* Am J Kindney Dis 1994 24(3): 427-36.
184. Yokoyama, T., *et al.*: *Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart,* J Clin Invest 1993 92(5): 2303-12.
185. Paydas, S., *et al.*: *Plasma levels of tumor necrosis factor alpha during hemodialysis,* Nephron 1991 57(4): 477-8.
186. Jorres, A., *et al.*: *Variables associated with the assessment of systemic tumor necrosis factor alpha levels during hemodialysis,* Int J Artif Organs 1992 15(11): 653-7.
187. Liu, L. und Zhao, S. P.: *The changes of circulating tumor necrosis factor levels in patients with congestive heart failure influenced by therapy,* Int J Cardiol 1999 69(1): 77-82.
188. Milani, R. V., *et al.*: *The clinical relevance of circulating tumor necrosis factor-alpha in acute decompensated chronic heart failure without cachexia,* Chest 1996 110(4): 992-5.
189. Kjekshus, H., *et al.*: *Regulation of ET: pulmonary release of ET contributes to increased plasma ET levels and vasoconstriction in CHF,* Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000 278(4): H1299-310.
190. Taddei, S., *et al.*: *Vasoconstriction to endogenous endothelin-1 is increased in the peripheral circulation of patients with essential hypertension,* Circulation 1999 100(16): 1680-3.
191. Cracowski, J. L., Stanke, F., und Bessard, G.: *Endothelin-1 and cardiovascular diseases,* Rev Med Interne 1999 20(7): 589-96.
192. Sakai, S., *et al.*: *Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure,* Nature 1996 384(6607): 353-5.
193. Krum, H., *et al.*: *Role of endothelin in the exercise intolerance of chronic heart failure,* Am J Cardiol 1995 75(17): 1282-3.
194. McMurray, J. J., *et al.*: *Plasma endothelin in chronic heart failure,* Circulation 1992 85(4): 1374-9.
195. Kiowski, W., *et al.*: *Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure,* Lancet 1995 346(8977): 732-6.
196. Bogoyevitch, M. A. und Sugden, P. H.: *The role of protein kinases in adaptational growth of the heart,* Int J Biochem Cell Biol 1996 28(1): 1-12.

197. Stawski, G., Olsen, U. B., und Grande, P.: *Cytotoxic effect of endothelin-1 during 'stimulated' ischaemia in cultured myocytes,* Eur J Pharmacol 1991 201(1): 123-4.
198. Best, P. J. und Lerman, A.: *Endothelin in cardiovascular disease: from atherosclerosis to heart failure [In Process Citation],* J Cardiovasc Pharmacol 2000 35(4): S61-63.
199. Ikenouchi, H., *et al.*: *Negative inotropic effect of adrenomedullin in isolated adult rabbit cardiac ventricular myocytes,* Circulation 1997 95(9): 2318-24.
200. Stangl, V., *et al.*: *Adrenomedullin and myocardial contractility in the rat,* Eur J Pharmacol 2000 408(1): 83-9.
201. Del Bene, R., *et al.*: *Effects of low-dose adrenomedullin on cardiac function and systemic haemodynamics in man,* Clin Physiol 2000 20(6): 457-65.
202. Lainchbury, J. G., *et al.*: *Effects of adrenomedullin on load and myocardial performance in normal and heart-failure dogs,* Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000 279(3): H1000-6.
203. Kiesewetter, H., Jung, F., und Spitzer, S.: *Die Fließeigenschaften des Blutes und ihre klinische Bedeutung beim arteriellen Gefäßpatienten,* Der Internist 1989 30: 420-428.
204. Fadul, J. E., *et al.*: *Effects of extracorporeal hemapheresis therapy on blood rheology,* J Clin Apheresis 1997 12(4): 183-6.
205. Fadul, J. E., Danielson, B. G., und Wikstrom, B.: *Reduction of plasma fibrinogen, immunoglobulin G, and immunoglobulin M concentrations by immunoadsorption therapy with tryptophan and phenylalanine adsorbents,* Artif Organs 1996 20(9): 986-90.
206. Chien, S., *et al.*: *Shear-dependent interaction of plasma proteins with erythrocytes in blood rheology,* Am J Physiol 1970 219(1): 143-53.
207. Brown, M. M. und Marshall, J.: *Effect of plasma exchange on blood viscosity and cerebral blood flow,* Br Med J (Clin Res Ed) 1982 284(6331): 1733-6.
208. Burch, G. E. und Giles, T. D.: *Prolonged bed rest in the management of patients with cardiomyopathy,* Cardiovasc Clin 1972 4(1): 375-87.
209. Drucker, N. A., *et al.*: *Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population,* Circulation 1994 89(1): 252-7.
210. Hufnagel, G., Pankuweit, S., und Maisch, B.: *Therapie der dilatativen Kardiomyopathy mit und ohne Entzündung,* Medizinische Klinik 1998 93(3): 240-251.
211. Tabet, J., *et al.*: *Comparison of the prognostic value of left ventricular filling and peak oxygen uptake in patients with systolic heart failure,* Eur Heart J 2000 21(22): 1864-1871.
212. Fuchs, J.B., *et al.*: *Prognostische Bedeutung von Änderungen der linksventrikulären diastolischen Funktion der dilatativen Kardiomyopathie,* Z Kardiol 1995 84: 712-723.

