

Aus dem medizinischen Zentrum für Innere Medizin
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Arnold
Klinik für Kardiologie
Direktor: Prof. Dr. med. B. Maisch

**PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG VON SERUMCHOLESTERINWERTEN
BEI PATIENTEN MIT DILATATIVER KARDIOMYOPATHIE**

Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Theresia Klima
aus Ruda (Polen)

Marburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 09.06.2005
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch

Referent: PD Dr. M. Christ

Korreferent: Prof. Dr. R. Moosdorf

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung und Fragestellung	1-5
2.	Patienten und Methoden	6-16
2.1	Patienten.....	6
2.2	Patientennachbeobachtung.....	7
2.3	Studienparameter.....	9
2.3.1	<i>Lipidprofil</i>	9
2.3.2	<i>Echokardiographie</i>	13
2.3.3	<i>Ruhe-RKG</i>	13
2.3.4	<i>Herzkatheteruntersuchung</i>	14
2.3.5	<i>Medikamente</i>	14
2.3.6	<i>Bestimmung von sCD14</i>	14
2.4	Statistische Auswertung.....	15
3.	Ergebnisse	17-36
3.1	Ergebnisse der Analyse von 422 Patienten mit DCM.....	17
3.1.1	<i>Klinische Charakteristika</i>	17
3.1.2	<i>Ereignisse während der Nachbeobachtungszeit</i>	21
3.1.3	<i>Assoziation zwischen den Lipidwerten und dem transplantatfreien Überleben</i>	21
3.1.4	<i>Assoziation zwischen den Lipiden und der NYHA-Klasse, dem LVEDD und der LV-EF</i>	23
3.1.5	<i>Univariate Analyse für das transplantatfreie Überleben der Patienten mit DCM</i>	28
3.1.6	<i>Multivariate Analyse für das transplantatfreie Überleben der Patienten mit DCM</i>	30
3.2	Ergebnisse der Analyse von sCD14 bei 82 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie.....	33
3.2.1	<i>Demographie</i>	33
3.2.2	<i>Cholesterin und sCD14</i>	33
4.	Diskussion	37-44
5.	Zusammenfassung	45-46
6.	Literaturverzeichnis	47-56
7.	Anhang	57-61

7.1	Verzeichnis akademischer Lehrer.....	57
7.2	Danksagung.....	58
7.3	Lebenslauf.....	59

TABELLEN UND ABBILDUNGEN

<u>Tabelle 1</u> :	Einschlußkriterien der Patienten mit DCM.....	6
<u>Tabelle 2</u> :	Ausschlußkriterien der Patienten mit DCM.....	7
<u>Tabelle 3</u> :	Demographie der 422 Patienten mit DCM.....	18
<u>Tabelle 4</u> :	Laborwerte der 422 Patienten mit DCM.....	19
<u>Tabelle 5</u> :	Medikation bei Studienbeginn der 422 Patienten mit DCM.....	20
<u>Tabelle 6</u> :	Tod oder HTx und Tod allein als Endpunkte in der univariaten Cox Proportional Hazard Analyse.....	29
<u>Tabelle 7</u> :	Tod oder HTx und Tod allein als Endpunkte in der multivariaten Cox Proportional Hazard Analyse (Lipidwerte).....	30
<u>Tabelle 8</u> :	Tod oder HTx und Tod allein als Endpunkte in der multivariaten Cox Proportional Hazard Analyse (klinische Parameter).....	31
<u>Tabelle 9</u> :	Klinische Charakteristika der 82 Patienten mit DCM.....	34
<u>Tabelle 10</u> :	Laborwerte der 82 Patienten mit DCM.....	35
<u>Tabelle 11</u> :	Medikamente der 82 Patienten mit DCM.....	35
<u>Abbildung 2.1</u> :	Studienprofil.....	8
<u>Abbildung 2.2</u> :	Schematische Darstellung des Meßprinzips eines Photometers.....	10
<u>Abbildung 2.3</u> :	Prinzip der Messung von CD14 mit dem ELISA Test-Kit.....	15
<u>Abbildung 3.1</u> :	Kaplan-Meier-Kurven für das transplantatfreie Überleben.....	22
<u>Abbildung 3.2.1-4</u> :	Abhängigkeit der Lipide vom NYHA-Stadium, dem linksventrikulärem enddiastolischen Diameter und der linksventrikulärer Ejektionsfraktion.....	24
<u>Abbildung 3.3</u> :	Lineare Regressionsgeraden für die Assoziation zwischen sCD14 und Cholesterin bzw. LV-EF.....	36

ABKÜRZUNGEN

DCM – Dilatative Kardiomyopathie

HDL – high density lipoprotein

Htx – Herztransplantation

LBP – Lipopolysaccharid binding protein

LDL – low density lipoprotein

LPS – Lipopolysaccharide

LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

LV-EF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

NYHA – New York Heart Association

VLDL – very low density lipoprotein

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Dilatative Kardiomyopathie

Die idiopathische dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist die häufigste Form der primären Kardiomyopathien und weist in der westlichen Bevölkerung eine Prävalenz von ca. 36/100000 Erkrankungen auf (18, 21, 62, 68). Männer sind in etwa dreimal so häufig betroffen wie Frauen (20).

Diese Herzmuskelerkrankung mit ungeklärter Ätiologie kann infolge einer progredienten Herzinsuffizienz zu einem frühzeitigen Tod führen. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium vermag häufig nur noch eine Herztransplantation einen letalen Ausgang abzuwenden. Ein nicht zu vernachlässigender Teil der Patienten verstirbt am plötzlichen Herztod (86). Die Lebenserwartung der DCM beträgt im Mittel 5 Jahre (24).

Pathomechanismen der DCM

Ursächlich werden familiäre und genetische Faktoren, frühere virale Myokarditiden und andere zytotoxische Einwirkungen sowie immunologische Abnormitäten diskutiert. Der Verlauf der DCM ist durch eine fortschreitende Ventrikeldilatation kombiniert mit einer zunehmend eingeschränkten systolischen Pumpfunktion gekennzeichnet und wird entscheidend durch eine chronische Aktivierung inflammatorischer Prozesse beeinflusst. Eine Immunaktivierung ist bei verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz vorzufinden. Mehrere Studien erbrachten den Nachweis von erhöhten Entzündungsparametern im Serum bei erkrankten Personen (83). Gemessen wurden z.B. zirkulierende Zytokine wie TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10 und iNOS, die mit fortschreitender kardialer Pumpschwäche in ihrer Konzentration anstiegen (7, 15, 29, 33, 40, 46, 54, 61, 88). Es handelt sich hierbei um Signalstoffe, die über unterschiedliche Mechanismen Lymphozyten, Makrophagen und andere Zellen zur Ausdifferenzierung und Aktivierung anregen und auf diese Weise die zelluläre und humorale Immunabwehr des Organismus regulieren. Neben den systemisch erhöhten Zytokinen, konnten die Entzündungsfaktoren zum Teil auch lokal an Kardiomyozyten vermehrt nachgewiesen werden. So beschreibt Torre-Amione et al. zum Beispiel zellgebundene TNF-Rezeptoren (TNF-R1, TNF-R2) am Myokard von Patienten mit Herzinsuffizienz. Auch konnten Myozyten selbst TNF aktiv sezernieren (89).

Die Rolle von bakteriellen Endotoxinen

Bislang ist nicht eindeutig geklärt, worauf der Anstieg der Entzündungswerte bei einer Herzinsuffizienz zurückzuführen ist. Es wird diskutiert, daß die Aktivierung des Immunsystems möglicherweise durch eine gesteigerte Endotoxinexposition hervorgerufen wird. Die toxischen Zerfallsprodukte bakterieller Zellwände dringen vermutlich über den Darm in den Blutkreislauf. Man nimmt dabei an, daß infolge der reduzierten Herzleistung die chronisch gestaute Darmwand in ihrer physiologischen Barrierefunktion gegenüber Mikroorganismen gestört ist (16, 64). Die potentielle Beteiligung von Lipopolysacchariden (LPS) an der Pathogenese, wird durch eine Studie unterstützt, in der die Expression von Toll-like Rezeptor 4 (TLR4) an isolierten Myozyten aus insuffizienten Rattenherzen nachgewiesen werden konnte (33). Diese Rezeptoren werden reaktiv von Zellen als Antwort auf eine erhöhte Endotoxinbelastung exprimiert. Ein weiterer Indikator, der vermutlich im Zusammenhang mit einer Endotoxin-Zell-Interaktion steht, ist der zirkulierende sCD14-Rezeptor. Er konnte im Serum von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in erhöhter Konzentration gemessen werden (6). Es handelt sich hierbei um ein Glykoprotein, das in membranständiger Form hauptsächlich auf der Zelloberfläche von Monozyten und Makrophagen lokalisiert ist. Nach Bindung mit einem LPS/LBP-Komplex (LBP, lipopolysaccharid binding protein) werden die Zellen zur Sekretion von zytotoxischen sowie immunmodulierenden Faktoren (O_2 -Radikale, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 und PAF) stimuliert (59, 67).

Endotoxin-Lipoprotein-Hypothese

Rauchhaus greift in einer neueren Studie den Zusammenhang zwischen der Herzinsuffizienz und einer Immunaktivierung durch Endotoxine erneut auf. Er formuliert die Hypothese, daß die schädigenden Entzündungsvorgänge am Myokard durch cholesterinreiche Lipoproteine günstig beeinflusst werden können, indem sie über eine Komplexbildung die eingeschwemmten LPS im Plasma neutralisieren (71). Er postuliert daher, daß hohe Serumcholesterinwerte einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der Herzinsuffizienz haben und daß eine therapeutische Cholesterinsenkung mit einer prognostischen Verschlechterung einhergehen könnte (70).

Ob cholesterinreiche Lipoproteine tatsächlich antiinflammatorische bzw. kardioprotektive Eigenschaften besitzen, kann aus der derzeit verfügbaren Datenlage

1. EINLEITUNG

nicht hinreichend geklärt werden. Allenfalls lassen sich Ansätze in einigen experimentellen Modellen finden.

Es konnte eine direkte Hemmung der Endotoxin-induzierten Monozytenaktivierung durch Lipoproteine nachgewiesen werden, die sich in einer Senkung der Zytokinkonzentration (TNF) im Plasma äußerte (31, 94). In einer weiteren Studie wurden Mäusen LPS injiziert und anschließend die Mortalitätsraten bestimmt. Dabei wurde ein Vergleich von Tieren mit Hypolipidämie und Tieren mit Normolipidämie durchgeführt. Die Mäuse zeigten unter Hypolipidämie eine höhere Sterblichkeit. Die LPS lagen hier nur zu 12-17% an Lipoproteinen gebunden vor im Vergleich zum normolipidämischen Modell mit einem Anteil von 63% (28).

Die Frage nach protektiven Lipoproteinen ergab bislang unter den Autoren keine eindeutigen Übereinstimmungen. Tendenziell besitzen vor allem cholesterinreiche Lipoproteine die stärkste immunmodulierende Wirkung (31, 63).

Der experimentell beschriebene positive Effekt von Lipiden auf endotoxininduzierte Entzündungsreaktionen läßt jedoch nicht ohne weiteres auf eine prognostisch günstige Auswirkung beim Menschen schließen. In wieweit der Verlauf einer Herzinsuffizienz auf diese Weise beeinflusst wird, bleibt deshalb weitgehend ungeklärt.

Statine bei chronischer Herzinsuffizienz

Ein bereits beschriebener Faktor, der in klinischen Studien immunmodulierende Effekte auf das Myokard zeigte, ist die Einnahme von CSE-Hemmern. Sie führen über letztlich unvollständig geklärte Mechanismen zur Senkung von verschiedenen Entzündungsparametern im Organismus (60, 75, 87, 91). Vermutlich kommt es durch Besserung der Herzleistung zu einer signifikant besseren Prognose. Das bestätigt auch eine experimentelle Studie von Bauersachs et al., in der Ratten nach Myokardinfarkt untersucht wurden. Die Tiere wurden entweder mit einem Statin oder einem Placebomedikament behandelt. Beim Vergleich der beiden Gruppen war die linksventrikuläre Pumpfunktion unter Behandlung mit dem Verum deutlich besser (12). Vergleichbare Ergebnisse erbrachte die Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), eine klinische Studie mit 4444 Patienten, in welcher beschrieben wurde, daß die Anwendung eines CSE-Hemmers bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung den Übergang in eine chronische Herzinsuffizienz reduzieren konnte (2). Diese Wirkung wurde weniger auf die cholesterinsenkende Eigenschaft, als vielmehr auf die antiinflammatorische Wirkung des Statins zurückgeführt, da die Lipidwerte der

1. EINLEITUNG

Vergleichsgruppen nicht signifikant divergierten. Neben den genannten kardioprotektiven Effekten, greifen Statine durch ihre immunmodulierende Eigenschaft auch an weiteren Zielpunkten an und verringern z.B. die Abstoßungsreaktion von Organtransplantaten (44). Erstmals zeigten Node et al., daß auch bei Patienten mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie eine kurzzeitige Statinmedikation zur signifikanten Verbesserung der Herzleistung führt (65).

Prognostische Bedeutung von Cholesterin

In wieweit cholesterinreiche Lipoproteine günstige Effekte auf die Prognose der Herzinsuffizienz besitzen, wie für die Statine beschrieben wurde, ist bisher nicht gezielt untersucht worden. Einige klinische Studien beschreiben lediglich erste Ansätze über einen Zusammenhang zwischen niedrigen Lipiden und einer verschlechterten Überlebensrate der Erkrankten (42, 70, 74, 92). Die Studien sind allerdings an Mischkollektiven durchgeführt worden, wobei Personen mit einer koronaren Herzerkrankung in die Analyse mit eingingen. Da die koronare Herzerkrankung direkt mit inflammatorischen Prozessen und mit Serumcholesterin assoziiert ist, ist eine generalisierte Aussage über die Bedeutung von Cholesterin auf die Entzündungsparameter hier nicht möglich. Desweiteren wurden überwiegend Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium untersucht. Der Einfluß einer kardialen Kachexie auf die Blutfettwerte kann dabei nicht ausgeschlossen werden. Die tumorassoziierte Kachexie führt in ähnlicher Weise durch einen katabolen Stoffwechsel zu einem Konzentrationsabfall der Lipidwerte (13, 14, 22, 43).

Insgesamt sind die genannten Studien daher nicht geeignet, aussagekräftige Schlußfolgerungen zur unabhängigen Auswirkung des Lipidstatus auf die Prognose zu liefern.

Die klinische Diagnose der idiopathischen DCM schließt hingegen eine spezifische Genese der Herzmuskelerkrankung, wie Myokardischämie, systemische Hypertonie, eine aktive Myokarditis oder metabolische Ursachen aus, so daß Patienten mit dieser Form der Herzinsuffizienz ein geeignetes Kollektiv bilden, um die unabhängige Bedeutung des Cholesterins für den kardialen Krankheitsverlauf zu erfassen. Unter Ausschluß von Patienten der NYHA-Klasse IV und von Personen im hohen Lebensalter wird additiv der Einfluß eines systemischen Katabolismus, der häufig bei schwerkranken Personen eintritt, auf den Fettstoffwechsel minimiert.

1. EINLEITUNG

Zielsetzung der Studie:

- 1) Es sollte untersucht werden, ob niedrige Cholesterinwerte mit einer ungünstigen Prognose bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie assoziiert sind. Dazu wurden die prospektiv erhobenen Cholesterinwerte von erkrankten Patienten erfaßt und mit weiteren Parametern, die Studienergebnissen zufolge einen Einfluß auf die Gesamtmortalität haben, in einer multivariaten Analyse hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit geprüft.

- 2) Es sollte der Zusammenhang zwischen den Cholesterinwerten im Serum und der postulierten Endotoxinbelastung, die für die Pathogenese einer Herzinsuffizienz verantwortlich gemacht wird, geprüft werden.

Wir untersuchten daher an einem Kollektiv von Patienten, die an einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie erkrankt sind, den Serumgehalt an zirkulierendem sCD14-Rezeptor, der Forschungsergebnissen zufolge vermutlich in enger Korrelation zur Endotoxinmenge im Blut steht (6, 35). Die gemessenen sCD14-Konzentrationen wurden anschließend in Relation zu den Cholesterinwerten gesetzt.