213. Itoh, H., *et al.*: *Evaluation of severity of heart failure using ventilatory gas analysis,* Circulation 1990 81(1 Suppl): II31-7.

214. Marburger, C. T., *et al.*: *Reproducibility of cardiopulmonary exercise testing in elderly patients with congestive heart failure,* Am J Cardiol 1998 82(7): 905-9.

215. Rostagno, C., *et al.*: *Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure,* Eur J Heart Fail 2000 2(3): 273-80.

216. Matsui, S., *et al.*: *Protektive Wirkung von Bisoprolol auf die Beta-1-Adrenozeptorpeptid induzierte Myokardschädigung bei Kaninchen,* Herz 2000 25(3): 267-270.

217. Magnusson, Y., *et al.*: *Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the beta 1-adrenoceptor with positive chronotropic effect,* Circulation 1994 89(6): 2760-7.

218. Sprung, C.L., Rackow, E.C., und Civetta, J.M.: *Direkte Messungen mit Hilfe des Pulmonalarterienkatheters und abgeleitete Meßgrößen*, in C.L. Sprung (Hrsg): *Pulmonalarterienkatheter - Methodik und klinische Anwendung*, Berlin; Heidelberg; New York 1988, S. 102

8 ANHANG

8.1 Tabellen

Grad	Charakteristika
I	**Normale körperliche Belastbarkeit.** *Alltägliche körperliche Belastungen verursachen keine inadäquate Erschöpfung, Luftnot, thorakale Beschwerden oder Rhythmusstörungen.*
II	**Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit aufgrund der Herzinsuffizienz.** *Alltägliche körperliche Belastungen verursachen Erschöpfung, Luftnot, thorakale Beschwerden oder Rhythmusstörungen. In Ruhe besteht Beschwerdefreiheit.*
III	**Höhergradige Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit aufgrund der Herzinsuffizienz.** *Bereits geringe körperliche Belastungen verursachen Erschöpfung, Luftnot, thorakale Beschwerden oder Rhythmusstörungen. In Ruhe besteht Beschwerdefreiheit.*
IV	**Höhergradige Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit aufgrund der Herzinsuffizienz.** *Beschwerden bestehen bei allen körperlichen Belastungen und bereits in Ruhe.*

Tabelle 8: Klinische Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz (modifizierte NYHA-Klassifikation)

Hämodynamische Normwerte *[218]*			
Arterieller Blutdruck			
Systolisch	RR_{syst} RR_{di-ast}	100 – 140	mmHg
Diastolisch		60 – 90	
Mittel	RR_{mittel}	70 – 105	
Linksventrikulärer Druck			
Systolisch	LV_{syst} LV_{diast}	100 – 140	mmHg
Diastolisch		3 - 12	
Pulmonalkapillärer Verschlussdruck	PCWP	2 – 12	mmHg
Pulmonalarterieller Druck			
Systolisch	PA_{syst} PA_{diast}	15 –30	mmHg
Diastolisch	PA_{mittel}	4 –12	
Mittel		9 – 16	
Rechtsventrikulärer Druck			
Systolisch	RV_{syst}	15 – 30	mmHg
Enddiastolisch	RV_{diast}	0 – 8	
Rechtsatrialer Druck = zentralvenöser Druck			
Mitteldruck	RA = ZVD	0 – 8	mmHg
Systemvaskulärer Widerstand	SVR	900 - 1400	$(dyn\cdot s)/cm^{-5}$
Pulmonalvaskulärer Widerstand	PVR	150 – 250	$(dyn\cdot s)/cm^{-5}$
Herzindex	HI	2,8 – 4,2	$(l/min)/m^2$
Schlagvolumenindex	SVI	30 – 65	ml/m^2