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Patienten

Die Patienten, die in das Studienkollektiv eingeschlossen wurden, befanden sich zwischen November 1992 und Februar 2003 an der Marburger Universitätsklinik in stationärer Behandlung. Voraussetzung für das Patienten-Screening war eine vorangegangene vollständige nicht-invasive und invasive kardiologische Evaluation. Diese bestand aus einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung, einer Echokardiographie, einem Ruhe-EKG, Belastungs-EKG und 24-h-Langzeit-EKG sowie einer Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung inklusive Koronarangiographie. Der klinische Befund mußte die diagnostischen Kriterien einer idiopathischen DCM erfüllen, welche durch eine Herzerweiterung mit eingeschränkter systolischer Pumpfunktion des linken oder beider Ventrikel charakterisiert ist (Tabelle 1). Eine spezifische Genese der Herzerkrankung, verursacht durch Myokardischämie, Klappenvitien, systemische Hypertonie, aktive Myokarditis oder exzessiven Alkoholabusus, mußte ausgeschlossen sein (Tabelle 2).

Tabelle 1 Einflußkriterien der Patienten mit DCM

Alter: 16 - 70 Jahre
Ausschluß einer > 50 %-igen Stenose der Koronararterien
Linksventrikuläre EF: ≤ 45 %
Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser: > 56 mm (echokardiographisch)
Fehlender Nachweis einer spezifischen Genese der Herzmuskelerkrankung: - Myokardischämie - Klappenvitien - systemische Hypertonie - exzessiver Alkoholabusus (> 60g/ Tag) - aktive Myokarditis

2. PATIENTEN UND METHODEN

Tabelle 2 Ausschlußkriterien der Patienten mit DCM

NYHA IV
Begleiterkrankungen mit einer Verschlechterung der Prognose: - Malignome - Lebererkrankungen - Nierenerkrankungen - andere
Verweigerung der Teilnahme

Insgesamt wurden 555 Patienten zur Beurteilung der unabhängigen prognostischen Relevanz von Serumcholesterinwerten in die Studie eingeschlossen.

Ein weiteres Kollektiv von 82 Patienten, die ebenfalls die Ein- und Ausschlußkriterien erfüllten, diente einer gesonderten Erhebung von sCD14 im Serum, einem zirkulierenden Rezeptor, der vermutlich mit einer erhöhten Endotoxinbelastung im Zusammenhang steht. Patienten der NYHA-Klasse IV wurden hier mit einbezogen.

2.2 Patientennachbeobachtung

Die 555 Teilnehmer des ersten Untersuchungsabschnittes wurden in variierenden Zeitabständen über die kardiologische Ambulanz, einen standardisierten Brief oder Telefonanruf zu ihrem aktuellen Vitalstatus befragt. Desweiteren wurde die aktuelle Medikamentenanamnese dokumentiert. Als primärer Endpunkt wurde in der vorliegenden Studie die Gesamtmortalität oder eine Herztransplantation festgelegt (37).

Von den 555 Personen lehnten 28 die Teilnahme an der Studie ab. Von den übrigen 527 Patienten konnten bei 102 die Lipidwerte nicht eruiert werden. 3 Patienten davon konnten nicht weiter nachbeobachtet werden, so daß komplette Datensätze bei 422 vorhanden waren (Abb. 2.1). An diesem Kollektiv wurde die Analyse der studienrelevanten Parameter (s.u.), die aus den Krankenakten entnommen wurden, durchgeführt. Als zeitlicher Richtwert für alle prospektiv erhobenen Daten galt der Zeitpunkt der Blutentnahme zur Bestimmung der Lipidwerte.

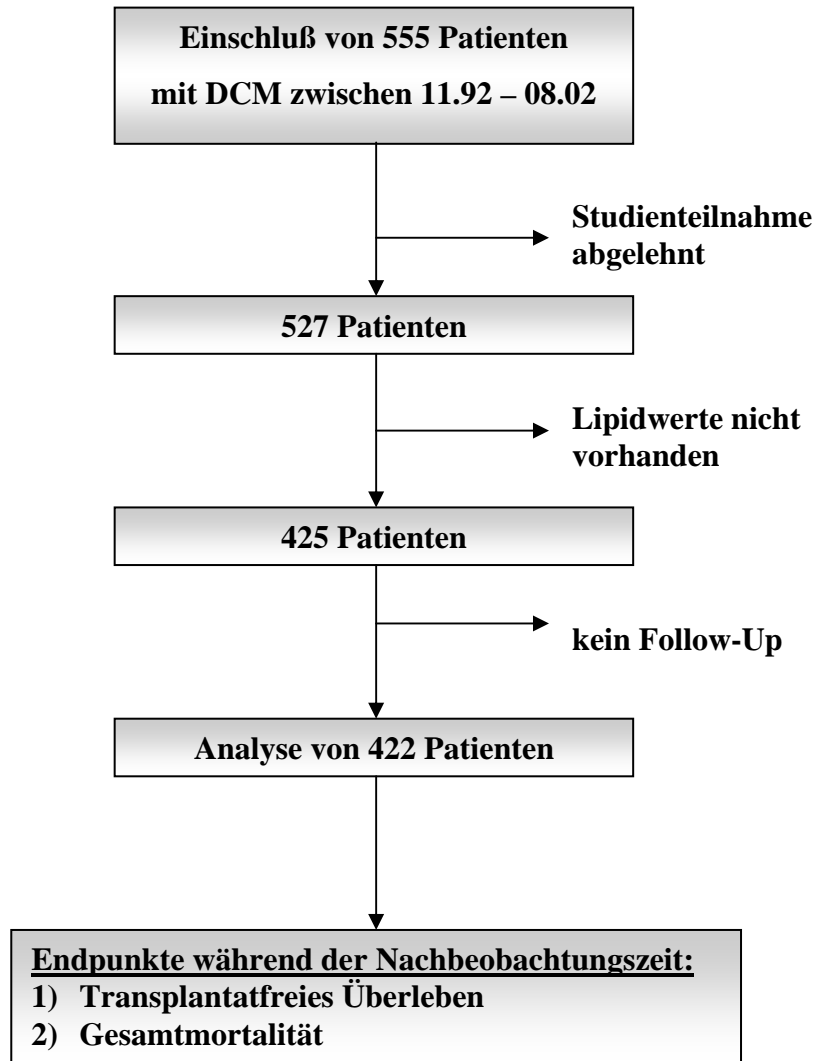


Abb. 2.1: Studienprofil

2.3 Studienparameter

Folgende Daten wurden aus den Patientenunterlagen erhoben und gingen in die Analyse ein:

- Lipidprofil
- Routinelabor
- Echokardiographie
- Ruhe-EKG
- Herzkatheteruntersuchung
- NYHA-Schweregrad
- Blutdruck nach Riva-Rocci
- Medikamente

Zusätzliche Parameter, die aus den 82 Serumproben des Subkollektives bestimmt wurden, waren:

- sCD14-Rezeptor
- Albumin

2.3.1 Bestimmung des Lipidprofils

Die Blutproben entstammen aus der routinemäßigen venösen Blutentnahme während des stationären oder ambulanten Aufenthaltes in der Klinik. Das nüchtern gewonnene Spezimen wurde in Serummonovetten der Firma Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland) abgenommen und am selben Tag im Klinikumslabor verarbeitet.

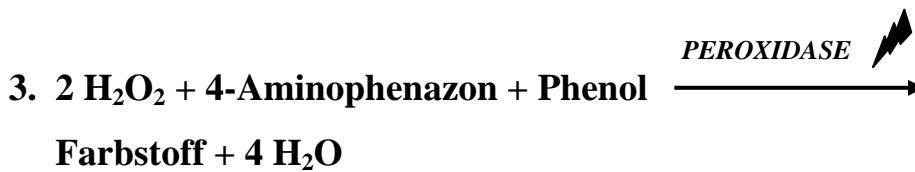
Cholesterinmessung

Die quantitative Bestimmung der Cholesterinwerte erfolgte mit Reagenzien von Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Deutschland). Das Verfahren erreicht die Zielvorgaben des National Institutes of Health von 1992 (Präzisionen und Achsenabschnitt < 3%) (1). Die Methode beruht auf einem enzymatischen kolorimetrischen in vitro Test (CHOD-PAP) mit Cholesterinesterase, Cholesterinoxidase und 4-Aminophenazon.

2. PATIENTEN UND METHODEN

Testprinzip:

Die in der Serumprobe enthaltenen Cholesterinester werden hydrolytisch durch die Cholesterinesterase in Fettsäuren und freies Cholesterin gespalten. Dieses wird in einer Folgereaktion mit Cholesterinoxidase in Δ^4 -Cholestenon und Wasserstoffperoxid umgewandelt. Unter katalytischer Wirkung der Peroxidase bildet das entstandene Wasserstoffperoxid mit 4-Aminophenazon und Phenol einen roten Farbstoff, dessen Farbintensität der Cholesterinkonzentration direkt proportional ist und photometrisch gemessen werden kann.



Für alle klinisch-chemischen Lipidanalysen wurde ein Eppendorffphotometer (1100M, Halbautomatik) verwendet. Die Extinktion wurde in Halbmikroküvetten bei einer Wellenlänge von 546 nm bestimmt.

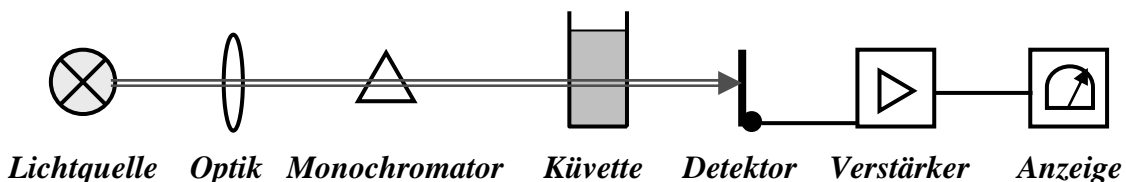


Abb. 2.2 : Schematische Darstellung des Meßprinzips eines Photometers

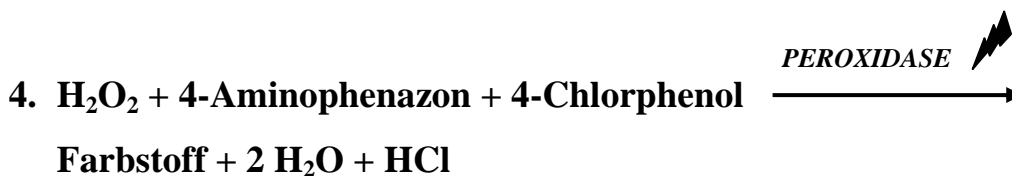
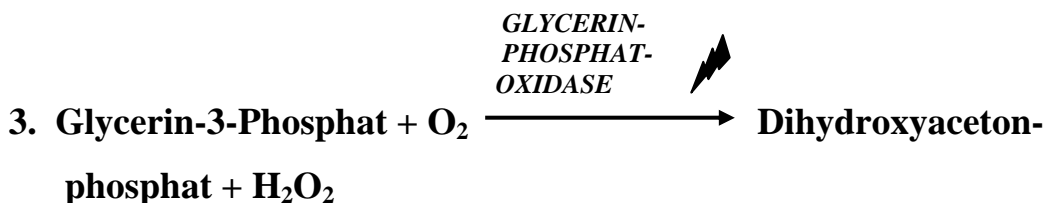
2. PATIENTEN UND METHODEN

Triglyzeridmessung

Die Bestimmung der Triglyzeridkonzentration im Serum erfolgte mit einem enzymatischen in vitro Farb-Test (GPO-PAP) der Firma Roche (s.o.). Die Methode beruht auf einer Arbeit von Wahlefeld (93). Enzymatische Bestandteile der gebrauchsfertigen Lösung sind Lipoproteinlipase (LPL), Glycerokinase (GK), Glycerinphosphatoxidase (GPO) und Peroxidase.

Testprinzip:

Die LPL spaltet die Triglyzeride der Serumprobe hydrolytisch in Fettsäuren und Glycerin. Unter katalytischer Wirkung der GK und der GPO wird das Glycerin anschließend zu Dihydroxyacetonphosphat und Wasserstoffperoxid oxidiert. In einer Endpunktreaktion nach Trinder wird aus 4-Aminophenazon, 4-Chlorphenol und dem Wasserstoffperoxid durch die enzymatische Wirkung der Peroxidase ein roter Farbstoff gebildet, welcher in seiner Farbintensität der Triglyzeridkonzentration direkt proportional ist und photometrisch gemessen werden kann.



2. PATIENTEN UND METHODEN

HDL-Cholesterin-Messung

Für die quantitative HDL-Cholesterin-Bestimmung wurde ein Fällungsreagenz, zusammengesetzt aus Phosphorwolframsäure und Magnesiumchlorid, sowie das Cholesterinreagenz der Firma Roche (s.o.) verwendet.

Testprinzip:

Durch die Zugabe von Phosphorwolframsäure und Magnesiumionen zur Serumprobe, werden Chylomikronen, VLDL und LDL präzipitiert. Diese Methode basiert auf den Arbeiten von Burstein und Lopes-Virella (57).

Nach der Zentrifugation verbleiben im Überstand ausschließlich HDL, deren Cholesteringehalt enzymatisch nach der oben beschriebenen CHOD-PAP-Methode bestimmt wird.

Serumprobe + Phosphorwolframsäure + Mg²⁺ $\xrightarrow{\text{PRÄZIPITATION}}$

Chylomikronen + VLDL + LDL $\xrightarrow{\text{ZENTRIFUGATION}}$ HDL

\longrightarrow Bestimmung des Cholesteringehalts (s.o.)

LDL-Cholesterin-Messung

Die LDL-Cholesterin-Konzentration im Serum wurde nach der Friedewald-Formel (34) berechnet:

$$\boxed{\text{LDL-Cholesterin [mg/dl]} = \text{Gesamtcholesterin} - 1/5 \text{ Triglyzeride} - \text{HDL-Cholesterin}}$$

(Anwendung bei Triglyzeriden < 400 mg/dl)

Bestimmung von Apolipoproteinen und Lp(a)

Die Konzentrationen von ApoB und ApoAI wurden vollautomatisch mit einem Behring Nephelometer 100 gemessen.

2. PATIENTEN UND METHODEN

Lp(a) wurde mittels immunologischem Trübungstest der Firma Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Deutschland) und einem Turbidimeter bestimmt.

2.3.2 Echokardiographische Daten

Die echokardiographische Untersuchung (M-Mode sowie 2-D) wurde mit einem konventionell verfügbaren Echokardiographiesystem durchgeführt (VingMed CFM 700, Sonotron, Oslo, Norwegen).

Hierbei wurden folgende Parameter bestimmt:

- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)
- linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (mm)

Die linksventrikulären enddiastolischen Dimensionen wurden entsprechend den Richtlinien der „American Society of Echocardiography“ gemessen (81). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde im Vierkammerblick mit der Methode nach Simpson bestimmt (81).

2.3.3 Ruhe-EKG

Alle Standardableitungen des 12-Kanal-Oberflächen-EKGs wurden mit den konventionellen Geräten Mingolog 7 (Siemens Elema), Mingograf 7 (Siemens Elema) oder CardioSys Vers.4.1 (Marquette Hellige GmbH 99; Freiburg, Deutschland) mit einer Aufzeichnungsgeschwindigkeit von 50 mm/s aufgezeichnet.

Folgende Parameter wurden ausgewertet:

- Herzfrequenz (min^{-1})
- Vorhofflimmern
- Linksschenkelblock
- Rechtsschenkelblock
- QRS-Breite (ms)
- PQ-Zeit (ms)

2.3.4 Herzkatheter

Die Herzkatheteruntersuchung erfolgte mit einem Philips-Integris-System. Die Kontrastmitteldarstellung erfolgte mit Solustrast der Firma Byk Gulden Lomberg.

Die hämodynamischen Messungen umfaßten:

- mittleren Pulmonalarteriendruck (mmHg)
- mittleren Pulmonalkapillardruck (mmHg)

2.3.5 Medikamente

In der Medikamentenanamnese wurden Substanzen berücksichtigt, die bei Einschluß in die Studie eingenommen wurden und eine kardiotope/antihypertensive (Betablocker, Calciumantagonisten, Digitalis, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten), diuretische (Schleifendiuretika, Thiazide, Aldosteron-Antagonisten) oder lipidsenkende (Statine, Fibrate) Wirkung besitzen.

2.3.6 Bestimmung von sCD14

Die Serumkonzentration des zirkulierenden CD14-Rezeptors wurde quantitativ mit dem ELISA Test-Kit der IBL Hamburg (Deutschland) mit einer Sensitivität von 0,24 ng/ml bestimmt. Die Methode ist 1992 von Grunwald et al. beschrieben worden (38) und erreicht einen Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizienten von <8%.

Testprinzip:

Der sCD14 ELISA ist ein Sandwich-Enzymimmunoassay, bei dem die in der Probe enthaltenen CD14-Moleküle spezifisch an oligoklonale Antikörper, die an einer Mikrotiterplatte immobilisiert sind, gebunden werden. Ein zweiter monoklonaler Antikörper, der mit Biotin konjugiert ist, bindet an ein weiteres Epitop des CD14-Moleküls (die Spezifität der verwendeten Antikörper wurde während des Fifth International Workshop and Conference on White Cell Differentiation Antigens bestimmt) (82). Nach einem Waschschriff wird der Komplex mit einem Streptavidin-Peroxidase-Konjugat versetzt und erneut gewaschen. Die Zugabe einer TMB-

2. PATIENTEN UND METHODEN

Substratlösung führt zu einer Farbreaktion, die durch eine Stopplösung beendet wird. Die Farbintensität ist der Konzentration an sCD14 proportional und wird bei einer optischen Dichte von 450 nm gemessen.

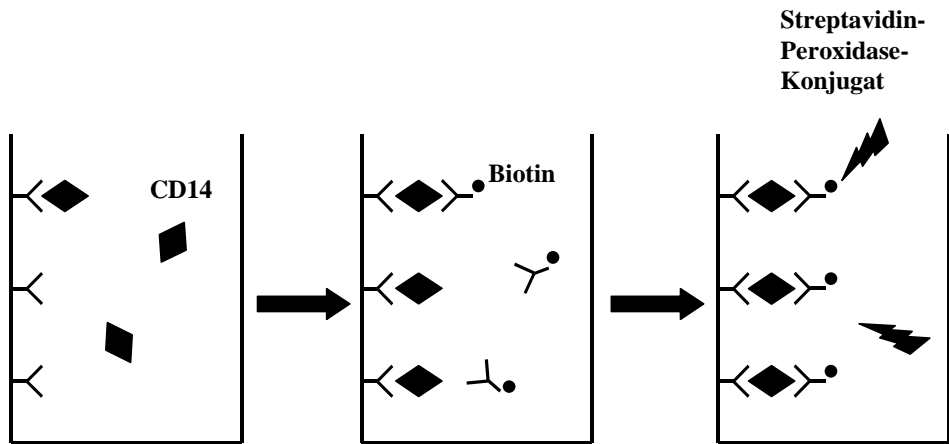


Abb. 2.3.: Prinzip der Messung von CD14 mit dem ELISA Test-Kit

2.4 Statistische Auswertung

Die demographischen Charakteristika sind als Mittelwert \pm Standardabweichung oder in Prozent angegeben. Weitere Ergebnisse sind als Median und als Punktschätzer (95% Konfidenzintervall) dargestellt.

Statistische Berechnungen und Beschreibungen erfolgten mit dem Student t-Test für unverbundene Stichproben, dem χ^2 -Test, der Varianzanalyse (ANOVA) und der Pearson Regressionsanalyse. Multiple Testung erfolgte mit der Korrektur nach Bonferroni.

Primärer Endpunkt der Studie war der Tod oder eine Herztransplantation, zusätzliche Auswertungen wurden für den Tod allein als sekundären Endpunkt durchgeführt.

Mit dem Modell der univariaten und multivariaten Cox Proportional Hazard Analyse wurde der Zusammenhang zwischen den Endpunkten (Tod/Herztransplantation oder Tod allein) und folgenden primären Parametern bestimmt: NYHA-Stadium, LV-EF, LVEDD, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride und Apolipoprotein AI. Die Berechnung von univariaten Kaplan-Meier Plots ergab

2. PATIENTEN UND METHODEN

keinen Anhalt für die Verletzung von proportionalen Hazard Raten. Es gab keine Information darüber, daß die Parameter vor Einschluß in das Modell transformiert werden mußten. Geplant war primär, Modelle zur Vorhersage der Endpunkte mittels bekannter Prognosefaktoren zu erstellen. In einer sekundären Analyse sollte die Bedeutung von weiteren Faktoren geprüft werden, die in der Literatur diskutiert werden. Als Eingangskriterium für das Modell wurde ein Signifikanzniveau von 0,15 festgelegt.

Auf die Berechnung von Interaktionen zwischen oben genannten Faktoren wurde verzichtet, da die Patientenzahl der Studie limitiert ist und die statistischen Modelle eine hohe Multiplizität haben. Zudem sind in der Literatur keine Interaktionen beschrieben worden.

Das transplantatfreie Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Der Vergleich von Überlebenskurven erfolgte mit dem log rank Test.

Mit der Zahl der Ereignisse von 86 Verstorbenen/Transplantierten in unserer Studie, ist es möglich ein zweifaches Risiko mit einer Power von 80% in zwei vergleichbaren Gruppen vorherzusagen.

Alle angegebenen p-Werte sind zweiseitig und nicht zur multiple Testung adjustiert. Die statistischen Analysen wurden gemeinsam mit PD Dr. H.H. Müller, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie Marburg, mit dem SAS Statistik-Software-Paket (SAS Institute, Cary, N.C.) durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Ergebnisse der Analyse von 422 Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie

3.1.1 Klinische Charakteristika

Die Demographie der Patienten bei Einschluß in die Studie ist in den Tabellen 3-5 dargestellt. Die in die Analyse eingegangenen 422 Patienten hatten ein mittleres Alter von $49,7 \pm 12,3$ Jahren. Das männliche Geschlecht überwog mit 80,8 % (n=341). Der BMI (Mittelwert $27,1 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$) und das Alter waren bei den Überlebenden und den Patienten, die verstorben sind bzw. ein Herztransplantat erhielten, vergleichbar (Tab. 3). Hingegen unterschieden sich die Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, von den transplantatfreien Überlebenden klinisch durch einen höheren NYHA-Schweregrad, einen niedrigeren systolischen ($p=0,0002$) und diastolischen ($p=0,014$) Blutdruck, eine höhere Herzfrequenz ($p=0,005$) sowie eine vermehrte Häufigkeit von Linksschenkelblöcken ($p=0,1$). Weiterhin wiesen die Verstorbenen oder transplantierten Patienten in der echokardiographischen Untersuchung einen signifikant höheren linksventrikulären enddiastolischen Diameter ($72,5 \pm 8,8$ vs $65,5 \pm 7,3 \text{ mm}$; $p<0,0001$) und eine niedrigere LV-EF ($25,8 \pm 9,4$ vs $33,0 \pm 10,4 \%$; $p<0,0001$) auf. In Bezug auf die Laborwerte zeigten sich nur unwesentliche Unterschiede (Tab. 4). Während bezüglich der Natrium-, Kalium-, Kreatinin-, Hämoglobin-, CRP- und TSH-Werte keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren, gab es bei den Proteinwerten eine deutliche Tendenz zu niedrigeren Konzentrationen bei den verstorbenen/ herztransplantierten Patienten im Vergleich zu den Htx-freien Überlebenden ($71,3 \pm 7,6$ vs $74,1 \pm 6,2 \text{ g/l}$; $p=0,002$). Die Medikation bei Studienbeginn ist in Tabelle 5 aufgeführt. Etwa 74% der Probanden nahmen bei Studienbeginn Diuretika ein, 92% bekamen ACE-Hemmer, 5% AT₁-Rezeptor-Antagonisten und 37% Betablocker. Der Anteil der Patienten mit Betablockern war in der ereignisfreien Gruppe deutlich höher als bei denen, die den Endpunkt erreichten (42,5% vs 15,9%). Bei Einschluß nahmen 37 Patienten Statine ein, von denen 13 die Therapie bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung fortsetzten. 10 Patienten nahmen zwischendurch Statine ein, 33 Patienten begannen und 24 beendeten im Verlauf eine Statintherapie.

Tabelle 3 Demographie

	Alle Patienten (n=422)	HTx-freies Überleben (n=336)	Tod oder HTx (n=86)	P-Wert
Klinische Charakteristika				
Mittleres Alter, Jahre	49,7 ± 12,3	49,3 ± 12,1	51,3 ± 13,2	0,18
Männer, n (%)	341 (80,8)	266 (79,2)	48 (87,2)	0,09
Gewicht, kg (n=418)	83,8 ± 15,9	84,2 ± 16,0	82,2 ± 15,3	0,28
Body mass index, kg/m ² (n=418)	27,1 ± 4,2	27,1 ± 4,2	26,7 ± 4,3	0,42
Dyspnoe (New York Heart Association), n (%)				
Klasse I	44 (10,5)	40 (12,0)	4 (4,7)	0,11
Klasse II	235 (56,2)	207 (62,2)	28 (32,9)	0,01
Klasse III	139 (10,5)	86 (25,8)	53 (62,4)	<0,001
Blutdruck, mmHg (n=313)				
Systolisch	123 ± 18	125 ± 18	116 ± 16	0,0002
Diastolisch	79 ± 12	80 ± 11	76 ± 11	0,014
Kreatinin-Clearance, ml/min (n=327)	96,5 ± 28,2	97,3 ± 27,8	93,4 ± 29,7	0,30
Elektrokardiographie (n=419)				
Herzfrequenz, min ⁻¹ (n=409)	83,3 ± 16,2	82,1 ± 15,7	87,7 ± 17,5	0,005
Linksschenkelblock, n (%)	110 (26,3)	79 (23,7)	31 (36,0)	0,10
Rechtsschenkelblock, n (%)	12 (2,9)	9 (2,7)	3 (3,5)	0,98
Echokardiographie				
LV enddiastolischer Diameter, mm (n=419)	67,0 ± 8,1	65,5 ± 7,3	72,5 ± 8,8	<0,0001
LV Ejektionsfraktion, % (n=421)	31,6 ± 10,6	33,0 ± 10,4	25,8 ± 9,4	<0,0001

Werte angegeben in (%) oder als Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 4 Laborwerte

	Alle Patienten (n=422)	HTx-freies Überleben (n=336)	Tod oder HTx (n=86)	P-Wert
Klinische Chemie				
Natrium, mmol/l (n=327)	139,0 ± 3,6	139,1 ± 3,6	138,7 ± 3,5	0,32
Kalium, mmol/l (n=327)	4,2 ± 0,8	4,3 ± 0,9	4,2 ± 0,4	0,95
Kreatinin, mg/dl (n=327)	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,3	0,67
Protein, g/l (n=323)	73,5 ± 6,6	74,1 ± 6,2	71,3 ± 7,6	0,002
Hämoglobin, g/l (n=327)	149,2 ± 19,9	150,0 ± 20,5	146,2 ± 17,0	0,16
Leukozyten, G/l (n=327)	8,3 ± 2,8	8,1 ± 2,7	9,0 ± 3,3	0,02
CRP, mg/l (n=292)	8,6 ± 25,2	8,3 ± 27,4	10,1 ± 11,5	0,62
TSH, mE/l (n=297)	1,3 ± 1,1	1,2 ± 0,9	1,5 ± 1,5	0,06
Lipidwerte, mg/dl				
Gesamtcholesterin	210 ± 51	213 ± 50	199 ± 56	0,03
LDL-Cholesterin (n=352)	135 ± 43	135 ± 42	134 ± 49	0,84
HDL-Cholesterin (n=367)	41,1 ± 13,9	41,7 ± 13,8	38,1 ± 14,4	0,06
Triglyzeride	188 ± 116	193 ± 120	167 ± 99	0,06
Apolipoprotein AI (n=276)	147 ± 32	149 ± 31	137 ± 32	0,03

Werte angegeben in (%) oder als Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 5 Medikation bei Studienbeginn

	Alle Patienten (n=422)	HTx-freies Überleben (n=336)	Tod oder HTx (n=86)	P-Wert
Kardiotrope Medikamente, n (%)				
Diuretika	311 (73,7)	240 (71,4)	71 (82,6)	0,47
ACE-Hemmer/AT-II Rezeptor Blocker	407 (91,9)	326 (91,4)	81 (94,2)	0,93
Beta-Blocker (n=414)	154 (37,2)	141 (42,5)	13 (15,9)	0,001
Lipidsenker, n (%)				
Statine (n=409)	37 (9,1)	33 (10,1)	4 (4,9)	0,23
Fibrate (n=410)	5 (1,2)	4 (1,2)	1 (1,2)	0,99
Werte angegeben in (%)				

3. ERGEBNISSE

3.1.2 Ereignisse während der Nachbeobachtungszeit

Der Beobachtungszeitraum der Studie war definiert als Zeitspanne zwischen dem Datum der Lipidbestimmung und dem Datum der letzten Zensur und betrug im Mittel 42 ± 24 Monate. Von den 422 eingeschlossenen Patienten verstarben 71 (16,8%) nach 1 bis 97 Monaten (Mittelwert 27 ± 21 Monate), 86 Patienten (20,4%) verstarben oder erhielten eine Herztransplantation nach einer Beobachtungsdauer von 1 bis 97 Monaten (Mittelwert 26 ± 20). Insgesamt überlebten somit 336 Patienten (79,6%) einen Zeitraum der Nachbeobachtung von 1 bis 105 Monaten (Mittelwert 45 ± 23 Monate), ohne daß sie ein Herztransplantat erhielten. Die kumulative Rate für den primären Endpunkt Tod/Htx ergab nach 6 Monaten 14 Ereignisse (3,3%, davon 12 Tote), 26 Ereignisse nach 12 Monaten (6,2%, davon 20 Tote) und 43 nach 24 Monaten (10,2%, davon 35 Tote).

3.1.3 Assoziation zwischen den Lipidwerten und dem transplantatfreien

Überleben

Die durchschnittlichen Lipidwerte der 422 Patienten mit DCM sind in Tabelle 4 aufgelistet. Das Gesamtcholesterin sowie das Apolipoprotein AI waren bei den Htx-freien Überlebenden signifikant höher als bei den Verstorbenen/Herztransplantierten (Cholesterin: 213 ± 50 vs 199 ± 56 mg/dl, $p=0,03$; ApoAI: 149 ± 31 vs 137 ± 32 mg/dl, $p=0,03$). Ebenso zeigte sich eine Tendenz zu höheren HDL-Cholesterin- und Triglyzeridwerten ($p=0,06$) bei den ereignisfreien Probanden, während das LDL-Cholesterin keinerlei Differenzen aufwies.

Eine weitere Gruppierung der Patienten erfolgte bezüglich der Lipidkonzentrationen, wobei der Median als Schnittwert gesetzt wurde. Darauf basierend wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtcholesterin, das HDL- und das LDL-Cholesterin sowie für die Triglyzeride erstellt (Abb. 3.1). Die Diagramme zeigen, daß das transplantatfreie Überleben bei Cholesterinwerten oberhalb des Median signifikant höher war (log rank Test $p=0,03$). Eine vergleichbare Tendenz zeigte sich in der Darstellung des HDL-Cholesterins ($p=0,08$), während die Gruppierung der Patienten nach Höhe des LDL-Cholesterins bzw. der Triglyzeride keine wesentlichen Unterschiede ergab.

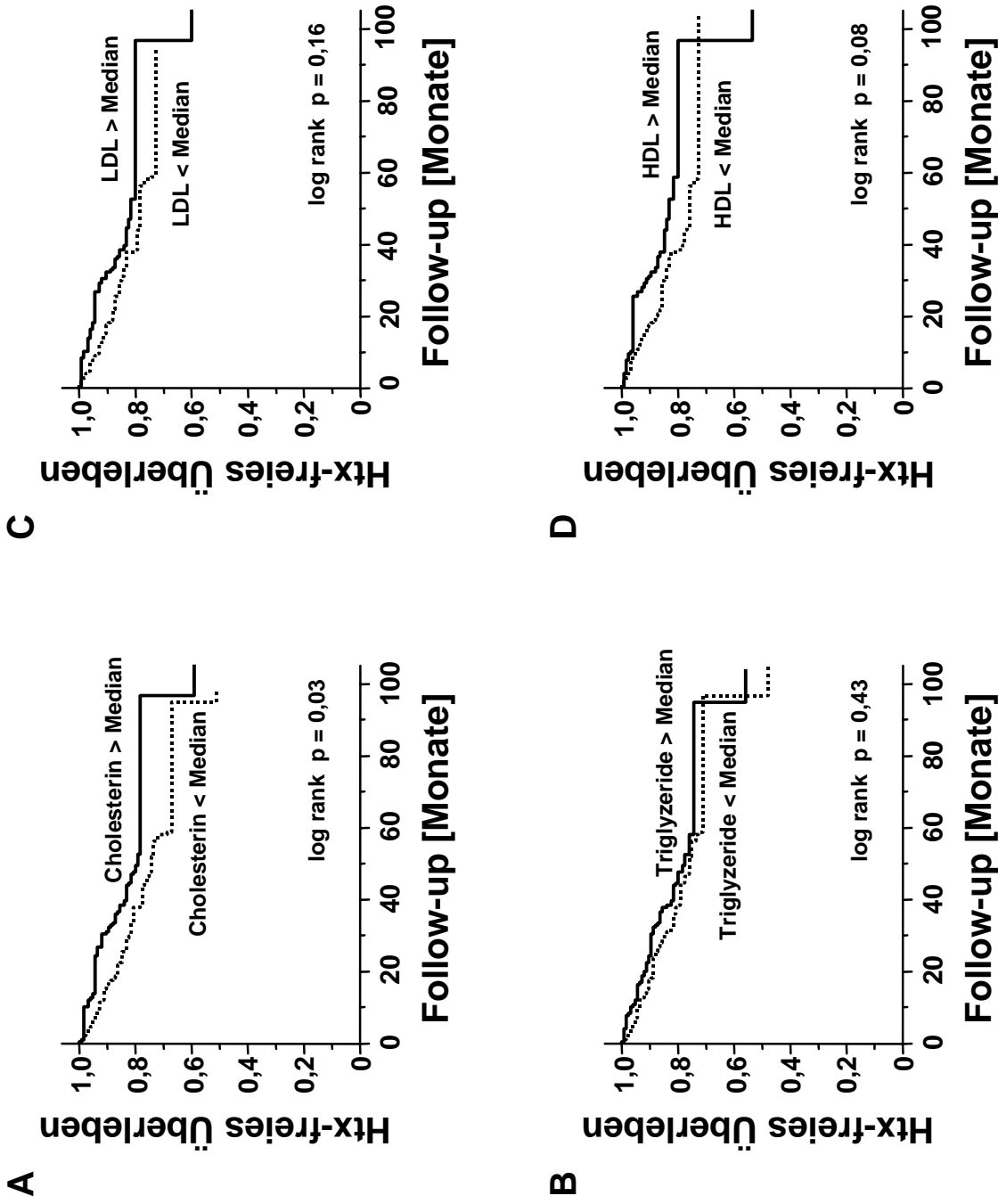


Abb. 3.1.: Kaplan-Meier-Kurven für das transplantatfreie Überleben in Abhängigkeit von A - Cholesterin; B - Triglyzeriden; C - LDL-Cholesterin (LDL, low density lipoprotein) und D - HDL-Cholesterin (HDL, high density lipoprotein)

3.1.4. Assoziation zwischen den Lipiden und der NYHA-Klasse, dem LVEDD und der LV-EF

Desweiteren wurde der Zusammenhang zwischen den Lipidwerten und der NYHA-Klasse, dem LVEDD und der LV-EF untersucht, welche bedeutende klinische Parameter für die Einschätzung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz sind. Die Resultate sind in Abbildung 3.2.1-4 dargestellt. Hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Höhe der Cholesterinwerte zwischen Patienten der NYHA-Klasse I und der NYHA-Klasse III. Die Werte der Patienten mit höherer NYHA-Klasse waren signifikant niedriger ($p=0,028$). Im Gegensatz dazu gab es hinsichtlich des HDL-, LDL-Cholesterins und der Triglyzeride keine Assoziation mit dem NYHA-Schweregrad. Weiterhin gab es für keinen der Lipidparameter einen Zusammenhang zum linksventrikulären enddiastolischen Diameter, wohingegen aber die Abhängigkeit zur LV-EF wiederum deutliche Tendenzen zeigte. Die Patienten wurden hier bezogen auf die kardiale Pumpfunktion vier Gruppen zugeordnet (EF: <16%; 16-25%; 26-35%; 36-45%). So hatten Patienten der ersten Gruppe signifikant niedrigere Cholesterinwerte gegenüber der zweiten ($p=0,0014$), der dritten ($p=0,0004$) und der vierten Gruppe ($p=0,0001$). Gleichmaßen stellte sich der Zusammenhang zwischen dem LDL-Cholesterin und der LV-EF dar (Gruppe 1 vs 2: $p=0,004$; 1 vs 3: $p=0,007$; 1 vs 4: $p=0,0008$). Hinsichtlich des HDL-Cholesterins gab es nur zwischen Gruppe 1 und 3 bzw. 1 und 4 einen signifikanten Unterschied ($p=0,008$ und $p=0,03$), ebenfalls mit einem Trend zu niedrigen Werten bei schlechter Pumpfunktion. Die Triglyzeridwerte waren mit keinem der klinischen Parameter assoziiert.

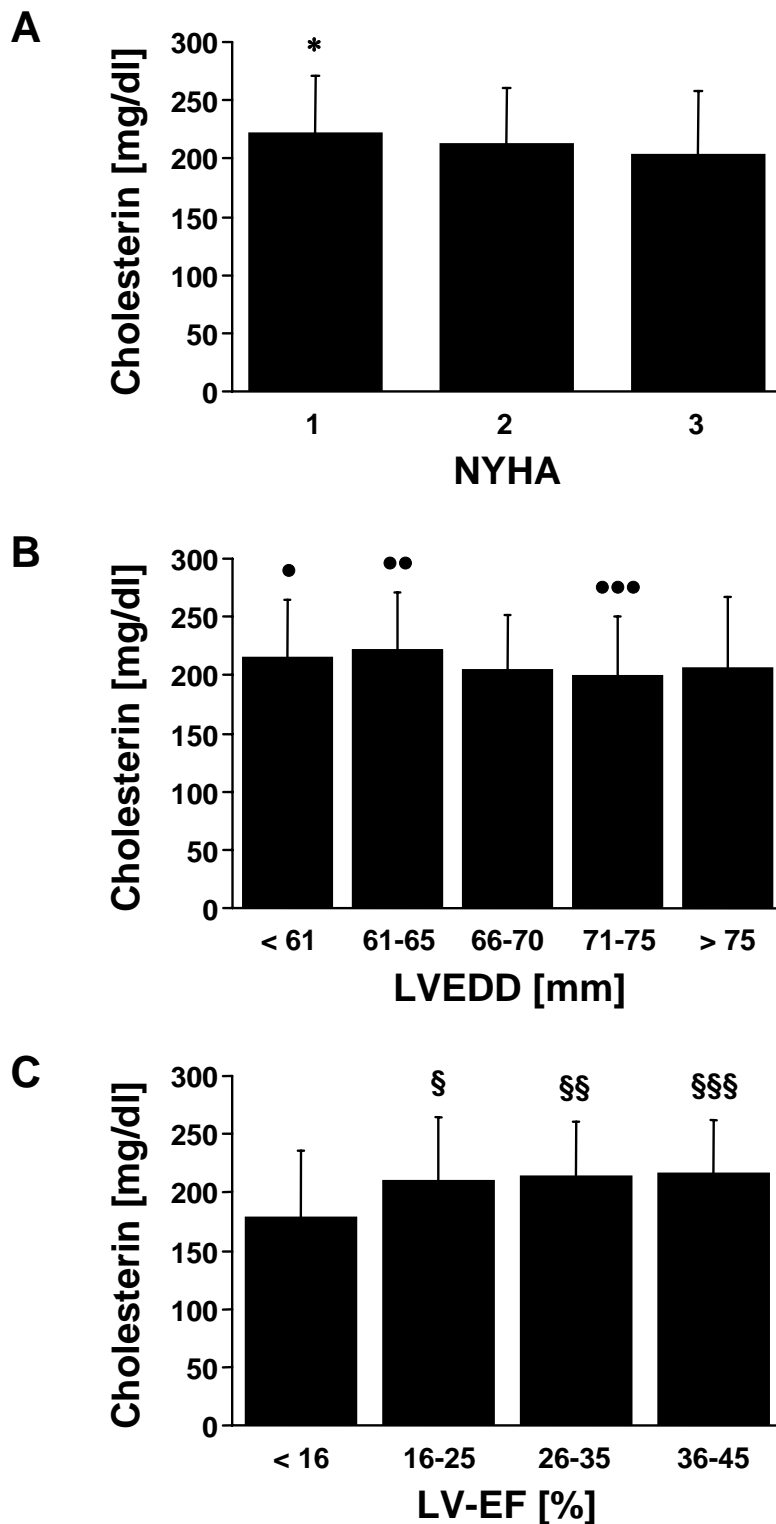


Abb. 3.2.1: Abhängigkeit der Cholesterinkonzentration von A - NYHA-Stadium; B - linksventrikulärem enddiastolischem Diameter (LVEDD); C - linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LV-EF).

* P= 0,0276, NYHA I vs NYHA III; • P= 0,464, LVEDD < 61 vs 71-75mm; •• P= 0,0207, LVEDD 61-65 vs 66-70mm; ••• P= 0,0075, LVEDD 61-65 vs 71-75mm; § P= 0,0014, LV-EF < 16 vs 16-25%; §§ P= 0,0004, LV-EF < 16 vs 26-35%; §§§ P= 0,0001, LV-EF < 16 vs 36-45%

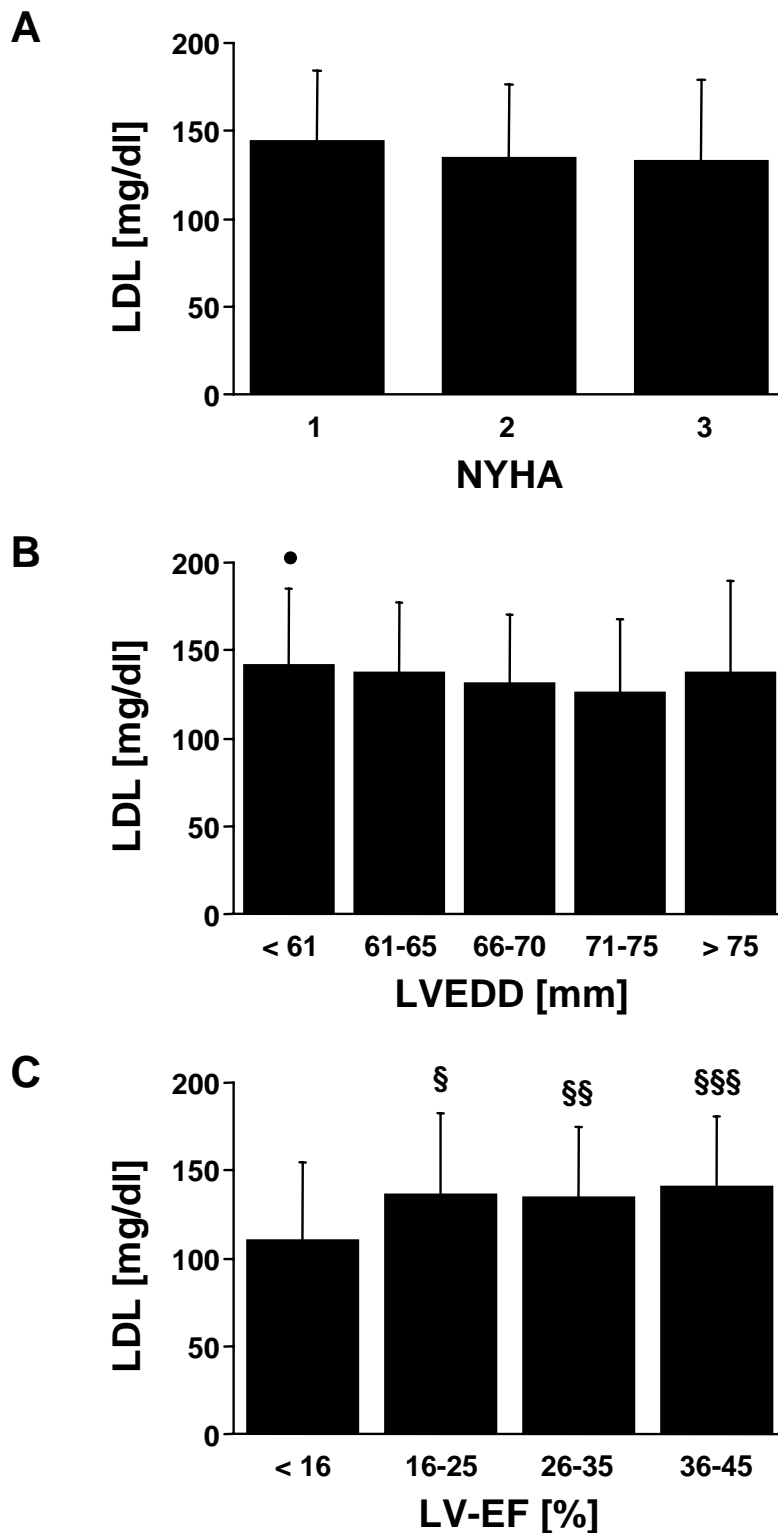


Abb. 3.2.2 : Abhängigkeit der LDL-Konzentration von A - NYHA-Stadium; B - linksventrikulärem enddiastolischem Diameter (LVEDD); C - linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LV-EF).

• P= 0,0297, LVEDD < 61 vs 71-75 mm; § P= 0,0043, LV-EF < 16 vs 16-25%; §§ P= 0,0070, LV-EF < 16 vs 26-35%; §§§ P= 0,0008, LV-EF < 16 vs 36-45%

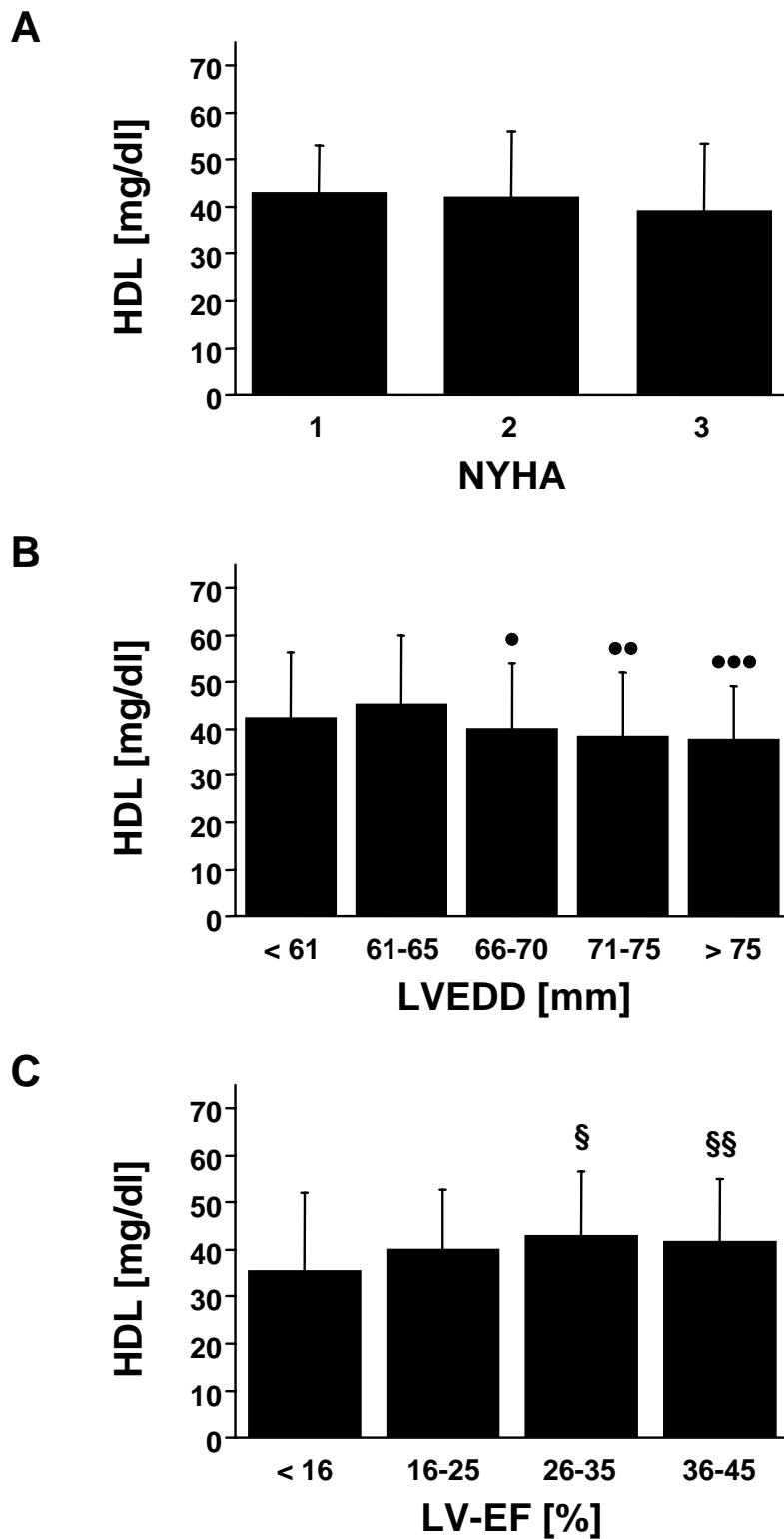


Abb. 3.2.3 : Abhängigkeit der HDL-Konzentration von A - NYHA-Stadium; B - linksventrikulärem enddiastolischem Diameter (LVEDD); C - linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LV-EF).

• P= 0,0191, LVEDD 61-65 vs 66-70 mm; •• P= 0,0039, LVEDD 61-65 vs 71-75 mm; ••• P= 0,0045, LVEDD 61-65 vs > 75 mm; § P= 0,0083, LV-EF < 16 vs 26-35%; §§ P= 0,0329, LV-EF < 16 vs 36-45%

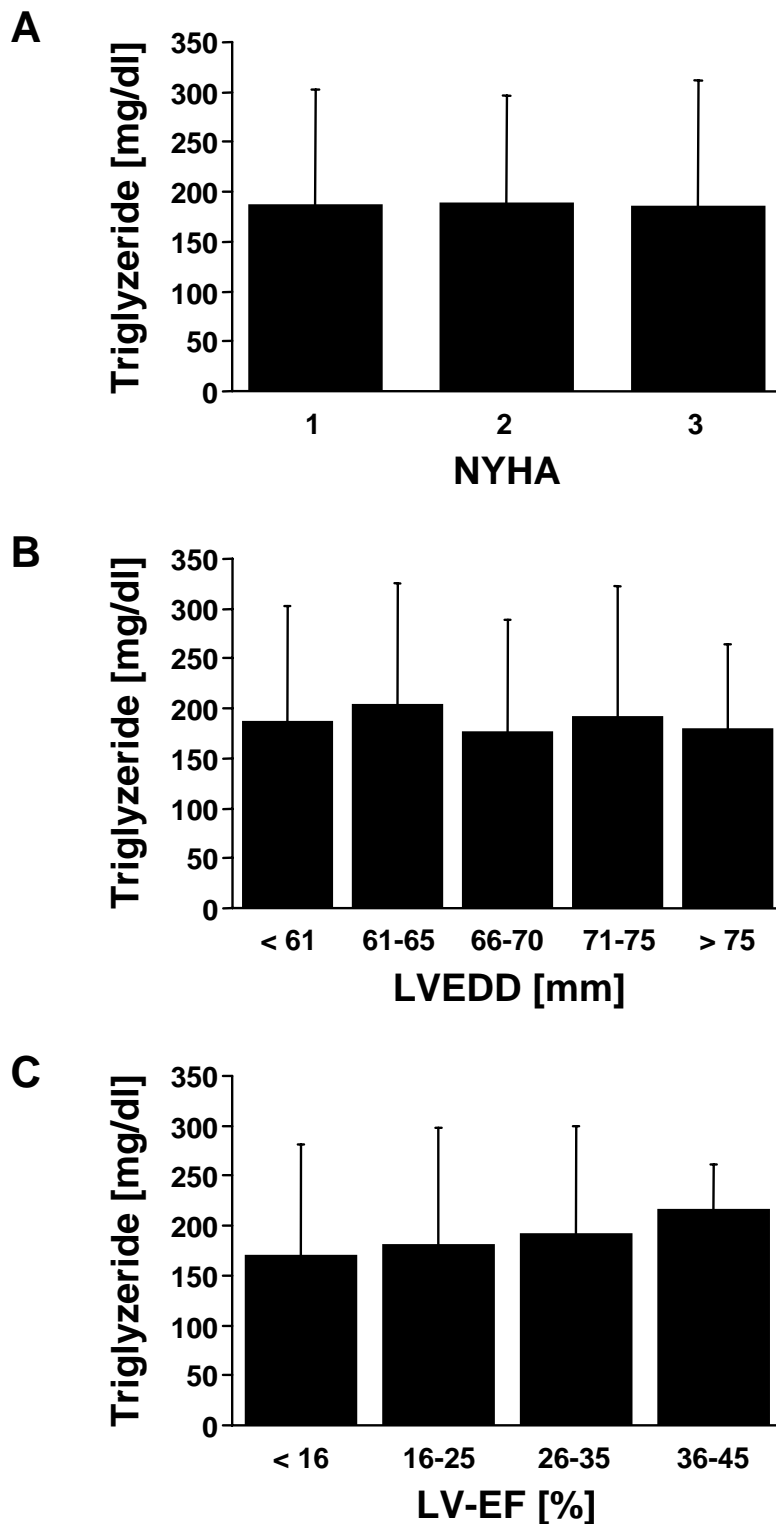


Abb. 3.2.4: Abhängigkeit der Triglyceridkonzentration von A - NYHA-Stadium; B - linksventrikulärem enddiastolischem Diameter (LVEDD); C - linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LV-EF).

3.1.5 Univariate Analyse für das transplantatfreie Überleben der Patienten mit DCM

Die Ergebnisse der univariaten Cox-Analyse sind in Tabelle 6 wiedergegeben. Statistisch signifikante Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität oder eine Herztransplantation waren in diesem Modell mit abnehmender Aussagekraft ein hoher linksventrikulärer enddiastolischer Diameter ($\chi^2=53,5$), eine hohe NYHA-Klasse ($\chi^2=35,1$), eine niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($\chi^2=34,4$), ein hoher pulmonaler Kapillardruck ($\chi^2=10,5$) und Pulmonalarteriendruck ($\chi^2=6,3$), ein hoher Ruhepuls ($\chi^2=8,1$) sowie der Nachweis eines Linksschenkelblockbildes im EKG ($\chi^2=6,3$). Unter den Lipidparametern erwiesen sich niedrige Gesamtcholesterinwerte ($\chi^2=5,4$), niedriges HDL-Cholesterin ($\chi^2=4,0$) und Apolipoprotein AI ($\chi^2=7,1$) als Prädiktoren für eine schlechtere Prognose, während keine Assoziationen zwischen dem LDL-Cholesterin ($\chi^2=0,3$) oder den Triglyzeriden ($\chi^2=3,0$) und dem primären Endpunkt festzustellen waren. Desweiteren hatten das Alter ($\chi^2=1,6$), das Geschlecht ($\chi^2=2,7$) sowie der BMI ($\chi^2=0,7$) keinen Einfluß auf das transplantatfreie Überleben. Die untersuchten Laborwerte Hämoglobin ($\chi^2=1,4$), Kreatinin ($\chi^2=1,3$), Kalium ($\chi^2=0,2$), CRP ($\chi^2=1,3$) und die Kreatinin-Clearance ($\chi^2=1,8$) stellten ebenfalls keine Risikofaktoren dar.

Analog wurde die Mortalität allein als sekundärer Endpunkt in der univariaten Analyse untersucht. Die Ergebnisse waren mit dem Ereignis Tod oder Htx als Endpunkt vergleichbar und lieferten keine zusätzliche Information (Tab. 6).

Tabelle 6 Tod oder HTx und Tod allein als Endpunkte in der univariaten Cox-Analyse

Parameter	Tod oder HTx		Tod	
	Punktschätzer (95% CI)	P univariat	Punktschätzer (95% CI)	P univariat
Klinische Charakteristika				
Alter, Jahre	1,012 (0,993 – 1,030)	0,2134	1,017 (0,997 – 1,038)	0,1048
Männer, (n=341)	0,589 (0,313 – 1,111)	0,1019	0,513 (0,246 – 1,073)	0,0763
Body mass index, kg/m ² (n=418)	0,977 (0,928 – 1,030)	0,3946	0,977 (0,923 – 1,035)	0,4335
New York Heart Association, Klasse I-III (n=418)	2,998 (2,085 – 4,310)	0,0001	2,641 (1,779 – 3,921)	0,0001
Elektrokardiographie				
Herzfrequenz, min ⁻¹ (n=409)	1,020 (1,006 – 1,034)	0,0043	1,015 (1,000 – 1,030)	0,0498
Linksschenkelblock	1,765 (1,133 – 2,749)	0,0120	1,607 (0,979 – 2,638)	0,0606
Echocardiographic study				
LV enddiastolischer Diameter, mm (n=419)	1,097 (1,070 – 1,124)	0,0001	1,090 (1,060 – 1,121)	0,0001
LV Ejektionsfraktion, % (n=421)	0,934 (0,914 – 0,956)	0,0001	0,942 (0,919 – 0,965)	0,0001
Pulmonaler Kapillardruck (n=314)	1,049 (1,019 – 1,080)	0,0012	1,055 (1,022 – 1,090)	0,0012
Pulmonalarterieller Druck (n=308)	1,031 (1,007 – 1,055)	0,0118	1,036 (1,009 – 1,063)	0,0076
Klinische Chemie				
Hämoglobin, g/l (n=327)	0,994 (0,985 – 1,004)	0,2350	0,994 (0,984 – 1,005)	0,2886
Kreatinin, mg/dl (n=327)	1,242 (0,857 – 1,801)	0,2527	1,228 (0,804 – 1,875)	0,3419
Kalium, mmol/l (n=327)	0,913 (0,628 – 1,328)	0,6338	0,840 (0,505 – 1,397)	0,5014
CRP, mg/l (n=292)	1,005 (0,997 – 1,013)	0,2539	1,004 (0,995 – 1,013)	0,3594
Kreatinin-Clearance, ml/min	0,994 (0,985 – 1,003)	0,1767	0,994 (0,984 – 1,004)	0,2257
Lipidwerte, mg/dl				
Gesamtcholesterin	0,995 (0,990 – 0,999)	0,0200	0,992 (0,987 – 0,997)	0,0032
LDL-Cholesterin (n=352)	0,998 (0,992 – 1,004)	0,5580	0,995 (0,988 – 1,002)	0,1311
HDL-Cholesterin (n=367)	0,980 (0,960 – 1,000)	0,0448	0,982 (0,961 – 1,005)	0,1187
Triglyzeride	0,998 (0,996 – 1,000)	0,0861	0,998 (0,996 – 1,000)	0,0928
Apolipoprotein AI (n=276)	0,986 (0,975 – 0,996)	0,0076	0,992 (0,981 – 1,004)	0,1739

3.1.6 Multivariate Analyse für das transplantatfreie Überleben der Patienten mit DCM

Im Anschluß an die univariate Analyse wurde die unabhängige prognostische Bedeutung der einzelnen klinischen Parameter mit dem Modell der multivariaten Cox Proportional Hazard Analyse berechnet (Tab. 7 und 8). Nach der logistischen Regression lieferten nur noch der LVEDD, die NYHA-Klasse und die LV-EF einen unabhängigen Beitrag als Risikofaktoren für einen frühzeitigen Tod oder eine Herztransplantation (LVEDD: $\chi^2=22$; NYHA: $\chi^2=15,6$; LV-EF: $\chi^2=4,3$) bzw. für den Tod allein (LVEDD: $\chi^2=16,3$; NYHA: $\chi^2=10,3$; LV-EF: $\chi^2=2,4$). Nachdem diverse Lipidparameter als Kovariablen im Modell mit eingerechnet wurden, blieb der Einfluß der LVEDD, der NYHA-Klasse und der LV-EF nahezu unverändert (Tab. 7). Weder das Gesamtcholesterin ($\chi^2=0,9$) noch die Triglyzeride ($\chi^2=1,9$), das HDL-Cholesterin ($\chi^2=0,5$), das LDL-Cholesterin ($\chi^2=0,04$) oder das Apolipoprotein AI ($\chi^2=1,9$) konnten eine zusätzliche Aussage zur Prognoseeinschätzung liefern (χ^2 -Werte bezogen auf den Endpunkt Tod/Htx). Auch die übrigen klinischen Parameter hatten im multivariaten Modell keine Bedeutung. Während die Herzfrequenz, der Linksschenkelblock, der Pulmonalarteriendruck und der pulmonale Kapillardruck univariat noch signifikante Risikofaktoren darstellten, konnten sie multivariat keinen unabhängigen Beitrag leisten (Herzfrequenz: $\chi^2=2,4$; LSB: $\chi^2=0,5$; Pulmonalarteriendruck: $\chi^2=0,3$; pulmonaler Kapillardruck: $\chi^2=1,5$). Das Serumkalium war wie in der univariaten Analyse auch multivariat ohne statistische Relevanz ($\chi^2=0,9$). (χ^2 -Werte bezogen auf den Endpunkt Tod/Htx)

Die Einnahme von Betablockern war mit einem signifikant besseren transplantatfreien Überleben assoziiert (Tab. 7).

Interessanterweise ergab eine explorative multivariate Cox Regressionsanalyse, daß jegliche Einnahme von Statinen im Verlauf der Studie auch ein signifikanter Prädiktor für das transplantatfreie Überleben war (Tab. 7).

Tabelle 7 Tod oder HTx und Tod allein als Endpunkte in der multivariaten Cox-Analyse (Lipidwerte)

Parameter	Tod oder HTx		Tod	
	Punktschätzer (95% CI)	P multivariat	Punktschätzer (95% CI)	P multivariat
LVEDD, mm	1,071 (1,041 – 1,102)	0,0001	1,068 (1,034 – 1,102)	0,0001
NYHA, Klasse I-III	2,210 (1,492 – 3,273)	0,0001	2,000 (1,311 – 3,050)	0,0013
LV-EF, %	0,973 (0,947 – 0,999)	0,0390	0,978 (0,950 – 1,006)	0,1206
LVEDD, mm	1,070 (1,040 – 1,102)	0,0001	1,067 (1,033 – 1,102)	0,0001
NYHA, Klasse I-III	2,148 (1,444 – 3,196)	0,0002	1,889 (1,233 – 2,892)	0,0034
LV-EF, %	0,973 (0,948 – 1,000)	0,0459	0,980 (0,952 – 1,008)	0,1574
<i>Gesamtcholesterin, mg/dl</i>	0,998 (0,994 – 1,002)	0,3436	0,995 (0,991 – 1,000)	0,0681
LVEDD, mm	1,071 (1,040 – 1,102)	0,0001	1,067 (1,034 – 1,102)	0,0001
NYHA, Klasse I-III	2,203 (1,486 – 3,264)	0,0001	1,994 (1,306 – 3,045)	0,0014
LV-EF, %	0,973 (0,947 – 0,999)	0,0394	0,978 (0,951 – 1,006)	0,1220
<i>Triglyzeride, mg/dl</i>	0,999 (0,996 – 1,001)	0,1715	0,998 (0,996 – 1,001)	0,1712
LVEDD, mm	1,076 (1,042 – 1,112)	0,0001	1,072 (1,032 – 1,113)	0,0003
NYHA, Klasse I-III	2,441 (1,541 – 3,869)	0,0001	2,217 (1,336 – 3,679)	0,0021
LV-EF, %	0,965 (0,935 – 0,996)	0,0281	0,976 (0,943 – 1,010)	0,1613
<i>LDL-Cholesterin, mg/dl</i>	1,001 (0,995 – 1,006)	0,8447	0,997 (0,990 – 1,004)	0,3648
LVEDD, mm	1,077 (1,043 – 1,112)	0,0001	1,072 (1,033 – 1,112)	0,0002
NYHA, Klasse I-III	2,180 (1,393 – 3,412)	0,0007	2,003 (1,228 – 3,267)	0,0054
LV-EF, %	0,972 (0,943 – 1,001)	0,0598	0,980 (0,949 – 1,012)	0,2190
<i>HDL-Cholesterin, mg/dl</i>	0,993 (0,973 – 1,013)	0,4917	0,993 (0,971 – 1,016)	0,5532
LVEDD, mm	1,059 (1,013 – 1,108)	0,0120	1,063 (1,013 – 1,115)	0,0124
NYHA, Klasse I-III	2,095 (1,174 – 3,739)	0,0124	2,107 (1,128 – 3,937)	0,0194
LV-EF, %	0,969 (0,933 – 1,007)	0,1079	0,985 (0,946 – 1,026)	0,4667
<i>Apolipoprotein AI, mg/dl</i>	0,993 (0,983 – 1,003)	0,1695	0,997 (0,987 – 1,009)	0,6486

LVEDD, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; NYHA, New York Heart Association; LV-EF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein

Tabelle 8 Tod oder HTx und Tod allein als Endpunkte in der multivariaten Cox-Analyse (klinische Parameter)

Parameter	Tod oder HTx		Tod	
	Punktschätzer (95% CI)	P multivariat	Punktschätzer (95% CI)	P multivariat
LVEDD, mm	1,071 (1,041 – 1,102)	0,0001	1,068 (1,034 – 1,102)	0,0001
NYHA, Klasse I-III	2,210 (1,492 – 3,273)	0,0001	2,000 (1,311 – 3,050)	0,0013
LV-EF, %	0,973 (0,947 – 0,999)	0,0390	0,978 (0,950 – 1,006)	0,1206
Linksschenkelblock, %	1,190 (0,748 – 1,892)	0,4631	1,120 (0,667 – 1,881)	0,6684
Herzfrequenz, min ⁻¹ (n=406)	1,011 (0,997 – 1,025)	0,1221	1,007 (0,992 – 1,023)	0,3375
Kalium, mmol/l (n=323)	0,848 (0,598 – 1,203)	0,3559	0,791 (0,494 – 1,267)	0,3300
Betablocker	0,582 (0,317 – 1,069)	0,0161	0,398 (0,188 – 0,843)	0,0810
Statine	0,358 (0,155 – 0,826)	0,0161	0,279 (0,101 – 0,770)	0,0137
Pulmonaler Kapillardruck, mmHg (n=312)	1,020 (0,988 – 1,054)	0,2204	1,033 (0,997 – 1,071)	0,0708
Pulmonalarterieller Druck, mmHg (n=306)	1,007 (0,982 – 1,033)	0,5762	1,017 (0,989 – 1,046)	0,2339

LVEDD, linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; NYHA, New York Heart Association; LV-EF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion

3.2 Ergebnisse der Analyse von sCD14 bei 82 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie

3.2.1 Demographie

Die 82 Patienten, deren Serumproben auf den Gehalt an löslichem CD14-Rezeptor untersucht wurden, hatten ein mittleres Alter von $54,5 \pm 1,1$ Jahren. Das männliche Geschlecht war mit 80,5% (n=66) stärker vertreten. Das durchschnittliche Gewicht betrug $83,8 \pm 15,3$ kg bei einem mittleren BMI von $26,9 \pm 4,4$. Klinisch ließen sich 4 Patienten der NYHA-Klasse I, 26 der Klasse II, 47 der Klasse III und 5 Patienten der NYHA-Klasse IV zuordnen. Die hämodynamischen Messungen ergaben für die LV-EF einen Mittelwert von $28,7 \pm 11,0$ %, für den LVEDD $66,6 \pm 10,1$ mm. Der Blutdruck betrug im Mittel systolisch 132 ± 19 mmHg und diastolisch 83 ± 13 mmHg bei einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 81 ± 19 pro Minute (Tab. 7). Die Befunde des Routinelabors sowie die Medikamentenanamnese sind in Tabelle 10 bzw. 11 wiedergegeben.

3.2.2 Cholesterin und sCD14

Die mittleren Serumkonzentrationen für das Gesamtcholesterin, das LDL-Cholesterin, das HDL-Cholesterin und die Triglyzeride sind in Tabelle 10 dargestellt. Abbildung 3.3 veranschaulicht die Abhängigkeit der sCD14-Konzentrationen von a) den Serumcholesterinwerten der 82 untersuchten Patientenproben und b) der LV-EF in Form einer linearen Regressionsgeraden. Der errechnete Korrelationskoeffizient R von 0,38 (p=0,004) für Cholesterin und sCD14 weist auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern hin. Auch für die LV-EF zeigt sich ein signifikantes Ergebnis (R=0,46, p=0,004).

3. ERGEBNISSE

Tabelle 9 Klinische Charakteristika

Parameter	Alle Patienten
Alter, Jahre	54,5 ± 1,1
Männer, n (%)	66 (80,5)
Größe, m	1,76 ± 0,09
Gewicht, kg	83,8 ± 15,3
Body mass index, kg/m ²	26,9 ± 4,4
Dyspnoe (NYHA), n (%)	
Klasse I	4 (4,9)
Klasse II	26 (31,7)
Klasse III	47 (57,3)
Klasse IV	5 (6,1)
Herzfrequenz, min ⁻¹	81 ± 19
RR systolisch, mmHg	132 ± 19
RR diastolisch, mmHg	83 ± 13
Echokardiographie	
LV-EF, %	28,7 ± 11,0
LVEDD, mm	66,6 ± 10,1

LV-EF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD, linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

Werte angegeben in (%) oder als Mittelwert ± Standardabweichung

3. ERGEBNISSE

Tabelle 10 Laborwerte

Parameter	Alle Patienten
Natrium, mmol/l	138,8 ± 3,4
Kalium, mmol/l	4,1 ± 0,5
Kalzium, mmol/l	2,4 ± 0,1
Chlorid, mmol/l	100,8 ± 13,1
Kreatinin, mg/dl	1,0 ± 0,4
Harnstoff, mg/dl	41,8 ± 18,9
Protein, g/l	74,5 ± 6,5
TSH, mE/l	1,8 ± 1,4
Hämoglobin, g/l	144,1 ± 15,2
Leukozyten, G/l	8,2 ± 2,6
CRP, mg/l	7,2 ± 9,0
Albumin, g/l	37,0 ± 4,6
Gesamtcholesterin, mg/dl	184 ± 49
LDL-Cholesterin, mg/dl	117 ± 40
HDL-Cholesterin, mg/dl	36,8 ± 9,6
Triglyzeride, mg/dl	174 ± 98

LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein

Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 11 Medikamente

Parameter	Alle Patienten
Diuretika, n (%)	65 (79,3)
Beta-Blocker, n (%)	51 (62,2)
ACE-Hemmer, n (%)	59 (72,0)
AT ₁ -Rezeptor Antagonisten, n (%)	3 (3,7)
Statine, n (%)	8 (9,8)
Fibrate, n (%)	7 (8,5)

Werte angegeben in (%)

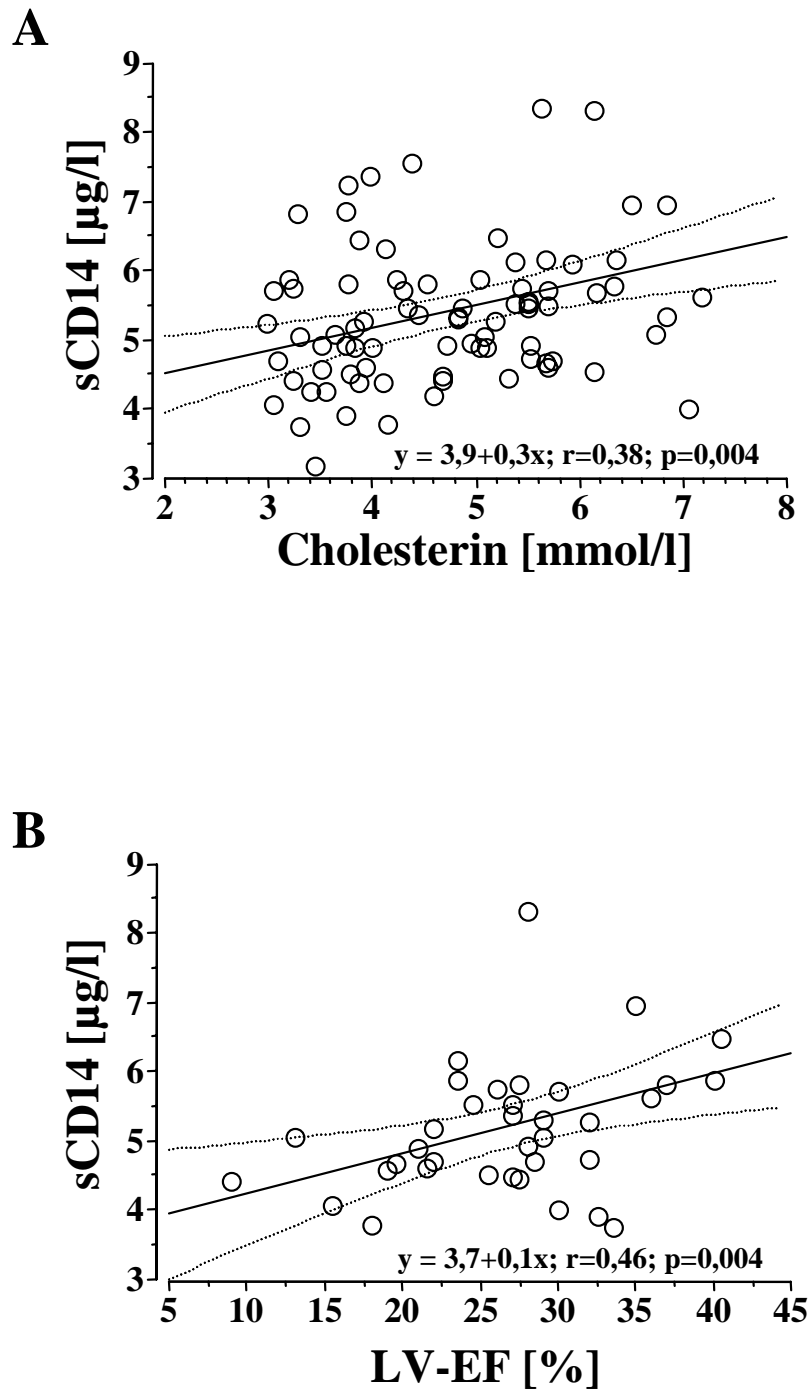


Abb. 3.3: Lineare Regressionsgeraden für die Assoziation zwischen sCD14 und A - Cholesterin bzw. B - LV-EF

4. DISKUSSION

Cholesterin als prognostischer Faktor bei einer Herzinsuffizienz

Cholesterinreiche Lipoproteine sind entscheidende Faktoren für die Entstehung stenosierender atherosklerotischer Veränderungen an den Koronararterien (36). Die Lipideinlagerung in die Intima der Arterienwände löst lokale Entzündungsreaktionen aus und führt zu einer progredienten Lumeneinengung mit Minderperfusion des myokardialen Gewebes. Durch Remodeling kommt es zur verminderten Kontraktionsfähigkeit des Herzens, wodurch sich eine Herzinsuffizienz mit reduzierter ventrikulärer Pumpfunktion manifestieren kann. Eine Präventivmaßnahme der koronaren Herzerkrankung ist daher die Senkung von hohen Cholesterinwerten (3).

Die Bedeutung von Cholesterin bei chronischer Herzinsuffizienz nicht-ischämischer Genese ist bislang allerdings nicht hinreichend untersucht worden. Einige Autoren vermuten derzeit sogar eine inverse Relation zwischen den Cholesterin- und anderen Lipidwerten und der kardial bedingten Mortalität. Der Anlaß für die Diskussion waren die Ergebnisse von Studien, in denen Patienten mit Herzinsuffizienz und niedrigen Cholesterinwerten eine tendenziell höhere Sterblichkeit hatten (42, 70, 92). Es wird vermutet, daß die Senkung von Cholesterin auf Werte unterhalb einer kritischen Schwelle ungünstige Auswirkungen auf die Prognose hat. Umgekehrt sollen hohe Cholesterinkonzentrationen protektiv auf die Herzinsuffizienz wirken (71). Der Erklärungsansatz dafür ist die experimentell beschriebene Eigenschaft von cholesterinreichen Lipoproteinen, bakterielle Endotoxine zu neutralisieren und damit inflammatorische Prozesse günstig zu beeinflussen. Durch die Interaktion von Lipidmolekülen mit Lipopolysacchariden kommt es unter einer Hyperlipidämie zu einer deutlich reduzierten Sekretion von Zytokinen durch Monozyten im Vergleich zur Normo- oder Hypolipidämie (28, 31, 41, 55). Da bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz häufig erhöhte Entzündungsparameter gemessen werden können (7, 15, 29, 33, 40, 46, 54, 61, 88) wird diskutiert, daß die Immunaktivierung durch die toxischen bakteriellen Zellbestandteile mit verursacht wird. Sie dringen vermutlich über die Darmwand ein, die aufgrund einer chronischen Blutstauung eine erhöhte Permeabilität aufweist (16, 64). Erhöhte Zytokinkonzentrationen im Serum wirken wiederum schädigend auf das Herz (6, 32, 35, 90) und korrelieren mit dem Schweregrad der kardialen Dysfunktion (88). Es wird daher angenommen, daß immunmodulierende

4. DISKUSSION

Substanzen bei Patienten mit Herzinsuffizienz einen prognostisch günstigen Effekt haben (52, 71). Ob hierbei cholesterinreiche Lipoproteine tatsächlich einen signifikanten Stellenwert einnehmen, wie von Rauchhaus et al. vermutet wird, bleibt aufgrund fehlender klinischer Daten unklar. Während Rauchhaus in seinen Studien einen positiven Einfluß von erhöhten Cholesterinwerten auf die Überlebenswahrscheinlichkeit beschreibt (70, 72), konnte in unserer Studie der positive Zusammenhang nicht bestätigt werden.

Eigene Studienergebnisse über die prognostische Bedeutung von Cholesterin

Wir untersuchten an einem Kollektiv von 422 Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie die prognostische Bedeutung von Serumcholesterin und weiteren in der Literatur diskutierten klinischen Parametern. Die Patienten, die den primären Endpunkt „Tod oder Herztransplantation“ erreichten, hatten gegenüber den transplantatfreien Überlebenden signifikant niedrigere Cholesterinwerte. Mit dem Modell der Cox Proportional Hazard Analyse konnte gezeigt werden, daß niedriges Gesamt- und HDL-Cholesterin univariat schwache aber signifikante Prädiktoren für ein frühzeitiges Versterben sind. Multivariat gab es hingegen keinerlei Assoziation zwischen den Lipidwerten und der Prognose. Die einzigen Parameter, die einen unabhängigen Beitrag für den definierten Endpunkt leisteten, waren ein hoher NYHA-Schweregrad und linksventrikulärer enddiastolischer Diameter und eine niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Diese klinischen Parameter sind in der Literatur als Faktoren zur prognostischen Einschätzung beschrieben (11, 23, 37, 47, 53, 76). Aufgrund der Ergebnisse unserer Studie gehen wir nicht davon aus, daß niedriges Serumcholesterin durch die fehlende Immunmodulation zur tendenziellen Prognoseverschlechterung führt. Die niedrigen Cholesterinwerte sind viel mehr Ausdruck einer katabolen Stoffwechsellage im Rahmen einer fortgeschrittenen Erkrankung. Die Darstellung der Assoziation von Cholesterin mit der NYHA-Klasse und der LV-EF bestätigt unsere Vermutung. Wir konnten zeigen, daß Patienten mit einem hohen NYHA-Schweregrad oder einer niedrigen LV-EF signifikant niedrigere Cholesterinwerte hatten als die Patienten mit niedrigem NYHA-Grad und besserer linksventrikulärer Pumpfunktion. Unsere Hypothese stimmt mit den Ergebnissen einer weiteren Studie überein, in der die positive Assoziation zwischen einer kardialen Kachexie und dem Schweregrad der Herzinsuffizienz beschrieben wird (54).

4. DISKUSSION

Die Manifestation einer Kachexie im Rahmen schwerwiegender Erkrankungen ist vor allem im onkologischen Bereich bekannt. Bei Tumorpatienten sind niedrige Lipidwerte Ausdruck eines katabolen Stoffwechsels und signalisieren das Endstadium der Erkrankung mit einer schlechten Prognose (13, 14, 43, 84). Auch bei anderen nicht-kardialen Erkrankungen, wie z.B. bei kritischen chirurgischen Patienten, sind niedrige Cholesterinwerte mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (22, 39). Häufig liegt dem kachektischen Zustand der Patienten eine ausgeprägte neuroendokrine Stimulation zusammen mit einem Anstieg von Zytokinen zugrunde (10, 27, 85, 96). Im Rahmen der Herzinsuffizienz ist vor allem das TNF-alpha als wichtigster Marker für die metabolische Situation der Erkrankten bekannt geworden (4, 5, 8, 30, 54).

Ergebnisse anderer Studien über die prognostische Bedeutung von Cholesterin

Die prognostische Bedeutung von Cholesterin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde erstmalig von Rauchhaus et al. untersucht. Während er zunächst eine Hypothese über den prognostisch günstigen Charakter erhöhter Cholesterinwerte formulierte (71), konnte er in einer neuen Publikation den inversen Zusammenhang von Cholesterin und der Mortalität in der Tat bestätigen (70). Ähnliche Tendenzen werden auch in weiteren klinischen Studien beschrieben (42, 74, 92). Die Daten stehen scheinbar im Widerspruch zu unseren Ergebnissen, in denen Cholesterin keinen unabhängigen Aussagewert für die Prognose hatte. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte die unterschiedliche Demographie der beiden Studienkollektive sein. Oben genannte Studien wurden größtenteils an Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) durchgeführt. Richartz et al. untersuchte z.B. die perioperative Mortalität bei Patienten, die aufgrund einer schweren ventrikulären Dysfunktion ein linksventrikuläres Assistent-System erhielten (74). Im Rahmen unseres Patientenscreenings wurden hingegen Herzranke mit einem NYHA-Stadium von IV ausgeschlossen. Obwohl die Arbeitsgruppe Rauchhaus et al. in mehreren Studien die kardiale Kachexie als einen vom Cholesterin unabhängigen prognostischen Parameter für das Überleben beschreibt (4, 7-9, 70), müssen die Ergebnisse kritisch hinterfragt werden, da bekannt ist, daß sich eine Kachexie gerade durch ihren katabolen Stoffwechesel auszeichnet (48). Ein weiterer Aspekt, der die unterschiedlichen Ergebnisse erklären kann, ist das deutlich höhere durchschnittliche Lebensalter der z.B. von Rauchhaus untersuchten Patienten sowie die

4. DISKUSSION

niedrigeren BMI-Werte im Vergleich zu unserem Kollektiv (70, 72). Diese Parameter haben Einfluß auf den metabolischen Zustand des Patienten und stellen für sich allein genommen bereits mögliche Ursachen für erniedrigte Lipidwerte dar. Bezüglich des Faktors „Alter“ existieren mehrere Daten, die einen Zusammenhang zwischen den Lebensjahren und den Cholesterinwerten beschreiben. Analysen der Framingham Studie zeigten an einem Kollektiv von über 5000 Personen, daß bei 40-jährigen Personen hohes Cholesterin mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeitsrate assoziiert ist. In der Gruppe der 50- bis 70-jährigen fand sich kein signifikanter Zusammenhang, während aber Personen im Alter von 80 Jahren ein erhöhtes Mortalitätsrisiko hatten, wenn sie erniedrigte Cholesterinwerte aufwiesen (49). Auch die Untersuchung einer großen Kohortenstudie (Honolulu Heart Program) bestätigte, daß mit steigendem Alter die Cholesterinwerte abfallen und dabei gleichzeitig die Gesamtmortalität ansteigt (80). Man vermutet als Ursache, daß mit zunehmendem Alter die Prävalenz von inapparenten Begleiterkrankungen erhöht ist und auf diese Weise ein Abfall der Cholesterinkonzentrationen mit prognostischer Verschlechterung verursacht wird (77). Ein weiterer Kritikpunkt bezüglich des Studiendesigns der oben genannten Publikationen ist die Tatsache, daß Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung in die Analyse mit eingingen (70). Da die Koronarsklerose an sich mit inflammatorischen Prozessen assoziiert ist und Cholesterin selbst ein ungünstiger Faktor ist, muß der Aussagewert der Studienergebnisse über die unabhängige Bedeutung von Cholesterin in Frage gestellt werden und darf nicht verallgemeinert werden.

Zusammenfassend hat die von uns durchgeführte Studie gegenüber den bisher veröffentlichten Publikationen mehrere Vorteile. Wir untersuchten die prognostische Bedeutung von Cholesterin auf das transplantatfreie Überleben an einem großen Kollektiv von herzinsuffizienten Patienten mit DCM. Die Ergebnisse wurden erstmalig aus einem homogenen Kollektiv gewonnen, in dem sich lediglich Patienten mit einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie befanden und keine weiteren kardiovaskulären Begleiterkrankungen aufwiesen. Schwerkranke Patienten mit NYHA IV sowie Patienten mit hohem Lebensalter wurden im Gegensatz zu anderen Veröffentlichungen nicht in die Studie aufgenommen.

Schützt Cholesterin gegenüber bakteriellen Endotoxinen?

Der prognostische Aussagewert von Serumcholesterin auf das transplantatfreie Überleben konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. In einem zweiten Abschnitt prüften wir daher nachfolgend die Bedeutung von Cholesterin bezogen auf die Endotoxinbelastung bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie.

Die chronische Herzinsuffizienz ist mit inflammatorischen Reaktionen vergesellschaftet (7, 15, 29, 33, 40, 46, 54, 61, 88). Hierbei scheint die Einschwemmung bakterieller Endotoxine eine entscheidende Rolle zu spielen (4, 32, 35, 69). Sie führen unter anderem zur Senkung der myokardialen Kontraktilität (32). Es wurde experimentell gezeigt, daß cholesterinreiche Lipoproteine die Eigenschaft besitzen, die toxischen Lipopolysaccharide durch Komplexbildung zu neutralisieren und dadurch die Sekretion von Zytokinen durch Immunzellen zu reduzieren (28, 31, 41, 55, 97). Wir führten daher im Rahmen unserer Studie eine zweite Analyse an einem Kollektiv von 82 Patienten mit idiopathischer DCM durch. Neben diversen klinischen und laborchemischen Parametern, wurde aus den Serumproben die Konzentration von sCD14, einem löslichen Rezeptor, der in der Literatur als Endotoxin-Marker beschrieben wird, bestimmt (98). Er wird vor allem von Makrophagen nach Stimulation durch Lipopolysaccharide exprimiert und konnte bei Patienten mit Herzinsuffizienz in erhöhten Mengen nachgewiesen werden (6). Es wäre zu erwarten gewesen, daß hohe Cholesterinwerte mit einem niedrigen sCD14-Gehalt assoziiert sind. Eine lineare Regressionsanalyse, welche den Zusammenhang dieser Parameter verdeutlichen sollte, zeigte eine signifikante Assoziation der Parameter. Entgegen der Hypothese war aber eine tendenzielle Zunahme des Endotoxinmarkers mit steigenden Cholesterinwerten festzustellen. In der Tat hatten Patienten mit Cholesterinwerten oberhalb des Medians im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Werten signifikant höhere sCD14-Konzentrationen im Serum. Die Albuminwerte, die als hinweisender Parameter für die Stoffwechsellistung des Organismus gelten, waren in der Gruppe mit sCD14-Werten oberhalb des Mittelwertes ebenfalls signifikant höher. Gleichzeitig ist zu bemerken, daß die LV-EF in der Gruppe mit hohem Endotoxinmarker signifikant besser war als bei Patienten mit niedrigen Konzentrationen. Es ist folglich nicht davon auszugehen, daß Cholesterin den schädigenden Einfluß von eingeschwemmten LPS in vivo hinreichend beheben kann. Die Konstellation der Ergebnisse deutet wiederum vielmehr auf unsere Theorie hin, daß durch den Schweregrad der Herzinsuffizienz die

4. DISKUSSION

Stoffwechsellleistungen eingeschränkt werden. Ähnlich wie die Kachexie zur reduzierten Cholesterinsynthese führen kann, ist durch den systemischen Katabolismus auch eine Beeinträchtigung der Syntheseleistung von Immunzellen möglich (17, 92). Damit ist erklärbar, daß die Patienten mit einer schlechteren LV-EF niedrigere sCD14-Werte hatten. Eine Studie von Conraads bestätigt unsere Vermutung, daß cholesterinreiche Lipoproteine in vivo keinen signifikanten Zusammenhang mit den Entzündungswerten im Serum besitzen: während bei der koronaren Herzerkrankung das Cholesterin positiv mit verschiedenen Zytokinen assoziiert ist, gibt es keinen Zusammenhang bei der nicht-ischämischen Herzinsuffizienz (19). An dieser Stelle muß aber hinterfragt werden, in wieweit das sCD14 tatsächlich die Endotoxinbelastung des Körpers widerspiegelt. Obwohl einige Autoren den Rezeptor als einen eindeutigen Marker betrachten, muß angemerkt werden, daß seine Bedeutung derzeit noch kontrovers diskutiert wird. Bislang fand das sCD14 hauptsächlich Anwendung in Studien an Patienten mit akuter Sepsis (50, 73), nicht jedoch bei Patienten mit chronischen latenten Entzündungsprozessen wie bei der Herzinsuffizienz.

Der Grad der Inflammation ist bei der dilatativen Kardiomyopathie, als Beispiel für eine nicht-ischämische Herzinsuffizienz, bedeutend geringer als bei der koronaren Herzerkrankung (25). Die Entstehung atherosklerotischer Veränderungen an den Koronararterien ist jedoch mit deutlichen lokalen Entzündungsreaktionen vergesellschaftet (26, 56, 78, 95). Die Inflammation ist auf die Traumatisierung der Gefäßwände zurückzuführen, die bei Einlagerung von cholesterinreichen Lipoproteinen in die Intima entsteht. Hierbei werden Radikale frei, die eine Ausschüttung von Zytokinen bewirken. Obwohl die nicht-ischämische Herzinsuffizienz insgesamt mit weniger inflammatorischen Reaktionen als die koronare Herzerkrankung einhergeht, haben bestimmte Zytokine auch bei Patienten mit DCM eine unabhängige prognostische Aussagekraft auf die Überlebenschancen (45). Daher stellt sich die Frage, ob bei diesen Patienten eine Immunmodulation von therapeutischem Nutzen wäre. Nachdem sowohl unsere Daten als auch die Ergebnisse anderer Studien keinen wirkungsvollen Effekt hoher Cholesterinwerte auf die Entzündungsparameter nachweisen konnten, gibt es dennoch Hinweise für den Benefit einer antiinflammatorischen Behandlung. Eine Substanzgruppe, die dafür bekannt ist, Entzündungsreaktionen im Myokard zu senken, sind HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine).

Antiinflammatorische Wirkung von Statinen und der Einsatz bei Herzinsuffizienz

Statine, welche zur Senkung erhöhter Serumcholesterinwerte eingesetzt werden, weisen günstige Begleiteffekte auf verschiedene Entzündungsparameter auf (60, 75, 87, 91). Sie verringern beispielsweise die Abstoßungsreaktion von Organtransplantaten (44) oder modulieren das myokardiale Remodeling nach einem Myokardinfarkt, wie von Bauersachs et al. anhand eines Rattenmodells demonstriert werden konnte (12). Bei Hochrisikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse konnte gezeigt werden, daß Pravastatin die Plasmakonzentration von CRP senkt und das Risiko für ein akutes Koronarsyndrom reduziert (75). Auf molekularer Ebene greifen Statine an der Rac1-GTPase an. Das Enzym reguliert die Entstehung von freien Radikalen bei der ischämischen und der dilatativen Kardiomyopathie (58). Desweiteren hemmen Statine das Wachstum von Makrophagen, welches durch hohe LDL-Konzentrationen aktiviert wird (79). Über letztlich unvollständig geklärte Mechanismen bewirken Statine auch einen Anstieg von NO. Es kommt zur deutlichen Verbesserung der myokardialen Perfusion und Besserung der klinischen Symptomatik (51, 52, 66). Der vermutlich wichtigste Mechanismus, über den die Aktivität der NO-Synthetase reguliert wird, ist die Hemmung von Mevalonat und wichtigen Zwischenstufen der Isoprenoide (51).

Die prognostische Bedeutung von Statinen zur Prävention des akuten Koronarsyndroms ist erwiesen. Erste klinische Studien beschreiben aber auch positive Effekte bei der chronischen Herzinsuffizienz (52). Node et al zeigte, daß bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie eine kurzzeitige Statinmedikation zur signifikanten Verbesserung der Herzleistung führt (65). Die klinischen Symptome konnten gebessert werden und die inflammatorischen Parameter waren unter der Therapie rückläufig. Auch in unserer Studie hatten Patienten unter Statintherapie eine bessere Prognose. Die Publikationen legen die Überlegung nahe, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren bei einer Herzinsuffizienz therapeutisch in Erwägung zu ziehen. Um diese Frage zu klären sind künftig große randomisierte klinische Studien notwendig, in denen die Prognose unter Statinmedikation mit der Prognose unter Placeboeinnahme verglichen wird.

Schlußfolgerung

Die vorliegende Studie ist eine epidemiologische Analyse der prognostischen Parameter der DCM. Obwohl sie nicht die Aussagekraft einer randomisierten klinischen Studie besitzt, müssen die Ergebnisse aufgrund des großen Patientenkollektives sowie der

4. DISKUSSION

Homogenität in der Ätiologie der Herzinsuffizienz trotz allem Anlaß dazu geben, die publizierten Daten über die vermeintliche protektive Wirkung hoher Cholesterinwerte in Frage zu stellen. Wir sind nicht der Meinung, daß Cholesterin als unabhängiger prognostischer Parameter betrachtet werden kann, sondern postulieren, daß niedrige Lipidkonzentrationen vielmehr den Schweregrad der kardialen Erkrankung widerspiegeln. Daher vermuten wir, daß eine Lipidsenkung bei diesen Patienten nicht zur Prognoseverschlechterung führt, wie auch erste Studien bestätigen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion haben eine deutlich erhöhte Mortalität. Experimentelle und klinische Studien deuten darauf hin, daß niedrige Serumcholesterinspiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit einer ungünstigen Prognose verbunden sind. Eine Interaktion von Lipoproteinen mit inflammatorischen Mechanismen wird hierbei diskutiert.

Der Verlauf der Herzinsuffizienz wird durch eine chronische Immunaktivierung beeinflusst, wobei Endotoxine eine wesentliche Rolle zu spielen scheinen. Experimentelle Studien zeigten, daß cholesterinreiche Lipoproteine bakterielle Endotoxine durch Komplexbildung neutralisieren können, so daß eine medikamentöse Lipidsenkung bei diesen Patienten kontrovers diskutiert wird.

Wir untersuchten bei 422 Patienten mit DCM die prognostische Bedeutung von Gesamtcholesterin, LDL-, HDL-Cholesterin bzw. den Triglyzeriden hinsichtlich des transplantatfreien Überlebens (342 Frauen, 80 Männer; Alter 50 ± 12 ; LV-EF: $32 \pm 11\%$). Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten (1-105 Monate) verstarben 86 Patienten (20%) oder erhielten eine Herztransplantation. Bei Patienten mit transplantatfreiem Überleben waren signifikant höhere Cholesterinwerte gegenüber den Patienten, die die primären Endpunkte erreichten, nachweisbar (213 ± 50 mg/dl vs 199 ± 56 mg/dl, $p=0,03$). In der univariaten Analyse war niedriges Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Gesamtcholesterin: 0,995, 95% KI: 0,990 – 0,999, $p=0,02$; HDL-Cholesterin: 0,980, 95% KI: 0,960 – 1,000, $p=0,0448$), während LDL-Cholesterin und die Triglyzeride keinen Einfluß auf das transplantatfreie Überleben zeigten. Weitere Parameter, die sich ungünstig auf die Prognose auswirkten, waren ein hohes NYHA-Stadium, eine niedrige LV-EF und ein erhöhter LVEDD. In der multivariaten Analyse mit dem Cox Proportional Hazard Modell, waren ausschließlich das NYHA-Stadium, die LV-EF und der LVEDD unabhängige Prädiktoren für den primären Endpunkt. Weder das Gesamtcholesterin, noch das LDL-, oder HDL-Cholesterin zeigten in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluß auf das transplantatfreie Überleben.

Es bestand desweiteren ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Konzentration von sCD14, einem beschriebenen Endotoxinmarker, und dem Cholesterin. Niedriges

5. ZUSAMMENFASSUNG

sCD14 war tendenziell mit niedrigen Cholesterinwerten und schlechter LV-EF assoziiert.

Zusammenfassend können bakterielle Endotoxine in vivo durch erhöhtes Serumcholesterin vermutlich nicht hinreichend neutralisiert werden. Niedrige Cholesterin- und HDL-Cholesterin-Spiegel hatten nur univariat, aber nicht multivariat einen signifikanten prognostisch ungünstigen Einfluß auf das transplantatfreie Überleben. Es ist daher davon auszugehen, daß die Assoziation von niedrigen Lipidwerten mit einer schlechteren Prognose weniger durch die fehlende Immunmodulation erklärt wird, sondern am ehesten auf die metabolische Auswirkung einer schweren kardialen Erkrankung zurückzuführen ist. Das bestätigten unsere Ergebnisse, in denen Patienten mit stark reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion oder hohem NYHA-Stadium deutlich niedrigere Lipidwerte aufwiesen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sowie frühere Daten sprechen gegen die Hypothese, daß sich eine Cholesterinsenkung bei Patienten mit Herzinsuffizienz negativ auf die Prognose auswirkt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Anonymous. Recommendations for improving cholesterol measurement. NIH Publication 1990: No. 90-2964.
2. Anonymous. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
3. Anonymous. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
4. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997; 96: 526-34.
5. Anker SD, Ciccoira M. [Chronic heart failure and cardiac cachexia and links between the endocrine and immune systems]. *Z Kardiol* 1999; 88 Suppl 3: S18-S23.
6. Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1426-30.
7. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-3.
8. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, Teixeira MM, Hellewell PG, Hooper J, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 683-93.
9. Anker SD, Rauchhaus M. Heart failure as a metabolic problem. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 127-31.

6. LITERATURVERZEICHNIS

10. Aoki K, Nishina M, Yoshino A. [Neuroendocrine response to critical illness and nutritional pharmacology]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2003; 104: 816-21.
11. Bart BA, Shaw LK, McCants CB, Jr., Fortin DF, Lee KL, Califf RM, O'Connor CM. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1002-8.
12. Bauersachs J, Galuppo P, Fraccarollo D, Christ M, Ertl G. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 982-5.
13. Beaglehole R, Foulkes MA, Prior IA, Eyles EF. Cholesterol and mortality in New Zealand Maoris. *Br Med J* 1980; 280: 285-7.
14. Behar S, Graff E, Reicher-Reiss H, Boyko V, Benderly M, Shotan A, Brunner D. Low total cholesterol is associated with high total mortality in patients with coronary heart disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Eur Heart J* 1997; 18: 52-9.
15. Bristow MR. Tumor necrosis factor-alpha and cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97: 1340-1.
16. Brunkhorst FM. Endotoxins in chronic heart failure. *Lancet* 1999; 354: 599-600.
17. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 460S-63S.
18. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ, 3rd. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989; 80: 564-72.
19. Conraads VM, Bosmans JM, Schuerwegh AJ, De Clerck LS, Bridts CH, Wuyts FL, Stevens WJ, Vrints CJ. Association of lipoproteins with cytokines and cytokine receptors in heart failure patients. Differences between ischaemic versus idiopathic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2003; 24: 2221-6.

6. LITERATURVERZEICHNIS

20. Coughlin SS, Szklo M, Baughman K, Pearson TA. The epidemiology of idiopathic dilated cardiomyopathy in a biracial community. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 48-56.
21. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-25.
22. Cullen P, Schulte H, Assmann G. The Münster Heart Study (PROCAM): total mortality in middle-aged men is increased at low total and LDL cholesterol concentrations in smokers but not in nonsmokers. *Circulation* 1997; 96: 2128-36.
23. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, Portnay EL, Marshalko SJ, Radford MJ, Krumholz HM. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 736-42.
24. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 1564-75.
25. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001; 103: 2055-9.
26. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10: 63-71.
27. Fearon KC, Moses AG. Cancer cachexia. *Int J Cardiol* 2002; 85: 73-81.
28. Feingold KR, Funk JL, Moser AH, Shigenaga JK, Rapp JH, Grunfeld C. Role for circulating lipoproteins in protection from endotoxin toxicity. *Infect Immun* 1995; 63: 2041-6.
29. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, McTiernan C. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 537-44.

6. LITERATURVERZEICHNIS

30. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, Cassani G, Visioli O. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees. *Circulation* 1995; 92: 1479-86.
31. Flegel WA, Baumstark MW, Weinstock C, Berg A, Northoff H. Prevention of endotoxin-induced monokine release by human low- and high-density lipoproteins and by apolipoprotein A-I. *Infect Immun* 1993; 61: 5140-6.
32. Flesch M, Kilter H, Cremers B, Laufs U, Sudkamp M, Ortmann M, Muller FU, Bohm M. Effects of endotoxin on human myocardial contractility involvement of nitric oxide and peroxynitrite. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1062-70.
33. Frantz S, Kobzik L, Kim YD, Fukazawa R, Medzhitov R, Lee RT, Kelly RA. Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium. *J Clin Invest* 1999; 104: 271-80.
34. Friedewald WT, et al. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502.
35. Genth-Zotz S, von Haehling S, Bolger AP, Kalra PR, Wensel R, Coats AJ, Anker SD. Pathophysiologic quantities of endotoxin-induced tumor necrosis factor-alpha release in whole blood from patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1226-30.
36. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1128-31.
37. Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003; 108: 2883-91. Epub 003 Nov 17.
38. Grunwald U, Kruger C, Westermann J, Lukowsky A, Ehlers M, Schutt C. An enzyme-linked immunosorbent assay for the quantification of solubilized CD14 in biological fluids. *J Immunol Methods* 1992; 155: 225-32.
39. Gui D, Spada PL, De Gaetano A, Pacelli F. Hypocholesterolemia and risk of death in the critically ill surgical patient. *Intensive Care Med* 1996; 22: 790-4.

6. LITERATURVERZEICHNIS

40. Habib FM, Springall DR, Davies GJ, Oakley CM, Yacoub MH, Polak JM. Tumour necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1996; 347: 1151-5.
41. Harris HW, Grunfeld C, Feingold KR, Rapp JH. Human very low density lipoproteins and chylomicrons can protect against endotoxin-induced death in mice. *J Clin Invest* 1990; 86: 696-702.
42. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 216-24.
43. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, Neaton J, Nelson J, Potter J, Rifkind B, et al. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations. *Circulation* 1992; 86: 1046-60.
44. Katznelson S, Wilkinson AH, Kobashigawa JA, Wang XM, Chia D, Ozawa M, Zhong HP, Hirata M, Cohen AH, Teraski PI, et al. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation--a pilot study. *Transplantation* 1996; 61: 1469-74.
45. Kell R, Haunstetter A, Dengler TJ, Zugck C, Kubler W, Haass M. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? Comparison with other potential predictors of prognosis. *Eur Heart J* 2002; 23: 70-8.
46. Kelly. Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation* 1997; 95(4): 778-81.
47. Komajda M, Jais JP, Reeves F, Goldfarb B, Bouhour JB, Juillieres Y, Lanfranchi J, Peycelon P, Geslin P, Carrie D, et al. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11: 824-31.
48. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000; 133: 622-34.
49. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1065-73.

6. LITERATURVERZEICHNIS

50. Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, Link S, Hahn A, Glauser MP, Calandra T. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis* 1995; 171: 639-44.
51. Laufs U. Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 719-31.
52. Laufs U, Wassmann S, Schackmann S, Heeschen C, Bohm M, Nickenig G. Beneficial effects of statins in patients with non-ischemic heart failure. *Z Kardiol* 2004; 93: 103-8.
53. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fonarow GC, Child JS, Laks H, Walden JA. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 672-6.
54. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-41.
55. Levine DM, Parker TS, Donnelly TM, Walsh A, Rubin AL. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 12040-4.
56. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
57. Lopes-Virella MF, et al. Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods. *Clin Chem* 1977; 23(5): 882-4.
58. Maack C, Kartes T, Kilter H, Schafers HJ, Nickenig G, Bohm M, Laufs U. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation* 2003; 108: 1567-74.
59. Maliszewski CR. CD14 and immune response to lipopolysaccharide. *Science* 1991; 252: 1321-2.
60. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207-13.

6. LITERATURVERZEICHNIS

61. Marriott JB, Goldman JH, Keeling PJ, Baig MK, Dalgleish AG, McKenna WJ. Abnormal cytokine profiles in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and their asymptomatic relatives. *Heart* 1996; 75: 287-90.
62. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Miodini S, Vatta M, Pinamonti B, Muntoni F, Caforio AL, McKenna WJ, Falaschi A, Giacca M, Camerini. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 181-90.
63. Netea MG, de Bont N, Demacker PN, Kullberg BJ, Jacobs LE, Verver-Jansen TJ, Stalenhoef AF, Van der Meer JW. Lipoprotein(a) inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor alpha production by human mononuclear cells. *Infect Immun* 1998; 66: 2365-7.
64. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1838-42.
65. Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108: 839-43.
66. Pahan K, Sheikh FG, Namboodiri AM, Singh I. Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J Clin Invest* 1997; 100: 2671-9.
67. Pugin J, Schurer-Maly CC, Leturcq D, Moriarty A, Ulevitch RJ, Tobias PS. Lipopolysaccharide activation of human endothelial and epithelial cells is mediated by lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 2744-8.
68. Rakar S, Sinagra G, Di Lenarda A, Poletti A, Bussani R, Silvestri F, Camerini F. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of. *Eur Heart J* 1997; 18: 117-23.
69. Rauchhaus M, Bolger AP. Seek and thou shalt find: bacterial lipopolysaccharide as a possible link between increased CD14 expression, high CRP, and low HDL. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1054-5.

6. LITERATURVERZEICHNIS

70. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, Coats AJ, Anker SD. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1933-40.
71. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356: 930-3.
72. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 3060-7.
73. Reinhart K, Gluck T, Ligtenberg J, Tschaikowsky K, Bruining A, Bakker J, Opal S, Moldawer LL, Axtelle T, Turner T, Souza S, Pribble J. CD14 receptor occupancy in severe sepsis: results of a phase I clinical trial with a recombinant chimeric CD14 monoclonal antibody (IC14). *Crit Care Med* 2004; 32: 1100-8.
74. Richartz BM, Radovancevic B, Frazier OH, Vaughn WK, Taegtmeyer H. Low serum cholesterol levels predict high perioperative mortality in patients supported by a left-ventricular assist system. *Cardiology* 1998; 89: 184-8.
75. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230-5.
76. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994; 90: 2772-9.
77. Rose G, Shipley MJ. Plasma lipids and mortality: a source of error. *Lancet* 1980; 1: 523-6.
78. Rosenfeld ME. An overview of the evolution of the atherosclerotic plaque: from fatty streak to plaque rupture and thrombosis. *Z Kardiol* 2000; 89: 2-6.
79. Sakai M, Kobori S, Matsumura T, Biwa T, Sato Y, Takemura T, Hakamata H, Horiuchi S, Shichiri M. HMG-CoA reductase inhibitors suppress macrophage growth induced by oxidized low density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1997; 133: 51-9.

6. LITERATURVERZEICHNIS

80. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 351-5.
81. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 1989; 2: 328-67.
82. Schütt C, Witt S, Grunwald U. Epitope mapping of CD14 glycoprotein. Oxford University Press 1995; M4.2: 785-88.
83. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail* 1996; 2: 243-9.
84. Song YM, Sung J, Kim JS. Which cholesterol level is related to the lowest mortality in a population with low mean cholesterol level: a 6.4-year follow-up study of 482,472 Korean men. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 739-47.
85. Souba WW. Cytokine control of nutrition and metabolism in critical illness. *Curr Probl Surg* 1994; 31: 577-643.
86. Tamburro P, Wilber D. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992; 124: 1035-45.
87. Tatsuno I, Tanaka T, Oeda T, Yasuda T, Kitagawa M, Saito Y, Hirai A. Geranylgeranylpyrophosphate, a metabolite of mevalonate, regulates the cell cycle progression and DNA synthesis in human lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241: 376-82.
88. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. 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: 1201-6.
89. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, Mann DL. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996; 93: 704-11.
90. Tsutamoto T, Wada A, Matsumoto T, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Yamamoto T, Horie H, Sugimoto Y,

6. LITERATURVERZEICHNIS

- Kinoshita M. Relationship between tumor necrosis factor-alpha production and oxidative stress in the failing hearts of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2086-92.
91. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348: 1079-82.
92. Vredevoe DL, Woo MA, Doering LV, Brecht ML, Hamilton MA, Fonarow GC. Skin test anergy in advanced heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 323-8.
93. Wahlefeld AW, Bergmeyer HU. *Methods of Enzymatic Analysis*. 2nd English ed. New York, NY: Academic Press Inc 1974: 1831.
94. Weinstock C, Ullrich H, Hohe R, Berg A, Baumstark MW, Frey I, Northoff H, Flegel WA. Low density lipoproteins inhibit endotoxin activation of monocytes. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 341-7.
95. Williams KJ, Tabas I. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1928; author reply 29.
96. Wray CJ, Mammen JM, Hasselgren PO. Catabolic response to stress and potential benefits of nutrition support. *Nutrition* 2002; 18: 971-7.
97. Wurfel MM, Kunitake ST, Lichenstein H, Kane JP, Wright SD. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein is carried on lipoproteins and acts as a cofactor in the neutralization of LPS. *J Exp Med* 1994; 180: 1025-35.
98. Ziegler-Heitbrock HW, Ulevitch RJ. CD14: cell surface receptor and differentiation marker. *Immunol Today* 1993; 14: 121-5.

7. ANHANG

7.1 Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Bach, Basler, Baum, Barth, Baum, Becker, Bertalanffy, Christ, Christiansen, Czubayko, Daut, Eilers, Feuser, Geus, Görg, Gotzen, Grimm, Griss, Gudermann, Happle, Hellinger, Hesse, Hinrichs, Hofmann, Jungclas, Kern, Klaus, Klenk, Klose, Koolman, Köhler, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhlmann, Lang, Lammel, Maier, Maisch, Moll, Moosdorf, Mutters, Neubauer, Oertel, Renschmidt, Renz, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Seitz, Seyberth, Suske, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilke, Wulf, Zielke

7.2 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem wissenschaftlichen Betreuer Herrn PD Dr. med. Michael Christ, der mir das Thema zur Verfügung gestellt hat und der mit zahlreichen konstruktiven Ideen den größten Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet hat. Stets unterstützte er meine Tätigkeiten mit viel Menschlichkeit und stand mir trotz zeitlicher Limitierungen des klinischen Alltags jederzeit mit hilfreichen Ratschlägen zur Seite. Durch seine Bereitschaft zu engagierten fachlichen Diskussionen, lernte ich darüber hinaus die wissenschaftliche Denkweise kennen und wurde zu selbständiger Forschungsarbeit motiviert.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. B. Maisch, der es mir ermöglicht hat, die Promotion in der Abteilung für Kardiologie durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. med. W. Grimm danke ich dafür, daß er uns mit hilfreichen kritischen Anmerkungen bei der Durchführung der Studie unterstützte.

Ein herzlicher Dank gilt auch Herrn Dr. H.H. Müller, der mit uns die statistische Auswertung der Arbeit durchführte. Mit einer außerordentlichen fachlichen Kompetenz erteilte er uns zahlreiche gute Ratschläge.

Ich danke ganz herzlich meinen Eltern und besonders meinen Geschwistern Katharina und Bernhard Klima, die mich mit gutem und ehrlichem Rat bei meiner Promotionsarbeit unterstützten. Ich danke meinen engsten Freunden, die mir mit einem offenen Ohr während der gesamten Zeit dabei geholfen haben, kleinere Krisen zu überstehen.

Die Seite 59 (Lebenslauf) enthält persönliche Daten.
Sie ist deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

WISSENSCHAFTLICHE PUBLIKATIONEN:

- Christ M, Grimm W, Rostig S, Klima T, Fenske H, Becker HF, Vogelmeier C, Maisch B. Association of right ventricular dysfunction and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Sleep Res.* 2003 Jun; 12(2): 161-7.

- Christ M, Klima T, Maisch B. Arterial hypertension and metabolic syndrome. *Herz.* 2003 Dec; 28(8): 674-85.

- Christ M, Klima T, Grimm W, Müller HH, Maisch B. Prognostic significance of serum cholesterol levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2005 (*in Druck*)

7. ANHANG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Prognostische Bedeutung von Serumcholesterinwerten bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie“ im Zentrum für Innere Medizin unter Leitung von Prof. Dr. med. B. Maisch mit Unterstützung durch PD Dr. med. M. Christ ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Folgende Arbeit wird im European Heart Journal (in Druck) veröffentlicht.