Tabelle 9: Normwerte hämodynamischer Parameter

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Frank-Starling-Kurve (bei normaler Herzfunktion und Herzinsuffizienz) 13
Abbildung 2: Einfluss des systemvaskulären Widerstands 13
Abbildung 3: Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz 15
Abbildung 4: Aufbau der Immunadsorptionssäule 28
Abbildung 5: Behandlungsschema der Immunadsorption mit Ig-Therasorb® 30
Abbildung 6: Studienablauf 34
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Thermodilutionsmessung 36
Abbildung 8: Patientenalter (Baseline) 42
Abbildung 9: Krankheitsdauer (Baseline) 43
Abbildung 10: Herzindex vor Studienbeginn und nach dem vierten Behandlungsabschnitt 45
Abbildung 11: Herzindex vor und nach dem ersten bzw. dem vierten Behandlungsabschnitt 46
Abbildung 12: Entwicklung des Herzindex 46
Abbildung 13: Prozentuale Veränderungen des Herzindex (IA-Gruppe) 47
Abbildung 14: Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Herzindex (IA-Gruppe) 48
Abbildung 15: Schlagvolumenindex vor Studienbeginn und nach drei Monaten 49
Abbildung 16: Schlagvolumenindex (erster und vierter Behandlungsabschnitt) 50
Abbildung 17: Entwicklung des Schlagvolumenindex 50
Abbildung 18: Schlagvolumenindex – prozentuale Veränderungen (IA-Gruppe) 51
Abbildung 19: Verlauf von systemvaskulärem (SVR) und pulmonalvaskulärem Widerstand (PVR) 52
Abbildung 20: Herzfrequenzverlauf 53
Abbildung 21: Pulmonalkapillärer Verschluss- (PCWP) und pulmonalarterieller Mitteldruck (PAP_m) 54
Abbildung 22: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion 55
Abbildung 23: Verlauf der echokardiographischen linksventrikulären Ejektionsfraktion 56
Abbildung 24: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion – Verlaufskontrolle nach sechs Monaten 56
Abbildung 25: Endsystolischer Durchmesserindex 57
Abbildung 26: Enddiastolischer Durchmesserindex 57
Abbildung 27: Immunglobulin G 59
Abbildung 28: Thrombozytenkonzentration 60
Abbildung 29: Erythrozytenkonzentration 61
Abbildung 30: Klinischer Verlauf nach der NYHA-Klassifikation 62
Abbildung 31: NYHA-Klassifikationen (arithmetische Mittelwerte) 63

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anwendungsgebiete der Immunglobulin-G-Immunadsorption 27
Tabelle 2: Übersicht der echokardiographischen Parameter 38
Tabelle 3: Begleitmedikation (Baseline) 43
Tabelle 4 : NYHA-Klassifikation (Baseline).....44
Tabelle 5: Baselineparameter – Hämodynamik, Echokardiographie, Immunologie.....44
Tabelle 6: Hämoglobinkonzentration [mmol/l] - Verlauf und Signifikanzen 61
Tabelle 7: Klinischer Schweregrad und prognostisch wichtige Spiroergometrieparameter nach Weber..83
Tabelle 8: Klinische Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz (modifizierte NYHA-Klassifikation) 103
Tabelle 9: Normwerte hämodynamischer Parameter.....103

8.4 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzym
ADH	Anti-diuretisches Hormon (Vasopressin)
AICD	Automatischer Imlpantierter Cardio-Defibrillator
ALLHAT-Studie	Antihypertensiv and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ANP (ANF)	Atrial natriuretisches Peptid (Faktor)
AR-maxD	Maximaler Durchmesser des Aortenklappenringes
BNP	Brain natriuretic peptide
CIBIS-Studie	The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
COMET-Studie	Carvedilol Or Metoprolol European Trial
CONSENSUS-Studie	Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study
DIC-Studie	Digitalis Investigation Group
DiDi-Studie	Diltiazem in dilated Cardiomyopathy
DKMP	Dilatative Kardiomyopathie
DT	Dezelerationszeit
EDD(I)	Enddiastolischer Durchmesser (Index)
ELITE-Studie	Evaluation of Lorsatan in The Elderl
ESD(I)	Endsystolischer Durchmesser (Index)
Hf	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HKMP (HCM)	Hypertrophe Kardiomyopathie
HOKMP (HOCM)	Hypertrophe, obstruktive Kardiomyopathie
HOPE-Studie	Heart Outcomes Prevention Evaluation
HZV	Herzzeitvolumen
IA	Immunadsorptionsgruppe (= Verumgruppe)
IDKMP	Idiopathische dilatative Kardiomyopathie
IgG (M, A, D, E)	Immunglobulin G (M, A, D, E)
IL	Interleukin (z.B. IL-6)
IMAC-Studie	Immunglobulin in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy
IVS-EDD	Enddiastolische Wanddicke des interventrikulären Septums
KO	Kontrollgruppe
KOF	Körperoberfläche
LA-maxD	Maximaler Durchmesser des linken Vorhofs
LPS	Lipopolysaccharide
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDV	Linksventrikulärer enddiastolisches Volumen
LV-EF (EF)	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	Linksventrikulärer endsystolisches Volumen
LV-PW-EDD	Enddiastolische Wanddicke der linksventrikulären Hinterwand
MACH-Studie	Mortality Assessement in Congestive Heart Failure
MADIT-Studie	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial
MDC-Studie	Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy
MERIT-HF-Studie	Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure
MUSTIC-Studie	Multisite Biventricular Pacing in Severe Heart Failure
NYHA	New York Heart Association
$PA(P)_m$	Pulmonalarterieller Druck (Mitteldruck)
PATH-CHF-Studie	Pacing Therapies in Congestive Haert Failure
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (= Wedge-Druck)
PRAISE-Studie	Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Trial
PROMISE-Studie	Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation Trial
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
PW	Peripherer Widerstand
RA	Rechts-atrialer Druck
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldostern-Systems
RALES-Studie	Randomized ALdactone Evaluation Study
RR	Arterieller Blutdruck
SAVE-Studie	Survival and Ventricular Enlargement
SE	Standardfehler (standard error)
sIL-R	Löslicher Interleukinrezeptor
SOLVD-Studie	Studies of Left Ventricular Dysfunction
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	Systemvaskulärer Widerstand
TGF-1β	Transforming Growth Factor 1-Beta
TNF-α	Tumor Nekrosefaktor Alpha
Val-HeFT-Studie	Valsartan in Heart Failure Trial
V-HeFT-Studie	Vasodilatator-Heart Failure Trial
VRT	Ventrikuläre Resynchronisation
WASH-Studie	Warfarin/Aspirin Study in Heart
WATCH-Studie	Warfarin and Antiplatelet Therapy Study in Chronic Heart Failure

8.5 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. S. Felix danke ich herzlichst für die Möglichkeit, an dieser Studie mitarbeiten zu dürfen, sowie für die Überlassung des Themas und die gute Unterstützung bei der Bearbeitung.

Ebenso soll Herrn Prof. Dr. med. G. Baumann herzlich gedankt werden. Nicht zuletzt durch seine hervorragenden klinischen und wissenschaftlichen Leistungen wurde die Etablierung dieser neuen Behandlungsmethode ermöglicht.

Außerordentlicher Dank gilt Herrn Dr. med. W. Dörffel für die gute Zusammenarbeit während des klinischen Teils der Studie. Ihm verdanke ich wertvolle Hinweise und Ratschläge für die Bearbeitung des Themas.

Für die unkomplizierte und fruchtbare Zusammenarbeit möchte ich mich außerdem bei Frau M. Varzescu bedanken, die die immunologischen und rheologischen Fragestellungen der Immunadsorptionsstudie bearbeitet.

Nicht vergessen möchte ich auch Herrn Dr. med. A. Staudt, sowie das übrige Team der Intensivstation II des Universitätsklinikums der Charité Berlin.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Schwester und bei meinen Eltern für die Durchsicht des Skripts, sowie bei allen Freunden, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, bedanken.

8.6 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

8.7 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Marcus Dörr
Geburtsdatum:	21. November 1971
Geburtsort:	Wiesbaden
Familienstand:	ledig
Nationalität:	deutsch
Konfession:	evangelisch

Bildungsweg

1978 - 1982	Grundschule
1982 - 1991	Gymnasium
1991 - 1992	Zivildienst
1992 - 1998	Studium der Humanmedizin, Medizinische Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin Abschluss 2. Staatsexamen

Praxis

September - Okt 1995	Famulatur, onkologische Chirurgie, Asklepios Paulinenstift, Wiesbaden
Februar - April 1996	Famulatur, internistische Intensivstation, Charité, Berlin
September - Okt 1996	Famulatur, kardiologische Klinik, Mount Sinai Medical Center, New York City (U.S.A.)
April - August 1998	Praktisches Jahr, Röntgeninstitut, Charité, Berlin
August - Dez 1998	Praktisches Jahr, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie und Pulmologie, Charité, Berlin
Dez 1998 - März 1999	Praktisches Jahr, Chirurgie, Parkklinik Weissensee, Berlin
Juli 1999 - Dez 2000	Arzt im Praktikum, Innere Klinik I, Auguste-Viktoria-Krankenhaus, Berlin-Schöneberg
seit April 2001	Assistenzarzt, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald