

Aus der Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Autoantikörper gegen kardiales Troponin I im Vergleich zu
kardialem Troponin I und NT-proBNP bei älteren Patienten
mit chronischer Herzinsuffizienz und
Betarezeptorblockertherapie**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Maria Platzeck
aus Karl-Marx-Stadt

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. M. Möckel
 2. Prof. Dr. med. A. Staudt
 3. Prof. Dr. med. G. Hafner

Datum der Promotion: 03.09.2010

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	6
1.1 HERZINSUFFIZIENZ	6
1.1.1 EPIDEMIOLOGIE	6
1.1.2 DIAGNOSTIK	6
1.1.3 PATHOPHYSIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE	8
1.1.4 EINTEILUNG	8
1.1.5 KLASSIFIKATION	8
1.1.6 THERAPIE	9
1.1.6.1 β -Blocker in der Therapie der Herzinsuffizienz	10
1.2 BIOMARKER	12
1.2.1 KARDIALES TROPONIN I	12
1.2.2 AUTOANTIKÖRPER GEGEN KARDIALES TROPONIN I	13
1.2.3 NT-PROBNP	15
1.3 ZIELSETZUNG	17
2 STUDIENPOPULATION, MATERIAL UND METHODEN	18
2.1 STUDIENDESIGN	18
2.2 STUDIENKOLLEKTIV	18
2.2.1 PATIENTENKOLLEKTIV DER CIBIS-ELD STUDIE	18
2.2.2 KONTROLLKOLLEKTIV	21
2.3 STUDIENPARAMETER UND –ABLAUF	22
2.3.1 SCHEMATISCHER ABLAUF DES STUDIENVERLAUFS	22
2.3.2 EINSCHLUSS DER PATIENTEN	22
2.3.3 TITRATION	22
2.3.4 FOLLOW-UP	23
2.3.5 TITRATIONSERFOLG	23
2.4 BIOMARKER BESTIMMUNG	24
2.4.1 PROBENAUFARBEITUNG	24
2.4.1.1 Patientenkollektiv	24
2.4.1.2 Kontrollkollektiv	24
2.4.2 ANTI-cTNI BESTIMMUNG	24

Inhaltsverzeichnis

2.4.2.1 Immunoassay zur Bestimmung der Anti-cTnI	24
2.4.2.1.1 Allgemeiner Aufbau eines Mikropartikelimmunoassay.....	25
2.4.2.1.2 Reagenzien	25
2.4.2.1.3 Ablauf der Reaktion	25
2.4.2.2 Anti-cTnI Positivität.....	26
2.4.3 cTnI BESTIMMUNG	26
2.4.3.1 cTnI Positivität	26
2.4.4 NT-PROBNP BESTIMMUNG	27
2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG	27
2.6 ETHIK	28
<u>3 ERGEBNISSE</u>	<u>29</u>
3.1 CHARAKTERISTIKA DES PATIENTENKOLLEKTIVS	29
3.2 β-BLOCKER TITRATION	32
3.2.1 β -BLOCKER DOSISSTUFEN	32
3.2.2 KLINISCHE PARAMETER IM VERLAUF DER β -BLOCKER TITRATION	33
3.2.3 TITRATIONSERFOLG.....	34
3.2.4 UNGEPLANTE DOSISVERÄNDERUNGEN.....	35
3.3 BIOMARKER	36
3.3.1 ANTI-cTnI	36
3.3.1.1 Anti-cTnI positive Patienten versus Anti-cTnI negative Patienten.....	40
3.3.2 KARDIALES TROPONIN I	42
3.3.2.1 cTnI positive Patienten versus cTnI negative Patienten.....	42
3.3.3 NT-PROBNP.....	44
3.3.4 KORRELATIONEN ANTI-cTnI, cTnI UND NT-PROBNP	45
<u>4 DISKUSSION</u>	<u>47</u>
4.1 DISKUSSION DER METHODEN	47
4.1.1 STUDIENDESIGN.....	47
4.1.1.1 Subgruppen.....	47
4.1.1.2 Charakteristika des Studienkollektivs	47
4.1.1.3 Follow-up	48
4.1.1.4 Probenmaterial	48

Inhaltsverzeichnis

4.1.2 β -BLOCKER-THERAPIE.....	48
4.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	49
4.2.1 HERZINSUFFIZIENZ UND BIOMARKER	49
4.2.1.1 Anti-cTnI.....	49
4.2.1.2 cTnI	51
4.2.1.3 NT-proBNP	53
4.2.1.4 Korrelationen zwischen den Biomarkern	53
4.2.2 β -BLOCKER-THERAPIE.....	53
4.2.2.1 Anti-cTnI.....	54
4.2.2.1.1 Anti-cTnI Positivität.....	54
4.2.2.2 cTnI	54
4.2.2.2.1 cTnI Positivität	55
4.2.2.3 NT-proBNP	55
4.2.2.4 Klinische Parameter	56
4.2.2.5 Titrationserfolg.....	57
<u>5 ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>60</u>
<u>6 LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>61</u>
<u>7 ANHANG</u>	<u>71</u>
7.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	71
7.2 TABELLENVERZEICHNIS	74
7.3 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	75
7.4 PUBLIKATIONEN.....	76
7.5 LEBENS LAUF	77
7.6 DANKSAGUNG.....	78
7.7 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	79

1 Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der am weitesten verbreiteten internistischen Erkrankungen in den westlichen Industrienationen (1). Eine frühe Diagnose ist für den weiteren Verlauf der Erkrankung von entscheidender Bedeutung. Die Identifikation der Patienten und die Prognosebeurteilung gestalten sich jedoch häufig schwierig. Für die natriuretischen Peptide ist in der Diagnostik (1-3) ein entsprechender Nutzen belegt, darüber hinaus haben sie in der Risikostratifizierung (4-6) einen wichtigen Stellenwert. Neben den natriuretischen Peptiden werden auch andere Biomarker, wie zum Beispiel (z.B.) die kardialen Troponine (cTn) (7-10), zur Risikostratifizierung eingesetzt. Dennoch sind die Diagnose und Prognose der Herzinsuffizienz schwierig und es werden neue laborchemische Testsysteme gesucht.

Im Folgenden werden nach dem allgemeinen Teil über die Herzinsuffizienz und die dazugehörige Therapie die Biomarker kardiales Troponin I (cTnI), Autoantikörper gegen kardiales Troponin I (Anti-cTnI) sowie aminoterminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) detailliert beschrieben.

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Epidemiologie

In ganz Europa sind schätzungsweise 15 Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz erkrankt und die Prävalenz ist weiter ansteigend (11). Die Inzidenz liegt bei der Gesamtbevölkerung bei 0,1 - 0,2 % pro Jahr (12, 13). Sie verdoppelt sich mit jeder Lebensdekade und wird bei den über 85-Jährigen mit 2 - 3 % angegeben (13). Die Überlebenszeit kann mithilfe einer optimalen Therapie verlängert werden, dennoch ist die Prognose sehr schlecht (14). Sie ist mit der von malignen Neoplasien vergleichbar (15). Die Herzinsuffizienz ist die häufigste Ursache kardiovaskulärer Mortalität und auch Morbidität, über die Hälfte der Patienten stirbt 4 Jahre nach der Diagnosestellung. Dadurch stellt die Herzinsuffizienz eine medizinische und ökonomische Herausforderung für das Gesundheitssystem dar (16).

1.1.2 Diagnostik

Die Diagnose der Herzinsuffizienz basiert auf einer Kombination aus klinischen Symptomen und charakteristischen Befunden. Für die klinische Diagnose gelten laut der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (17) die Framingham-Kriterien, siehe Tabelle (Tab.) 1. Es

Einleitung

müssen mindestens 2 Kriterien der 1. Ordnung oder 1 Kriterium der 1. Ordnung und 2 Kriterien der 2. Ordnung existent sein, um die Diagnose Herzinsuffizienz zu stellen (18).

Tab. 1: Framingham-Kriterien für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz (18)

Kriterien der 1. Ordnung	Kriterien der 2. Ordnung
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe/Orthopnoe	Unterschenkelödeme
Halsvenenstauung	Nächtlicher Husten
Pulmonale Rasselgeräusche	Belastungsdyspnoe
Kardiomegalie	Hepatomegalie
Akutes Lungenödem	Pleuraergüsse
Gewichtsabnahme > 4,5 kg in 5 Tagen unter Herzinsuffizienztherapie	Vitalkapazität vermindert auf weniger als 1/3 des Maximums
Erhöhter zentraler Venendruck (>16 cm H ₂ O)	Tachykardie (Herzfrequenz (HF) ≥ 120/min)
Zirkulationszeit ≥ 25 s	
Hepatojugulärer Reflux	
3. Herzton	

Neben der klinischen Diagnose muss eine objektive Darstellung der kardialen Dysfunktion in Ruhe möglich sein, hierzu zählen die Untersuchungen aus der Tab. 2.

Tab. 2: Routinemäßige Untersuchungen zur Diagnostik und Klärung der Ätiologie einer chronischen Herzinsuffizienz (11, 17)

Untersuchungen	Diagnose möglich bei:
Echokardiographie	Darstellung der kardialen Dysfunktion <ul style="list-style-type: none"> • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 40 - 50 % • Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD), linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD), und linksatrialer Durchmesser (LAD) vergrößert • Linksventrikuläre Wandhypertrophie • Klappenvitien
Röntgen-Thorax	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonale Stauung • Kardiomegalie
Elektrokardiogramm (EKG)	abnormal/arrhythmisch
NT-proBNP-Spiegel	> 1800 pg/ml
BNP-Spiegel	> 400 pg/ml

1.1.3 Pathophysiologie und Ätiologie

Pathophysiologisch handelt es sich bei der Herzinsuffizienz um einen Zustand, in welchem das Herz nicht mehr in der Lage ist, ausreichend Blut und somit Sauerstoff in die Peripherie zu pumpen, um die Versorgung der Gewebe zu gewährleisten (17).

Es ist teilweise schwierig, die primäre Ätiologie der Herzinsuffizienz bei multimorbiden Patienten zu bestimmen. Zahlreiche Studien zeigen jedoch, dass die koronare Herzkrankheit (KHK) die häufigste Ursache ist (13, 19). Zu weiteren häufigen Ursachen zählen der arterielle Hypertonus und die dilatative Kardiomyopathie (DCM) (20).

1.1.4 Einteilung

Eine Herzinsuffizienz kann nach der Art der Hauptschädigung als systolisch oder diastolisch beschrieben werden (21). Bei circa 60 % der herzinsuffizienten Patienten steht eine systolische Störung mit einer Beeinträchtigung der Pumpfunktion mit verringerter Auswurfleistung im Vordergrund (22). Eine überwiegend diastolische Störung kann bei ungefähr 40 % der Patienten diagnostiziert werden, sie definiert den Zustand, in dem unter anderem die aktive Relaxation und/ oder passive Dehnbarkeit des Myokards gestört sind (23). Weiterhin kann eine Herzinsuffizienz nach dem zeitlichen Verlauf, der vornehmlich betroffenen Kammer, der Zirkulation des Herzzeitvolumens und dem Blutfluss differenziert werden. Diese Unterscheidungen sind vor allem zu Beginn der Krankheit von Relevanz, während bei der chronischen Herzinsuffizienz die einzelnen Formen meistens nicht mehr voneinander abgrenzbar sind (24).

1.1.5 Klassifikation

Die Herzinsuffizienz wird nach der Klassifikation der American Heart Association (AHA) in 4 Stadien untergliedert. Diese Klassifikation orientiert sich hauptsächlich an der Entstehung und der Progredienz der Erkrankung (Tab. 3) (20). Eine weitere Klassifizierung ist nach der New York Heart Association (NYHA) entsprechend der Leistungsfähigkeit möglich, es erfolgt eine Einteilung in 4 Stadien (Tab. 4) (17).

Tab. 3: Stadien der Herzinsuffizienz der American Heart Association (AHA) (20)

Stadien der Herzinsuffizienz der American Heart Association (AHA)	
A	Patienten ohne Symptome einer Herzinsuffizienz und ohne Zeichen einer strukturellen Herzschiidigung, aber mit Risikofaktoren fiiur eine Herzinsuffizienz: arterieller Hypertonus, KHK, und andere (u. a.)
B	Keine Symptome der Herzinsuffizienz, aber Zeichen einer strukturellen Herzschiidigung: Zustand nach (Z. n.) Myokardinfarkt (MI), EF \leq 55 %, Mitral-/Aortenklappeninsuffizienz \geq Grad 2 u.a.
C	Strukturelle Herzschiiden in Verbindung mit Symptomen einer Herzinsuffizienz
D	Terminale Herzinsuffizienz

Tab. 4: Stadien der Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)

Stadien der Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)	
I	Herzerkrankung ohne kiiorperliche Limitation; alltiiagliche kiiorperliche Belastung verursacht keine inadiiquate Erschiidpfung, Rhythmusstiiörungen, Luftnot oder Angina pectoris
II	Herzerkrankung mit leichter Einschriiankung der kiiorperlichen Leistungsfiihigkeit; keine Beschwerden in Ruhe; alltiiagliche kiiorperliche Belastung verursacht Erschiidpfung, Rhythmusstiiörungen, Luftnot oder Angina pectoris
III	Herzerkrankung mit hiihergradiger Einschriiankung der kiiorperlichen Leistungsfiihigkeit bei gewohnter Tiitigkeit; keine Beschwerden in Ruhe; geringe kiiorperliche Belastung verursacht Erschiidpfung, Rhythmusstiiörungen, Luftnot oder Angina pectoris
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen kiiorperlichen Aktivitiiaten und in Ruhe; Bettl iiagerigkeit

1.1.6 Therapie

Zur Behandlung der Herzinsuffizienz sollten zuniichst die kausalen Therapieoptionen zur Beseitigung der zugrunde liegenden Erkrankung ausgeschiiopft werden. Dafiiur kiinnen operative, katheterinterventionelle oder medikamentiiuse Maiinahmen genutzt werden (17).

Bei der symptomatischen Therapie stehen neben den medikamentiiosen auch die nichtmedikamentiiosen Therapieoptionen zur Verfiiugung (11). Hierzu ziihlen unter anderem: die Reduktion der kardiovaskuliiaren Risikofaktoren, die Gewichtsnormalisierung, die Beschriiankung der Natriumzufuhr und die Limitierung der Fliiissigkeitszufuhr (1) sowie moderates kiiorperliches Training bei kompensierter Herzinsuffizienz bzw. Schonung und Bettruhe in den Phasen der Dekompensation (25).

Einleitung

Zur medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz wurden 2008 von der European Society of Cardiology (ESC) entsprechende Leitlinien publiziert (11). Diese Leitlinien basieren auf den zahlreichen kontrollierten doppelblinden Studien, die während der letzten 30 Jahre zur Therapie der Herzinsuffizienz durchgeführt wurden.

Die medikamentöse Therapie der ersten Wahl beinhaltet einen Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer). In mehreren kontrollierten Studien (SOLVD Treatment and Prevention Trials (26), CONSENSUS I (27) und II (28)) konnte nachgewiesen werden, dass ACE-Hemmer die Letalität signifikant reduzieren, die Hospitalisationsrate aufgrund einer progredienten Herzinsuffizienz vermindern und bei Patienten mit Herzinsuffizienz in den NYHA-Stadien II - IV die Symptomatik und Belastungstoleranz verbessern.

Zusätzlich zu der Standardtherapie mit den ACE-Hemmern sind bei Patienten mit Flüssigkeitsretention Diuretika indiziert (11). Entsprechende evidenzbasierte Empfehlungen für den Einsatz von Schleifendiuretika fehlen jedoch noch (29). Für Spironolacton konnte in der RALES-Studie eine Prognoseverbesserung bei einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III - IV aufgezeigt werden (30). Neben den ACE-Hemmern und gegebenenfalls Diuretika sind Betarezeptorblocker (β -Blocker) indiziert. In randomisierten Studien (MERIT-HF (31), CIBIS II (32), COPERNICUS (33)) wurde an Patienten mit einer Herzinsuffizienz durch die β -Blocker Metoprololsuccinat, Bisoprolol und Carvedilol eine Senkung der Gesamtsterblichkeit, der kardiovaskulären Sterblichkeit, der Inzidenz des plötzlichen Herztodes und der Todesfälle aufgrund einer Progression der Herzinsuffizienz nachgewiesen. Zur Optimierung der Therapie mit β -Blockern sollten diese initial sehr niedrig dosiert werden und im Verlauf höchstmöglich titriert werden (17).

Ein Angiotensinrezeptorblocker (AT1-Blocker) wird bei Fortbestehen der Symptome nach Optimierung der ACE-Hemmer und der β -Blocker-Therapie empfohlen (34).

1.1.6.1 β -Blocker in der Therapie der Herzinsuffizienz

Die Wirkung von β -Blockern in der Herzinsuffizienztherapie wird schon seit 1975 beschrieben (35), dennoch galten sie lange Zeit als kontraindiziert. Sie gehören erst seit einigen Jahren zur Standardtherapie und werden immer noch zaghaft eingesetzt.

Betarezeptoren (β -Rezeptoren) finden sich an vielen Organen, es werden 2 Typen unterschieden: Die β -1-Rezeptoren sind vor allem an dem Herzen und den Nieren zu finden, die β -2-Rezeptoren hingegen sind überwiegend an der glatter Muskulatur von Gefäßen und den Bronchien vertreten. Eine Stimulierung der β -1-Rezeptoren am Herzen führt zu einer positiv chrono-, dromo- und inotropen Wirkung (36).

Einleitung

Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems ist bei der kardialen Dekompensation unerlässlich, um die Pumpfunktion des Herzens aufrechtzuerhalten. Jedoch führt eine dauerhafte adrenerge Stimulation zu schädlichen Effekten am Herzen, hierzu zählen unter anderem: die kardiale Hypertrophie, der erhöhte Sauerstoffverbrauch und die Arrhythmien. Weiterhin kommt es durch die ständige adrenerge Aktivierung zu einer Abnahme der Rezeptorfunktion sowie zu einer Rezeptor-Down-Regulation (37).

Die β -Blocker führen zu einer Reduzierung dieser adrenergen Aktivierung des Herzens. Durch die Senkung der Herzfrequenz werden der Energie- und der Sauerstoffverbrauch des Myokards vermindert (38) und die Diastolendauer verlängert (39). Mit einer verlängerten Diastole kann eine verbesserte Koronarperfusion erreicht werden (40). Die Frequenzsenkung verringert auch das Auftreten von Arrhythmien (41).

Derzeit werden in Deutschland folgende β -Blocker für die Herzinsuffizienztherapie empfohlen: der nicht selektive β -Blocker Carvedilol und die β -1-selektiven Blocker Bisoprolol und Metoprololsuccinat, sowie bei älteren Patienten Nebivolol (17).

Wie schon unter 1.1.6 erwähnt, konnte in verschiedenen großen randomisierten Placebo kontrollierten Multicenterstudien für diese β -Blocker verdeutlicht werden, dass sie zu einer Verzögerung der Progredienz der Herzinsuffizienz sowie zu einer Senkung der Gesamtsterblichkeit, der kardiovaskulären Sterblichkeit und der Inzidenz des plötzlichen Herztodes führen. Die Studien belegen, dass eine Langzeitbehandlung mit β -Blockern zu einer Verminderung der Symptome der Herzinsuffizienz sowie zu einer Verbesserung der Belastbarkeit und der subjektiven Befindlichkeit der Patienten führen (31-33, 42, 43).

Die β -Blocker sind bei allen Patienten mit einer stabilen Herzinsuffizienz ab NYHA-Stadium II zusätzlich zur Standardtherapie indiziert, bei Patienten mit Hypertonie oder Z. n. Myokardinfarkt können die β -Blocker Stadien unabhängig eingesetzt werden (17).

Zu Beginn der Therapie kann die Auswurffraktion abnehmen und die Herzinsuffizienz kann sich verschlechtern (31). Die Patienten fühlen sich oft schlapp und erschöpft (20), sodass eine ausführliche Aufklärung ein sehr wichtiger Bestandteil einer erfolgreichen Therapie ist. Eine Besserung der Symptomatik tritt erst mit einer Verzögerung von einigen Monaten ein (44). So muss initial mit sehr niedrigen Dosierungen begonnen werden und diese müssen dann unter engmaschigen Kontrollen im 2- bis 4- Wochen Takt verdoppelt werden, bis die angestrebte Zieldosis erreicht ist (11). Während der Dosissteigerungen müssen regelmäßig die Herzinsuffizienzzeichen sowie der Blutdruck und die Herzfrequenz untersucht werden. Laut der ESC Leitlinien zählen zu den typischen Nebenwirkungen, die eine Dosisreduktion erforderlich machen können, die Verstärkung der Herzinsuffizienzzeichen, die Bradykardie

(< 50/min) sowie die symptomatische Hypotonie mit Schwindel. Treten Nebenwirkungen auf, sollte alternativ auch immer eine Veränderung der Begleitmedikation in Betracht gezogen werden. Beispielsweise kann bei einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz die Diuretikadosis zeitweise erhöht werden (11).

Kontraindikationen für eine β -Blocker-Gabe sind ein Atrioventrikular-(AV)-Block II. oder III. Grades, ein Sinusknotensyndrom (ohne Schrittmacher), eine Sinusbradykardie (< 50/min) sowie ein allergisches Asthma (11). Bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) ist eine β -Blocker-Therapie nicht kontraindiziert, jedoch sollten die β -1-selektiven Blocker bei COPD mit reversibler Obstruktion bevorzugt werden (45).

Das Durchschnittsalter der Patienten lag in vielen Studien meist unter 65 Jahren (31-33, 43, 46), jedoch ist die Mehrzahl der herzinsuffizienten Patienten älter als 72 Jahre (47). In den beiden großen Studien CIBIS III und SENIORS konnte veranschaulicht werden, dass ein älteres Patientenkollektiv (> 65 bzw. > 70 Jahre) ebenso von einer β -Blocker-Therapie profitiert (48, 49).

1.2 Biomarker

1.2.1 Kardiales Troponin I

Kardiale Troponine gelten als Standard in der Diagnosestellung des akuten Koronarsyndroms (ACS) bei Verdacht auf einen Nicht-ST-Streckenhebungs-Infarkt (NSTEMI) (50). Sie sind die Marker mit der höchsten Sensitivität und Spezifität für eine myokardiale Schädigung (51, 52). Bei einem intakten Myokard sind cTn im Serum mit konservativen Tests nicht nachweisbar, doch schon bei kleinen Läsionen finden sich erhöhte Werte (7). Das cTnI kann 3 bis 4 Stunden nach dem Einsetzen des Brustschmerzes gemessen werden (50). Nach der Freisetzung aus dem Herzmuskel wird es durch endogene Proteasen gespalten, wobei die Aminosäuren 30 bis 110 das stabilste Fragment darstellen. Gängige cTnI-Immunoassays basieren auf den Antikörpern, die diese Fragmente erkennen.

Seit einiger Zeit ist bekannt, dass erhöhte cTn-Level auch unabhängig von einer Myokardischämie im Blut nachweisbar sein können (53). Diese Beobachtung führte zu der Sichtweise, dass die cTn neben der Identifikation des Myokardinfarkts auch als allgemeine Indikatoren für eine myokardiale Schädigung dienen könnten (54). Bei der Untersuchung von Kollektiven mit einer Herzinsuffizienz konnte für die cTn eine hohe prognostische Relevanz nachgewiesen werden (7, 55-57). Detektierbare cTn-Werte sind mit einer schlechten Prognose der akuten dekompensierten (8, 9, 58-60) und der chronischen (7, 10, 56, 61, 62)

Herzinsuffizienz assoziiert. Latini et al. konnten belegen, dass bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz aus der ValHeFT Studie selbst minimal erhöhte Troponinlevel ($\leq 0,001$ ng/ml) mit einer schlechten Prognose verbunden sind (10). cTn sind sehr herzspezifisch. Erhöhte Werte könnten bei der Herzinsuffizienz der Ausdruck einer voranschreitenden, irreversiblen oder reversiblen myokardialen Schädigung sein (63).

1.2.2 Autoantikörper gegen kardiales Troponin I

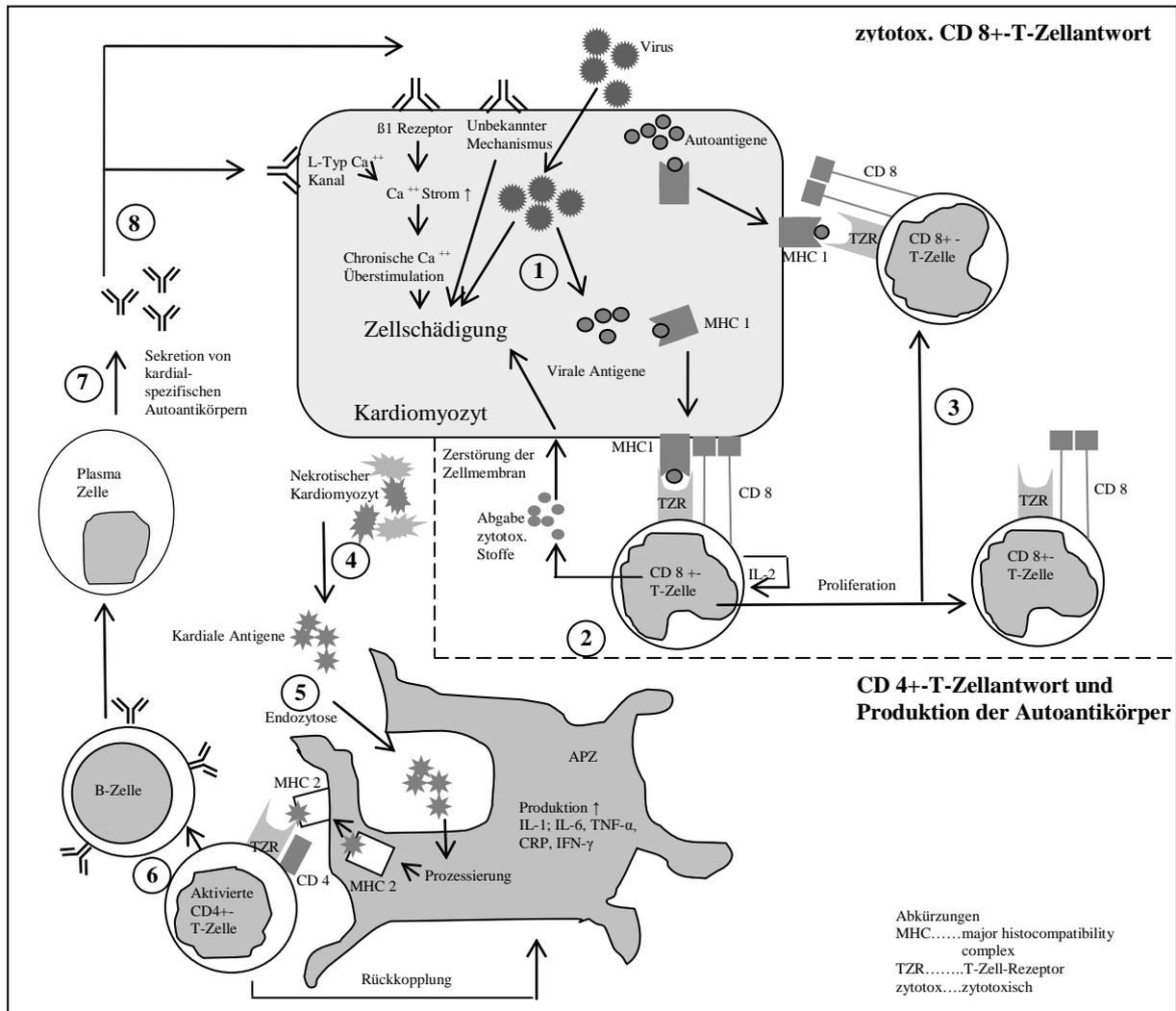
Trotz der weitverbreiteten Nutzung des cTnI weiß man bisher nur wenig über die Autoimmunantwort auf cTnI. Klinische und experimentelle Studien vermitteln Hinweise auf das Vorliegen von komplexen Autoimmunphänomenen gegen cTnI bei geschädigtem Myokard. Die genauen Mechanismen für das Auftreten der Anti-cTnI sind bisher jedoch noch nicht bekannt (64). Die entsprechenden Studien deuten darauf hin, dass die Autoimmunantwort durch jegliche Abgabe von cTnI in die Zirkulation ausgelöst werden kann, sei es durch einen Myokardinfarkt, Entzündungen des Herzens, extreme physische Beanspruchung oder durch kardiotoxische Medikamente (65).

Erste Hinweise über Anti-cTnI lieferten tierexperimentelle Studien mit "Programmed death receptor 1" (PD-1) defizienten Mäusen (66). PD-1 ist ein Oberflächenantigen mit wichtiger Funktion in der Autoimmunregulation peripherer T-Lymphozyten (67). Nishimura et al. haben nachgewiesen, dass PD-1 defiziente Mäuse des gezüchteten BALB/c-Mäusestammes eine schwere, autoimmun-vermittelte DCM entwickeln. Dieser DCM liegt eine Auto-Antikörper Entwicklung gegen ein herzspezifisches 30-Kilodalton Protein zugrunde (66). Okazaki et al. (68) identifizierten dieses Protein als Anti-cTnI und berichteten, dass die Anti-cTnI durch die Stimulation des Kalziumeinstromes zu einer DCM sowie zu einer kardialen Dysfunktion führen. Schematisch veranschaulicht die Abbildung (Abb.) 1 die potentiellen autoimmunen Mechanismen, welche bei der Pathogenese der DCM eine Rolle spielen können. (1) Eine virale Infektion führt zu einer Zellschädigung und einer viralen Antigenpräsentation. (2) Auf die virale Antigenpräsentation folgen eine CD8+-T-Zellen Antwort und eine klonale Expansion der CD 8+-zytotoxischen T-Zellen. (3) Es entsteht ein molekularer Mimikry, hierbei handelt es sich um einen Antigen spezifischen Mechanismus infektionsbedingter Autoimmunität. Aufgrund der starken Ähnlichkeit der Aminosäure-Sequenz der viralen antigenen Peptide mit den Autoantigenen, erkennen und zerstören die zuvor gebildeten CD 8+-zytotoxischen T-Zellen nun die Zellen, welche das Autoantigen präsentieren. (4) Bei der folgenden Apoptose/Nekrose der Kardiomyozyten werden kardiale Antigene freigegeben; (5) diese werden über Endozytose in Antigenpräsentierende Zellen (APZ) aufgenommen und CD4+-T-Zellen präsentiert. (6) Die CD4+-T-Zellen aktivieren B-

Einleitung

Zellen, (7) welche kardial-spezifische Autoantikörper bilden. (8) Die kardial-spezifischen Autoantikörper führen zu einer Unterbrechung der zellulären Homöostase (69).

Abb. 1: Autoimmune Mechanismen, die potentiell wirksam sind in der Pathogenese der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie; modifiziert nach Lappé et al. 2008 (69)



Göser et al. induzierten bei Mäusen eine Autoimmunantwort gegen murines cTnI, die zu einer schweren Entzündung und Fibrose des Myokards führte. Weiterhin gaben ihre Studien Hinweise darauf, dass die Mäuse mit einer Immunisierung gegen murines cTnI im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant größeres Infarktareal, sowie eine verstärkte Fibrose und Entzündung aufwiesen. Sie resümierten, dass eine erhöhte Konzentration der Anti-cTnI einen zusätzlichen Risikofaktor bei der Entstehung der Herzinsuffizienz darstellt sowie den Verlauf einer akuten kardialen Schädigung verschlimmert (70).

Sind die Anti-cTnI bei einem ACS vorhanden, so kann es mit diagnostischen Immunoassays zu einer Interferenz kommen und es zeigt sich ein falsch negativer Assay. Die Autoantikörperbildung scheint vor allem gegen das stabile Fragment der Aminosäuren 30 bis

110 gerichtet zu sein, genau genommen gegen das Fragment, auf dem die Erkennung der gängigen cTnI-Immunoassays basiert (71). Erstmals beobachteten Bohner et al. 1996 dieses Phänomen (72). Sie beschrieben das Auftreten eines Immunglobulin (Ig) G Autoantikörpers mit hoher Affinität für cTnI. Eriksson et al. identifizierten die Anti-cTnI ebenfalls bei Patienten mit ACS als negative Interferenz-Faktoren bei cTnI-Immunoassays (73). Dieses Phänomen ist vor allem bei niedrigen cTnI-Konzentrationen von Relevanz, bei höheren Konzentrationen haben die Anti-cTnI-Titer eine eher untergeordnete Bedeutung (74).

Bei allgemeinen, nicht genauer definierten Patientenkollektiven wird das Vorhandensein von Anti-cTnI mit etwa 3 - 12,7 % angegeben (65, 73, 75, 76). Bei Patienten mit ACS beobachteten Pettersson et al. eine erhöhte Prävalenz von 13 - 20 %. Sie beschrieben weiterhin, dass Patienten mit erhöhten Anti-cTnI-Werten mehr cTnI während eines Myokardinfarkts in die Zirkulation abgeben und dadurch auch für größere Infarktareale prädisponiert sind (65). Eine andere Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass erhöhte Anti-cTnI-Werte mit einem schlechteren Verlauf nach einem Myokardinfarkt assoziiert sind (77). Das kontinuierliche Vorkommen von Anti-cTnI wird mit einer erhöhten cTnI-Ausschüttung in Verbindung gebracht (65). Miittinen et al. evaluierten die Bedeutung von cTnI und Anti-cTnI in der Prognose bei der DCM (78). Die Autoren wiesen nach, dass erhöhte cTnI-Werte mit einem schlechteren klinischen Verlauf assoziiert sind. Für die Anti-cTnI konnten sie nur einen geringen Nutzen im Rahmen der klinischen Beurteilung bei diesen Patienten nachweisen. Shmilovich et al. (79) verdeutlichten, dass die Anti-cTnI bei einer Herzinsuffizienz erhöht sind. Die Ergebnisse der Untersuchungen Okazaki et al. (68), dass die Anti-cTnI sich an Herzmuskelzellen binden oder Kalziumkanäle beeinflussen, konnten sie aber nicht bestätigen.

1.2.3 NT-proBNP

Das NT-proBNP gehört gemeinsam mit dem B-Typ natriuretischen Peptid (Brain natriuretic peptide, BNP), dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP) sowie dem C-Typ natriuretischen Peptid (CNP) zu den natriuretischen Peptiden, einer Gruppe der endogenen Hormone (80). BNP wurde ursprünglich aus dem Hirngewebe isoliert und wenige Jahre später konnte der linke Ventrikel als Hauptbildungsort identifiziert werden. Da die Peptide, mit Ausnahme des CNP, fast ausschließlich im Herzen gebildet werden, sind sie sehr spezifische Marker für kardiale Erkrankungen. Bei Dehnung werden sie von den Kardiomyozyten aufgrund der erhöhten ventrikulären Spannung gebildet und im Herzen sezerniert. Die Synthese von NT-proBNP und BNP erfolgt über das Vorläufermolekül proBNP. ProBNP wird zu gleichen Teilen in das biologisch aktive BNP und das inaktive NT-proBNP gespalten. Im Gegensatz zu

Einleitung

dem BNP besitzt das NT-proBNP eine längere Halbwertszeit und kann als intakter Biomarker im Blut nachgewiesen werden, während das BNP schnell metabolisiert wird (81).

Bei der Interpretation der natriuretischen Peptide müssen die physiologischen Konditionen und der allgemeine Krankheitszustand des Patienten mit berücksichtigt werden. So finden sich erhöhte Werte der natriuretischen Peptide bei einer Niereninsuffizienz (82), pulmonaler Hypertension (83), höherem Alter sowie niedrigem Körpermassen-Index (84).

Den größten klinischen Stellenwert hat die Bestimmung der natriuretischen Peptide bei Patienten zur Differenzierung zwischen der kardialen und der pulmonalen Dyspnoe, hier liegt der besondere Nutzen im hohen negativen prädiktiven Wert. Für das NT-proBNP konnte diese Bedeutung in der PRIDE-Studie (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Departement) deutlich demonstriert werden (85). Die Korrelation mit den NYHA-Stadien (86) sowie dem Schweregrad der diastolischen Dysfunktion wurde für die natriuretischen Peptide bereits bestätigt (87). Die natriuretischen Peptide haben sich als ein wichtiges Hilfsmittel bei der Einschätzung der Prognose sowie der Risikostratifizierung bei kardiovaskulären Erkrankungen erwiesen (88, 89). Eine Metaanalyse zeigte, dass das BNP bei Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz einen besseren Indikator für den klinischen Schweregrad der linksventrikulären Dysfunktion als die Standardchokardiographie darstellt (90). Aufgrund der wichtigen klinischen Bedeutung sind die natriuretischen Peptide seit 2001 in den ESC Leitlinien zur Diagnose der Herzinsuffizienz enthalten (11).

1.3 Zielsetzung

Für den Verlauf der Herzinsuffizienz ist eine frühe Diagnose von entscheidender Relevanz. Die Identifikation der Patienten gestaltet sich aufgrund der zum Teil unspezifischen Klinik jedoch mitunter schwierig. Für die frühe Diagnose wird nach einfachen Hilfsmitteln gesucht, dabei können die Biomarker eine entscheidende Rolle spielen. Aus tierexperimentellen und klinischen Studien gibt es Hinweise auf das Vorliegen der Anti-cTnI bei einer Herzinsuffizienz. Zur Evaluation der Bedeutung der Anti-cTnI bei einer Herzinsuffizienz führten wir den Nachweis bei herzinsuffizienten Patienten im Vergleich zu einer gesunden Population durch. Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen der Schwere der Herzinsuffizienz und der Höhe der Anti-cTnI.

In diesem Kontext wurden ebenfalls die Biomarker NT-proBNP und cTnI gemessen. Das NT-proBNP ist bereits fest in den ESC Leitlinien zur Diagnose der Herzinsuffizienz etabliert. cTnI gewinnt neben der Identifikation des Myokardinfarkts auch als allgemeiner Indikator einer myokardialen Schädigung immer mehr an Bedeutung. Beide Marker spielen auch in der Risikostratifizierung der Herzinsuffizienz eine wichtige Rolle.

Um die Zusammenhänge der einzelnen Marker untereinander darzustellen, wurden entsprechende Korrelationsberechnungen durchgeführt. Zur genaueren Interpretation der Ergebnisse untersuchten wir die Unterschiede zwischen den Anti-cTnI-positiven und negativen (Anti-cTnI+/-) sowie den cTnI-positiven und negativen (cTnI+/-) Patienten.

Bei der Herzinsuffizienz zählen die β -Blocker zu den Medikamenten der ersten Wahl. Trotz der langjährigen Erfahrung gilt die Therapieüberwachung besonders bei älteren Patienten immer noch als kompliziert. Bisher belegen entsprechende Studien, dass vor allem die natriuretischen Peptide bei der Therapieüberwachung sehr viel versprechend sind. Wir haben untersucht, ob auch die Veränderung der Anti-cTnI während der Titration einen möglichen Erfolg oder Misserfolg der Therapie anzeigen kann. Im Vergleich zu den Anti-cTnI wurden NT-proBNP und cTnI gemessen.

Neben den Biomarkern beobachteten wir auch, ob es zu signifikanten Veränderungen der klinischen Parameter im Verlauf der Titration kam.

Des Weiteren evaluierten wir den Titrationserfolg. Ein Patient galt dann als erfolgreich titriert, wenn er planmäßig die maximale Dosisstufe des β -Blockers erreichen konnte. Die Gruppe der erfolgreich titrierten Patienten wurde mit den nicht erfolgreich titrierten Patienten auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

2 Studienpopulation, Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die folgende Analyse haben wir bei einer Subpopulation im Rahmen der CIBIS-ELD Studie (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly) durchgeführt. Die CIBIS-ELD-Studie ist eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, multizentrische, zweiarmige Phase III Parallelgruppenstudie. Das übergeordnete Ziel der Studie ist der Vergleich der Verträglichkeit der beiden Präparate Bisoprolol und Carvedilol bei einer chronischen Herzinsuffizienz. Über 65-jährige Patienten wurden auf ihre individuell maximal verträgliche β -Blocker-Dosis bei gleichzeitiger Beibehaltung der Standardtherapie eingestellt.

Bei der Subpopulation erfolgten eine Analyse der Anti-cTnI in Relation zu den verschiedenen Stadien der Herzinsuffizienz sowie eine Analyse der Veränderungen der Anti-cTnI-Konzentrationen vor und nach der β -Blocker-Titration. Weiterhin wurde die Korrelation zu NT-proBNP und cTnI analysiert.

2.2 Studienkollektiv

2.2.1 Patientenkollektiv der CIBIS-ELD Studie

Für die Analyse der vorliegenden Arbeit untersuchten wir 138 Patienten aus dem Kollektiv der CIBIS-ELD-Studie. Diese Patienten wurden zwischen April 2005 und April 2008 im Studienzentrum Berlin Charité Campus Virchow-Klinikum in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in den meisten Fällen über eine systematische Elektronische-Datenverarbeitungs-Suche unter entsprechender Berücksichtigung der Datenschutzbestimmungen bei niedergelassenen Internisten und Kardiologen. Diejenigen Patienten, die für eine Studienteilnahme geeignet waren, wurden von ihrem behandelnden Arzt informiert und meldeten sich in der Studienambulanz. Einige stationäre Patienten rekrutierten wir aus der Kardiologie der Virchow-Klinikums.

Für die Studienteilnahme galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Tab. 5: Einschlusskriterien für die Studienteilnahme

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 65 Jahre • Chronische Herzinsuffizienz mit NYHA II - IV oder Ejektionsfraktion (EF) \leq 45 % (dokumentiert durch Echokardiographie, Lävokardiographie oder Magnetresonanztomographie) • Chronische Herzinsuffizienz war in den letzten 2 Wochen stabil • Schriftliche Patienteneinwilligung für die Durchführung der Baseline-Untersuchung liegt vor • Bei einer vorgesehenen Aufnahme des Patienten in die doppelblinde Behandlungsphase zusätzlich: schriftliche Patienteneinwilligung für die weitere Teilnahme an der Studie liegt vor

Tab. 6: Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme

Ausschlusskriterien
<p>Kardial</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute oder dekompensierte Herzinsuffizienz • Kardiogener Schock • Obstruktive oder restriktive Kardiomyopathie • Entzündliche Herzerkrankung zu Studienbeginn • Zustand nach Herztransplantation oder bereits geplante Herztransplantation • Nicht korrigierte kongenitale Herzerkrankung • Bradykardie mit $<$ 55/min vor Behandlungsbeginn • AV-Block II. oder III. Grades (ohne Schrittmacher) • Bekanntes Sinusknotensyndrom • Sinuartrialer Block II. oder III. Grades (ohne Schrittmacher)
<p>Pulmonal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute Lungenembolie • Schwere Lungenfunktionsstörung, schweres Asthma bronchiale oder bekannte Neigung zu Bronchiospasmen
<p>Kreislauf</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unkontrollierte Hypertonie • Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen oder Raynaud-Syndrom • Hypotonie (systolisch $<$ 90 mmHg) • Bekannte Neigung zu orthostatischer Dysregulation

Fortsetzung: Ausschlusskriterien

Endokrinologie

- Unkontrollierter Hyper- oder Hypothyreoidismus
- Verdacht oder bereits bekanntes Phäochromozytom

Metabolismus

- Bekannter Alkohol- und Drogenabusus
- Bekannte signifikante Erkrankungen oder klinisch signifikant veränderte Laborparameter, die nach Meinung des Arztes die Prognose des Patienten bei Teilnahme an der Studie ungünstig beeinflussen würden
- Strenges Fasten
- Klinisch manifeste Azidose
- Klinisch relevante Leberfunktionsstörung
- Laufende Desensibilisierungstherapie

Medikamentös

- Änderung der Herzinsuffizienztherapie innerhalb der letzten 2 Wochen
- Einnahme eines β -Blockers für mehr als 14 Tage innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneinschluss in einer Dosis, die mehr als ein 1/4 der nach der internationalen Fachinformation des jeweiligen β -Blockers empfohlenen Tageshöchst-dosis beträgt
- Innerhalb der letzten 3 Monate bestehende Einnahme von oder aktueller Bedarf an einer der nicht erlaubten Begleitmedikation:
 - Andere systemisch verabreichte β -Blocker
 - Inotrope Substanzen außer Digitalis
 - Ergotaminderivate
 - Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und Antiarrhythmika außer Amiodaron
 - Clonidin
 - Rifampicin
 - MAO-B-Hemmer
 - Alpha-1-Antagonisten oder Alpha-2-Agonisten

2.2.2 Kontrollkollektiv

Um eine entsprechende Vergleichsgruppe zu generieren, wurden die Anti-cTnI bei gesunden Probanden aus unserer Biomaterialdatenbank im Rahmen der BIC-1 (Biomarkers in Cardiology-1) Studie bestimmt. Die Rekrutierung erfolgte über das Charité-Intranet, das allen Mitarbeitern zugänglich ist. Der Einschluss in die Studie fand zwischen Juni und Oktober 2007 statt. Mit einem Fragebogen wurden die Vor- und Begleiterkrankungen sowie Medikamenteneinnahmen erfasst. 300 Probanden wurden ausgewählt, 150 zwischen 18 und 40 Jahre sowie 150 über 40 Jahren, jeweils die Hälfte waren Frauen.

Die Einschlusskriterien waren die Volljährigkeit sowie die Tätigkeit an der Charité. Folgende Ausschlusskriterien galten:

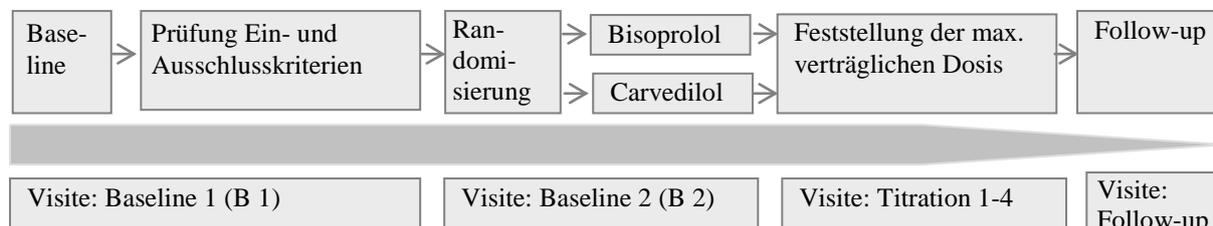
Tab. 7: Ausschlusskriterien für das Kontrollkollektiv

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• KHK• Myokardinfarkt• Herzinsuffizienz• Andere Herzerkrankungen• Nierenerkrankungen• Stoffwechselerkrankungen• Kein vollwertiger Arbeitsvertrag (z.B. Studenten, Praktikanten, Auszubildende)• Abhängigkeitsverhältnis zum Studienleiter

2.3 Studienparameter und -ablauf

2.3.1 Schematischer Ablauf des Studienverlaufs

Abb. 2: Studienverlauf



2.3.2 Einschluss der Patienten

Nach der schriftlichen Einverständniserklärung fand die Einschlussuntersuchung B 1 statt.

Folgende Parameter wurden zur B 1-Untersuchung erhoben:

- Klinische Basisdaten (strukturierte Anamnese, Alter, Größe, Gewicht, NYHA-Klasse, strukturierter körperlicher Untersuchungsbefund, Herzfrequenz über 1 Minute gemessen, Blutdruck sitzend)
- 12-Kanal-EKG in Ruhe
- Echokardiographie
- 6-Minuten-Gehtest
- Spirometrie (Vitalkapazität, Einsekundenkapazität, expiratorischer Spitzenfluss und maximaler expiratorischer Fluss bei 50 % der Vitalkapazität)
- Fragebogen zu Lebensqualität, Depressivität und zum körperlichen Wohlbefinden
- Labor (Hämoglobin, Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl, Serum-Natrium, -Kalium und -Kreatinin, Harnsäure, Gesamtcholesterin, High-Density Lipoproteine (HDL), Low-Density Lipoproteine (LDL) und Triglyceride)

Anhand der klinisch-anamnestischen Befunde und der Ergebnisse der Echokardiographie wurde die Eignung für eine Studienteilnahme entschieden.

2.3.3 Titration

Die Randomisierung fand nach den vorgegebenen Modalitäten in der B 2-Untersuchung (direkt auf B 1 folgend) statt und es erfolgte die Gabe von Bisoprolol oder Carvedilol doppelblind. Die Patienten, die bislang keinen β -Blocker oder maximal 1/8 der empfohlenen Tageshöchst-dosis des jeweiligen β -Blockers erhalten hatten, wurden, wie in Tab. 8 beschrieben, titriert.

Tab. 8: Dosisstufen und entsprechende Medikamentendosierungen der β -Blocker

Dosisstufe	Bisoprolol	Carvedilol
Dosisstufe 1	1,25 mg/d	3,125 mg b. i. d.
Dosisstufe 2	2,5 mg/d	6,25 mg b. i. d.
Dosisstufe 3	5 mg/d	12,5 mg b. i. d.
Dosisstufe 4	10 mg/d	25 mg b. i. d.
Dosisstufe 5 (> 85 kg)	10 mg/d	50 mg b. i. d.

Die Patienten, die bislang mehr als 1/8, jedoch maximal 1/4 der empfohlenen Tageshöchstdosis des jeweiligen β -Blockers erhalten hatten, begannen mit der Dosisstufe 2. Nach der Medikamenteneinnahme blieb der jeweilige Patient 2 Stunden unter Beobachtung. Folgende Daten wurden während dieses Zeitraums aufgezeichnet: die Herzfrequenz, der Blutdruck, die EKG-Veränderungen sowie die sonstigen relevanten Symptome. Bei guter Verträglichkeit erfolgte die Ausgabe der Studienmedikation unter den Einnahmehinweisungen für die nächsten 2 Wochen. Die Behandlung wurde in den jeweiligen Titrationsschritten bis zur maximal tolerierten Zieldosis durchgeführt. Die Titrationen fanden in zweiwöchentlichen Abständen statt. Es erfolgten eine körperliche Untersuchung, eine EKG-Ableitung, eine Gewichtsmessung und die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse. Während dieser Visiten wurde die Dosis bei guter Verträglichkeit verdoppelt. Die Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, erhielten die von ihnen maximal tolerierte Dosis weiter. Zwischen der 4. Titrationenvisite und der Follow-up-Untersuchung lagen 4 Wochen.

2.3.4 Follow-up

Nach der Titrationenphase fand die Abschlussuntersuchung, das Follow-up, statt. Die Follow-up-Dauer lag im Median bei 85 (31 - 134) Tagen. Zur Follow-up-Untersuchung wurden eine körperliche Untersuchung, ein Ruhe-EKG, eine 24-h-EKG-Aufzeichnung, eine Echokardiographie, ein 6-Minuten-Gehtest, eine Lungenfunktionsprüfung und Blutentnahmen durchgeführt. Nach dieser Visite erfolgte die Weiterbehandlung der Patienten mit der individuellen Maximaldosis in der offenen β -Blocker-Therapie.

2.3.5 Titrationserfolg

Für eine differenziertere Analyse der Ergebnisse wurden die Patienten entsprechend dem Titrationserfolg in 2 Gruppen unterteilt: 1.) Erfolg, 2.) kein Erfolg.

Die Titrationsphase von der Baseline- bis zur Follow-up-Untersuchung wurde dann als erfolgreich bewertet, wenn zum Follow-up die volle Tagesdosis des β -Blockers erreicht wurde.

2.4 Biomarker Bestimmung

Wir untersuchten die Serumproben von 138 Studienteilnehmern sowie von 300 gesunden Probanden.

2.4.1 Probenaufarbeitung

2.4.1.1 Patientenkollektiv

Die Serumproben der Patienten wurden in Monovetten (S-Monovette® 9 ml, Sarstedt) nach 30-minütiger Gerinnungsphase bei 2800 Umdrehungen/Minuten (U/min) 10 Minuten lang zentrifugiert. Anschließend wurden sie bei einer maximalen Transportzeit von 3 Tagen in unserem auswärtigen Labor bei -80 °Celsius gelagert. Zur Bestimmung der Biomarker wurden die Proben tiefgekühlt in das Zentrallabor des Virchow-Klinikums transportiert, bei 10000 G 5 Minuten lang zentrifugiert und innerhalb von maximal 4 Stunden bestimmt.

2.4.1.2 Kontrollkollektiv

Die Serumproben der gesunden Probanden wurden in Serumröhrchen (BD Vacutainer® 8,5ml, Becton Dickinson GmbH) nach 30-minütiger Gerinnungsphase innerhalb von 2 Stunden mit dem internen Transportsystem auf Eis in das Zentrallabor transportiert. Anschließend wurden sie 10 Minuten lang bei 3000 U/min zentrifugiert und in 500 μ l Aliquote geteilt. Die erste Woche wurden die Proben bei -20 °C, in der darauf folgenden Zeit bei -80 °C gelagert. Diese Proben wurden gemeinsam mit den Proben der Studienpopulation bestimmt.

2.4.2 Anti-cTnI Bestimmung

2.4.2.1 Immunoassay zur Bestimmung der Anti-cTnI

Die semiquantitative Bestimmung der Anti-cTnI im Serum der Patienten wurde mit dem von der Firma Abbott entwickelten experimentellen Mikropartikelimmunoassay (Architect cTnI Autoantikörper Zwei-Schritt-Chemilumineszenz-Assay) durchgeführt und als relativer Wert in Bezug auf den Mittelwert einer Niedrigkontrolle angegeben.

2.4.2.1.1 Allgemeiner Aufbau eines Mikropartikelimmunoassay

Bei diesem Verfahren werden die Mikropartikel mit monoklonalen Antikörpern chemisch gekoppelt. Nach der Zugabe des Probenmaterials binden die Analyte an die monoklonalen Antikörper. Die Detektion der einzelnen Analyte erfolgt mit einem zweiten spezifischen Antikörper, der eine Fluoreszenzmarkierung trägt. Im Durchflusszytometer wird nun die Fluoreszenz gemessen und quantifiziert. Die fluoreszenzmarkierten Antikörper können nur dann gekoppelt an den Mikropartikeln vorkommen, wenn der entsprechende Analyt sich zuvor an die Partikel gebunden hat und als Bindungspartner für den markierten Antikörper dient (91).

2.4.2.1.2 Reagenzien

Für den Immunoassay zur Bestimmung der Anti-cTnI werden folgende Reagenzien benötigt:

Mikropartikel: cTnI beschichtete paramagnetische Mikropartikel in phosphatgepufferter Lösung mit Proteinstabilisator (Rind). Konservierungsmittel: ProClin® 300

Konjugat: murines, anti-humanes IgG mit chemilumineszentes Akridinium-9-Carboxamid markiert in MES-Puffer mit Proteinstabilisator (Rind). Konservierungsmittel: Natriumalkylparaben, Sarafloxazin

Assayverdünnungsmittel: Assayverdünnungsmittel in MES Puffer mit Protein (Rind). Konservierungsmittel: Natriumazid.

Pre-Triggerlösung: Pre-Triggerlösung mit 1,32 % Wasserstoffperoxid.

Triggerlösung: Triggerlösung mit 0,35 mol/l Natriumhydroxid.

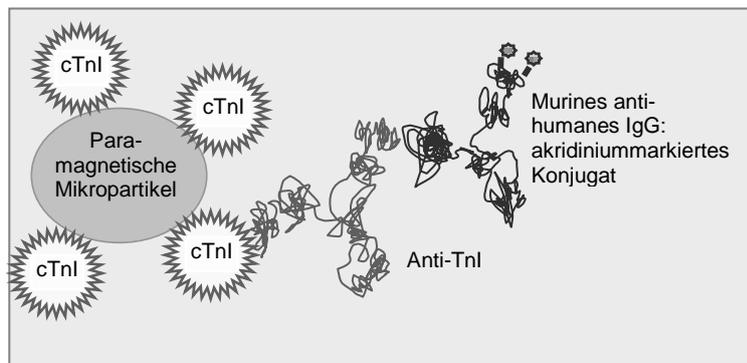
Waschpuffer: Waschpuffer mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung. Konservierungsmittel: Bakteriostatika.

2.4.2.1.3 Ablauf der Reaktion

Im ersten Schritt werden die Probe, das Assayverdünnungsmittel und die mit cTnI beschichteten paramagnetischen Mikropartikel gemischt. Während dieser Phase binden die vorhandenen Anti-cTnI an die mit cTnI beschichteten Mikropartikel. Nach einem ersten Waschgang wird im zweiten Schritt das murine, anti-humane IgG:akridiniummarkierte Konjugat hinzugegeben. Es folgen eine weitere Inkubation und der letzte Waschzyklus. Dann werden dem Reaktionsgemisch die Pre-Trigger- und die Triggerlösung hinzugefügt. Die daraus resultierende Chemilumineszenzreaktion wird in relativen Lichteinheiten (RLE) gemessen. Es existiert eine direkte Relation zwischen den vom optischen System des Architect i* Systems gemessenen RLE und der Menge an Anti-cTnI. Der schematische

Ablauf des Assays ist in Abb. 3 dargestellt. Die genaue Durchführung erfolgte nach den Vorgaben des Herstellers.

Abb. 3: Schematischer Ablauf des Architect Anti-cTnI Assay



2.4.2.2 Anti-cTnI Positivität

Zur detaillierteren Untersuchung der Ergebnisse definierten wir einen Cut-off Wert für die Anti-cTnI. Dieser lag bei 1,7 und wurde anhand der Tukey-Analyse identifiziert; $> (75. \text{ Perzentile} + 1,5x \text{ Interquartil-Bereich})$.

2.4.3 cTnI Bestimmung

Die quantitative Messung von cTnI wurde mit dem ARCHITECT STAT® Troponin-I Assay durchgeführt. Hierbei handelt es sich um einen Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassay zur Messung von cTnI in Humanserum und -plasma.

Bei diesem Verfahren werden 3 murine monoklonale Antikörper gegen das stabile Fragment des cTnI verwandt. Das in der Probe vorhandene cTnI wird von mit 2 Antikörpern beschichteten Mikropartikeln gebunden. Ein dritter mit Akridinium markierter Antikörper dient der Detektion des cTnI. Es resultiert eine Chemilumineszenzreaktion, welche in RLE gemessen wird. Diese RLE sind zu der Menge an cTnI direkt proportional. Mit den Kalibratoren bekannter cTnI-Konzentrationen wird eine Standardkurve erstellt. Anhand dieser Kurve kann die cTnI-Konzentration abgelesen werden.

2.4.3.1 cTnI Positivität

Den Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und des American College of Cardiology für die Diagnose eines Myokardinfarkts entsprechend, wird ein cTn-Wert oberhalb der 99. Perzentile eines Referenzkollektivs als positiv gewertet (92). Der Variationskoeffizient der Messungengenauigkeit sollte dabei die 10 % Grenze nicht überschreiten. Für den Architect STAT® Troponin Assay liegt die 99. Perzentile des Kontrollkollektivs bei 0,028 ng/ml. Bei einer Analytkonzentration von 0,032 ng/ml liegt der

Variationskoeffizient bei 10 %. Beide Werte können als Cut-off gelten. Um eine statistisch präzise Aussage in diesem kritischen Bereich zu generieren, definierten wir einen cTnI-Wert $> 0,032$ ng/ml als positiv.

2.4.4 NT-proBNP Bestimmung

Die Messung des NT-proBNP erfolgte mit dem Analyseautomaten Elecsys® 2010 der Firma Roche Diagnostics GmbH, Mannheim. Das Prinzip der Messung basiert auf einem Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA). Nach der Inkubation der Probe mit Antikörpern gegen NT-proBNP (Biotin und Ruthenium) kommt es zur Bildung eines Sandwichkomplexes. Anschließend wird durch die Zugabe von mit Streptavidin beschichteten Mikropartikeln der Sandwich-Komplex über die biotinylierten Antikörper an die Festphase der Mikropartikel gebunden. Für die Messung wird der Komplex in die Messzelle überführt, in der die Mikropartikel magnetisch an die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Der nun folgende Waschvorgang entfernt die nicht gebundenen Antikörper. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenz-Emission induziert und durch einen Photomultiplier detektiert. Die Ermittlung der Ergebnisse erfolgt anhand einer Kalibrationskurve.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Statistical Package for Social Science (SPSS) 15.0 für Windows. Grundsätzlich wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % als statistisch signifikant akzeptiert.

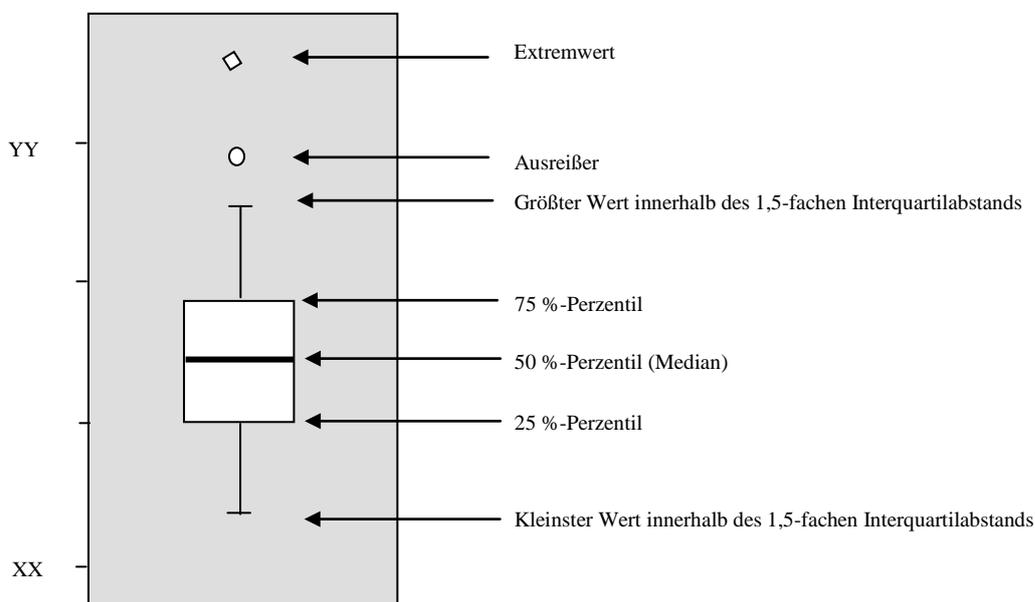
Zur Überprüfung auf die Normalverteilung wurde der nichtparametrische Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Die Daten, die nicht normalverteilt waren, wurden als Median (25. und 75. Perzentile) dargestellt. Die normalverteilten Variablen sind als Mittelwert \pm Standardabweichung und Spannweite (Minimum/Maximum) dargestellt. Das Alter war nicht normalverteilt, wurde aber zu Vergleichszwecken mit der Literatur ebenfalls als Mittelwert \pm Standardabweichung und Spannweite (Minimum/Maximum) veranschaulicht.

Die Signifikanz wurde bei den normalverteilten Daten mit dem Student t-Test bei gepaarten bzw. unabhängigen Stichproben ermittelt. Bei den nicht normalverteilten Daten wurde die Signifikanz mit dem Mann-Whitney-Test berechnet. Der Wilcoxon-Test wurde für den Vergleich der verschiedenen Zeitpunkte bei den nicht normalverteilten Variablen genutzt.

Die Daten wurden grafisch als Box-Plots dargestellt. 50 % der Werte befinden sich innerhalb der Box. Die Whisker stellen die Werte dar, die sich innerhalb des 1,5-fachen Interquartilabstands befinden. Als Ausreißer gelten die Werte zwischen dem 1,5- und 3-

fachen Interquartilabstand. Die Werte, die größer als der 3-fache Interquartilabstand sind, werden als Extremwerte bezeichnet. Beide Wertarten werden gesondert dargestellt (siehe Abb. 4).

Abb. 4: Erklärung der Boxplot-Darstellung



Die ROC-Kurven (Receiver Operator Characteristic-Kurven) wurden für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität der Anti-cTnI in Bezug auf die Vorhersagekraft der Herzinsuffizienz erstellt.

Die linearen Korrelationskoeffizienten wurden nach Spearman mit zweiseitigem Signifikanzniveau getestet.

2.6 Ethik

Die Teilnahme an der Titrationsphase der CIBIS-ELD-Studie wurde gemäß den strengen Ein- und Ausschlusskriterien sowie nach ausführlicher Aufklärung über den Studienablauf und über das Auftreten möglicher Nebenwirkungen gestattet. Eine schriftliche Einverständniserklärung musste vorliegen, die zu jedem Zeitpunkt ohne Nennung von Gründen zurückgezogen werden konnte. Die CIBIS-ELD-Studie wurde unter Berücksichtigung der ICH-GCP-Kriterien (International Conference on Harmonisation-Guideline for Good Clinical Practice) durchgeführt (93). Alle Personen, die an der Durchführung dieser Studie beteiligt waren, haben sich vorher verpflichtet, die Deklaration von Helsinki und ihre Amendements zu beachten (94). Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité/Campus Virchow-Klinikum genehmigt (Ethikvotum Nr.125/2004 vom 13.06.2007).

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Für die Analyse der vorliegenden Arbeit wurden 138 chronisch herzinsuffiziente Patienten aus dem Patientenkollektiv der CIBIS-ELD-Studie begutachtet. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 73 Jahre und die Geschlechterverteilung war in etwa gleich (47,8 % Männer und 52,2 % Frauen). Die Stadien der Herzinsuffizienz nach AHA waren ungleich verteilt, nur 2 Patienten konnten dem Stadium B und kein Patient dem Stadium D zugeordnet werden. Die Ätiologie der Herzinsuffizienz entsprach einer relativ typischen Verteilung, wobei die KHK und der arterielle Hypertonus zu den häufigsten Ursachen zählten. Weitere klinische Charakteristika sind in Tab. 9 zusammengefasst.

Tab. 9: Patientencharakteristika zur Baseline-Untersuchung (Patientenkollektiv: n = 138)

Patientencharakteristika	
Klinische Charakteristika	
Anzahl der Patienten	138
Alter [Jahre]*	73,03 ± 5,57 (65/87)
Geschlecht [%]	Männlich 47,8, Weiblich 52,2
Körpermassen-Index [kg/m ²]*	30 ± 6 (17/45)
HF [min ⁻¹]*	71 ± 15 (37/134)
Systolischer Blutdruck [mmHg]*	144 ± 25 (94/218)
Diastolischer Blutdruck [mmHg]*	80 ± 13 (58/125)
Stadium Herzinsuffizienz nach AHA [%]	A 27,5; B 1,4; C 71,0
Stadium der diastolischen Dysfunktion 0-III [%]**	0 2,2; I 60,1; II 24,6; III 4,3
Ursache der Herzinsuffizienz	
• KHK [%]	29,7
• Arterieller Hypertonus [%]	51,4
• Primäre Herzklappenerkrankung [%]	0,7
• Kardiomyopathie [%]	2,9
• Andere Ursachen [%]	1,4
• Nicht eindeutig bestimmbar [%]	13,8

*Daten als Mittelwert ± Standardabweichung und Spannweite (Minimum/Maximum)

**0 = Normal, I = Verzögerte Relaxation, II = Pseudonormal, III = Restriktion

Ergebnisse

Bei 60,1 % der Patienten lagen eine vorwiegend diastolische, bei 34,1 % eine gemischt systolisch/diastolische und bei 5,8 % eine vorwiegend systolische Funktionsstörung vor. In der Tab. 10 sind die EKG- und Echokardiographieparameter sowie die Laborparameter dargestellt.

Tab. 10: Herzkreislaufparameter und Klinische Chemie zur Baseline-Untersuchung (Patientenkollektiv: n=138)

EKG	
Sinusrhythmus [%]	81,9
Vorhofflimmern [%]	9,4
Schrittmacherrhythmus [%]	8,7
Echokardiographische Daten	
LVEDD [mm]*	50 ± 10 (24/82)
LVESD [mm]*	35 ± 12 (15/79)
LV-EF [%]*	51 ± 15 (18/83)
<ul style="list-style-type: none"> • Diastolische Dysfunktion • Systolisch/diastolische Dysfunktion • Systolische Dysfunktion 	61 ± 8 (48/83) 37 ± 8 (18/45) 34 ± 8 (20/45)
Klinische Chemie	
LDL [mg/dl]*	121 ± 40 (37/252)
Serumkreatinin [mg/dl]*	1,07 ± 0,34 (0,50/2,33)

*Daten als Mittelwert ± Standardabweichung und Spannweite (Minimum/Maximum)

Ergebnisse

Im Folgenden werden die kardialen Grunderkrankungen und die Begleiterkrankungen der Studienpopulation veranschaulicht. Entsprechend dem typischen Risikokollektiv mit einer chronischen Herzinsuffizienz, zählten zu den häufigsten kardialen Grunderkrankungen der arterielle Hypertonus und die KHK (siehe Tab. 11). Die Therapie der Herzinsuffizienz (ohne β -Blocker) sowie die Begleitmedikation zur Baseline-Untersuchung werden ebenfalls in Tab. 11 resümiert.

Tab. 11: Kardiale Grunderkrankungen/Begleiterkrankungen und Begleitmedikation (ohne β -Blocker) zur Baseline-Untersuchung (Patientenkollektiv: n = 138)

Kardiale Grunderkrankungen/ Begleiterkrankungen	
Arterieller Hypertonus [%]	89,9
KHK [%]	40,6
Z. n. Myokardinfarkt [%]	31,2
Hyperlipoproteinämie [%]	67,4
Diabetes mellitus [%]	28,3
Periphere arterielle Verschlusskrankheit [%]	13,0
Cerebrovaskuläre Erkrankung [%]	12,3
COPD [%]	14,5
Raucher/ Ex-Raucher [%]	5,1/34,1
Begleitmedikation	
ACE-Hemmer [%]	57,2
AT1-Blocker [%]	28,3
Diuretika [%]	66,7
Herzglykoside [%]	10,1
Aldosteronantagonisten [%]	15,9
Antiarrhythmika [%]	2,9
Statine [%]	46,4

3.2 β -Blocker Titration

3.2.1 β -Blocker Dosisstufen

Im Rahmen der Studie wurden die Patienten auf ihre maximal tolerierte β -Blocker-Dosis eingestellt. Zu den Einschlusskriterien zählte, dass zur Baseline-Untersuchung maximal 1/4 der zugelassenen Tagesdosis eines β -Blockers eingenommen werden durfte. Zu Studienbeginn nahmen 68 Patienten keinen β -Blocker und 70 Patienten einen β -Blocker von maximal 1/4 der Tagesdosis ein. Die genaue Auflistung sowie die empfohlene Tagesdosis zur Follow-up-Untersuchung werden in Tab. 12 zusammengefasst.

Tab. 12: β -Blocker Dosisstufen (Patientenkollektiv: n = 138)

β-Blocker	Baseline	Follow-up
• Kein [%]	49,3	4,3
• 1/8 [%]	13,0	5,8
• 1/4 [%]	37,7	22,5
• 1/2 [%]	0,0	26,1
• Volle Dosis [%]	0,0	34,8
• Offene Therapie [%]	0,0	6,5

3.2.2 Klinische Parameter im Verlauf der β -Blocker Titration

In der Tab. 13 werden die klinischen Parameter zur Baseline- und Follow-up-Untersuchung sowie die Veränderungen zwischen beiden Zeitpunkten (Differenz zwischen dem Follow-up- und dem Baseline-Wert) dargestellt. Die signifikanten Werte ($p < 0,05$) werden in der Tabelle grau hervorgehoben. Da es sich um normalverteilte Parameter handelt, wurde die Testung auf Signifikanz mit dem t-Test bei gepaarten Stichproben durchgeführt.

Tab. 13: Klinische Parameter im Verlauf der Titration und die Signifikanz der Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up Untersuchung

Variable	n	Baseline*	n	Follow-up*	n	Veränderung*	Signifikanz
NYHA	138	2,21 \pm 0,52 (1/3)	137	2,09 \pm 0,55 (1/3)	137	-0,12 \pm 0,61 (-2/1)	p = 0,019
Gewicht [kg]	138	80 \pm 15 (50/115)	137	80 \pm 15 (50/117)	137	0 \pm 4 (-20/14)	p = 0,744
Blutdruck systolisch [mmHg]	138	144 \pm 25 (94/218)	137	130 \pm 19 (90/192)	137	-14 \pm 26 (-90/41)	p < 0,001
Blutdruck diastolisch [mmHg]	138	80 \pm 13 (58/125)	137	74 \pm 10 (50/104)	137	- 6 \pm 13 (-51/30)	p < 0,001
LVEDD [mm]	138	50 \pm 10 (24/82)	137	50 \pm 9 (31/82)	137	- 1 \pm 6 (-17/20)	p = 0,256
LVESD [mm]	126	35 \pm 12 (15/79)	119	36 \pm 12 (18/80)	126	0 \pm 6 (-16/22)	p = 0,903
LV EF [%]	138	51 \pm 15 (18/83)	137	53 \pm 14 (18/84)	137	2 \pm 8 (-26/24)	p = 0,028
HF Ruhe- EKG [min ⁻¹]	138	71 \pm 15 (37/134)	137	64 \pm 12 (41/110)	137	- 6 \pm 14 (-51/47)	p < 0,001
HF Langzeit- EKG [min ⁻¹]	99	74 \pm 11 (49/104)	82	66 \pm 10 (49/102)	95	- 7 \pm 10 (-37/12)	p < 0,001

*Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung und Spannweite (Minimum/Maximum)

3.2.3 Titrationserfolg

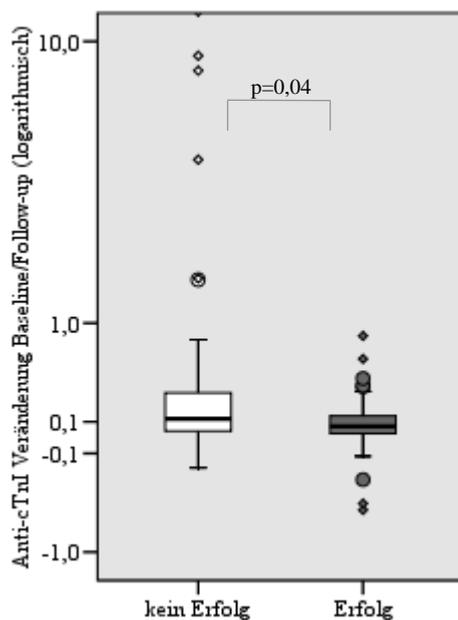
Wurde zu der Follow-up-Untersuchung die volle Tagesdosis des β -Blockers eingenommen, wurde die Titration als Erfolg gewertet.

Die Häufigkeitsverteilung der Gruppen des Titrationserfolgs ist im Folgenden dargestellt (Patientenkollektiv, n = 138):

- 1.) Erfolg 48
- 2.) Kein Erfolg 90

Diejenigen Patienten, die erfolgreich mit einem β -Blocker titriert werden konnten, zeigten im Gegensatz zu den nicht erfolgreich titrierten Patienten einen signifikant geringeren Anstieg der Anti-cTnI-Werte (Veränderung der Anti-cTnI-Werte im Median 0,07 versus (vs.) 0,12; p = 0,04). Die Veränderungen der Anti-cTnI-Werte im Verlauf der Titration sind in der Abb. 5 veranschaulicht.

Abb. 5: Veränderungen der Anti-cTnI-Werte der Titrationserfolgsgruppen (Erfolg n = 48; kein Erfolg n = 90)



Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen präsentierte einen weiteren signifikanten Unterschied: Diejenigen Patienten, welche erfolgreich titriert werden konnten, zeigten im Vergleich zu den nicht erfolgreich titrierten Patienten eine signifikant höhere mittlere Herzfrequenz im Langzeit-EKG (78,35 vs. 71,09 min^{-1} ; p = 0,003). Es konnte ebenfalls dokumentiert werden, dass die erfolgreich titrierten Patienten eine höhere Abnahme der

Ergebnisse

Herzfrequenz aufwiesen, jedoch ist dies nur ein Trend, da der p-Wert bei 0,054 lag (-9,87 vs. -5,16 min⁻¹). Alle weiteren Parameter wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Die Testung auf Signifikanz wurde für die normalverteilten Werte mit dem t-Test bei unabhängigen Stichproben und für die nicht normalverteilten Werte mit dem Mann-Whitney-Test durchgeführt.

3.2.4 Ungeplante Dosisveränderungen

Bei 14 Patienten musste aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen die β -Blocker-Dosis reduziert oder ganz abgesetzt werden. Die genauen Angaben dazu sind in der Tab. 14 aufgelistet. Die Patienten wurden in die Auswertung mit einbezogen und nicht als Studienabbrecher gewertet, da sie alle zum Follow-up erschienen sind.

Tab. 14: Patienten mit ungeplanten Dosisveränderungen (n=14)

Geschlecht	Alter	Letzte Untersuchung vor Abbruch	Ursache (UAE)	β -Blocker Dosis Baseline	β -Blocker Dosis Follow-up
W	73	T1	Schwindel und andere Ereignisse	0	0
M	74	T2	Schwindel und Frequenzsenkung (44/min)	0	0
W	70	T3	Schwindel und andere Ereignisse	1/4	AOT
M	72	T1	Müdigkeit und andere Ereignisse	1/4	AOT
W	79	T1	Verstärkung der Herzinsuffizienz	1/4	AOT
M	71	T1	Schwindel	0	AOT
M	67	T3	Verstärkung der Herzinsuffizienz und andere Ereignisse	1/4	AOT
W	68	T4	Schwindel und andere Ereignisse	1/4	AOT
W	80	T2	andere Ereignisse	0	AOT
W	80	T4	Verstärkung der Herzinsuffizienz und Müdigkeit	0	AOT
M	72	T3	andere Ereignisse	1/4	AOT
W	75	Baseline	andere Ereignisse	0	0
W	77	T3	andere Ereignisse	0	0
W	69	Baseline	andere Ereignisse	0	0

M = Männlich; W = Weiblich

T1-4 = Titrationsvisite 1 – 4

UAE = Unerwünschte aufgetretene Ereignisse (Verstärkung der Herzinsuffizienz; Schwindel; Müdigkeit; Bradykardie; andere Ereignisse)

AOT = andere offene β -Blocker-Therapie

3.3 Biomarker

3.3.1 Anti-cTnI

Die Anti-cTnI-Werte wurden bei einem gesunden Kontrollkollektiv und bei dem Patientenkollektiv mit einer chronischen Herzinsuffizienz vor und nach der Titration (zur Baseline- und Follow-up-Untersuchung) eines β -Blockers bestimmt.

Die Anti-cTnI-Werte des Patientenkollektives betragen bei der Baseline-Untersuchung im Median 0,56 und stiegen bei der Follow-up-Untersuchung signifikant auf 0,67 an. In der gesunden Kontrollgruppe lag der mediane Anti-cTnI-Wert bei 0,53 und der Vergleich zu den Patienten wies keinen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,381$).

Die Tab. 15 zeigt die mediane Anti-cTnI-Konzentration der Gesunden und des Patientenkollektivs bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung sowie bei den Schweregraden der Herzinsuffizienz nach AHA. Bei den AHA-Stadien wurden nur die Stadien A und C dargestellt, da nur 2 Patienten dem Stadium B und kein Patient dem Stadium D zu geordnet werden konnten.

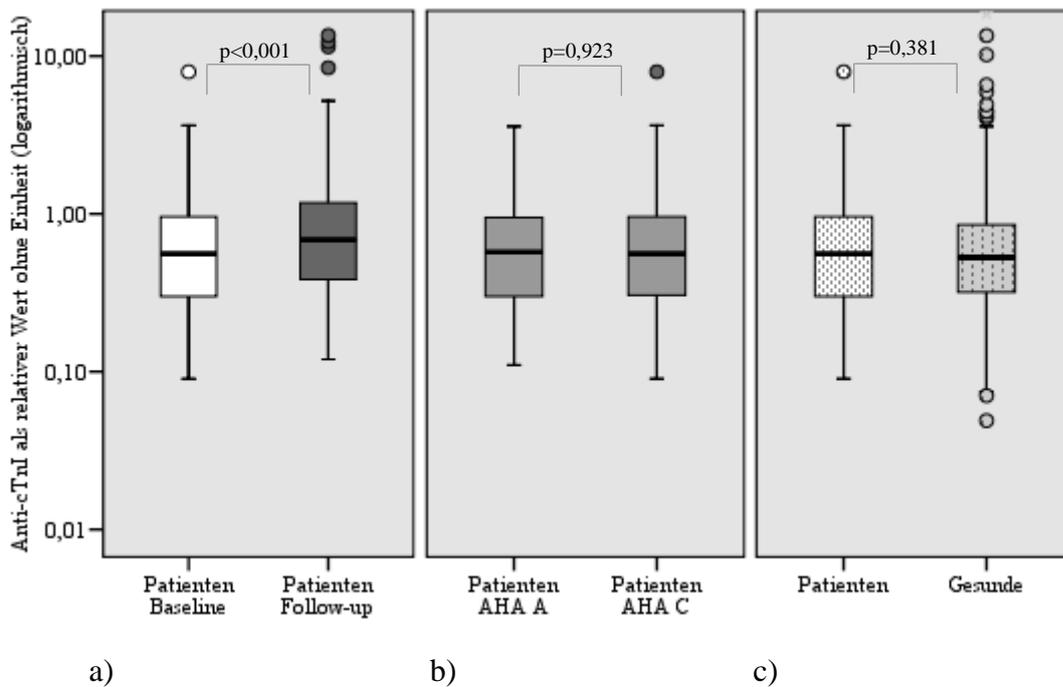
Tab. 15: Anti-cTnI

Variable	Gesunde	Patienten Baseline	Patienten Follow-up	Patienten AHA A	Patienten AHA C
Anzahl der Patienten	300	136	138	38	96
Median	0,53	0,56	0,67	0,58	0,56
25. Perzentile	0,32	0,30	0,38	0,29	0,30
75. Perzentile	0,86	0,96	1,17	0,96	0,96

Ergebnisse

Im Folgenden soll in Form von Boxplots die Verteilung der Anti-cTnI-Konzentrationen veranschaulicht werden. In der Abb. 6 a) werden die Anti-cTnI-Werte des Kollektivs mit einer Herzinsuffizienz bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung präsentiert, die Abb. 6 b) stellt die Anti-cTnI bei der Baseline-Untersuchung in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Herzinsuffizienz nach den AHA-Stadien in den Stadien A und C dar (die Stadien B und D werden nicht dargestellt, da jeweils nur 2 bzw. keine Patienten zugeordnet werden konnten). In der Abb. 6 c) wird der Vergleich zwischen den Anti-cTnI-Werten des herzinsuffizienten Patientenkollektivs bei der Baseline-Untersuchung mit dem gesunden Kontrollkollektiv verdeutlicht. Die Testung auf Signifikanz wurde mit dem Mann-Whitney-Test durchgeführt, da die Anti-cTnI nicht normalverteilt sind.

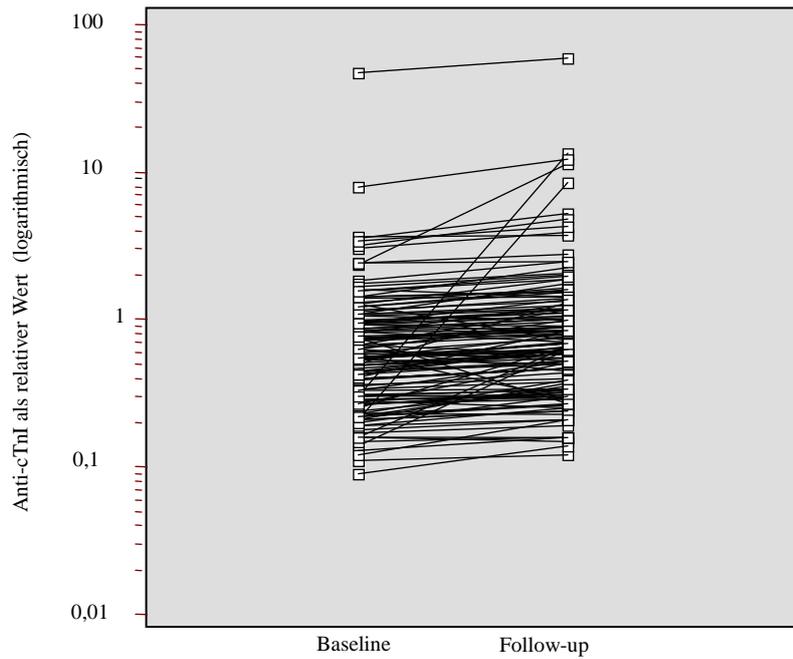
Abb. 6: Anti-cTnI Patientenkollektiv (n = 136) und gesundes Kontrollkollektiv (n = 300)



Ergebnisse

Im Folgenden werden die Anti-cTnI-Werte im Einzelnen im Verlauf zwischen der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung dargestellt (Abb. 7). Diese Grafik verdeutlicht den in Abb. 6a abgebildeten Anstieg des Anti-cTnI im Rahmen der β -Blocker-Titration zwischen der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung.

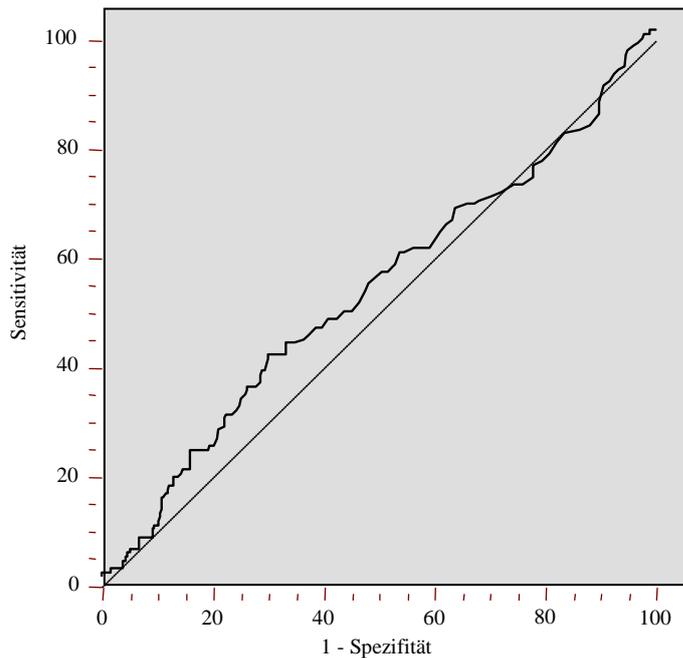
Abb. 7: Punkt- und Liniendiagramm, Verlauf der Anti-cTnI-Werte zwischen der Baseline und dem Follow-up (n = 136)



Ergebnisse

Die Sensitivität und Spezifität der Anti-cTnI in Bezug auf die Vorhersagekraft einer Herzinsuffizienz werden im Rahmen der Receiver Operating Characteristics (ROC)-Kurve visualisiert (siehe Abb.8). Die Anti-cTnI-Konzentrationen der herzinsuffizienten Patienten bei der Baseline-Untersuchung sowie der gesunden Probanden wurden in der Kurve aufgetragen. Der Bereich unter der ROC-Kurve betrug 0.526 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0.466 zu 0.586). Die Abb. 8 zeigt, dass die Sensitivität und Spezifität sehr gering waren.

Abb. 8: ROC-Kurve zur Vorhersagekraft der Anti-cTnI für die Herzinsuffizienz (Patienten- und Kontrollkollektiv)



3.3.1.1 Anti-cTnI positive Patienten versus Anti-cTnI negative Patienten

12 Patienten (8,7 %) wiesen bei der Baseline-Untersuchung Anti-cTnI Werte $> 1,7$ auf und wurden somit als Anti-cTnI+ klassifiziert. Alle 12 Patienten verblieben bis zur Follow-up-Untersuchung Anti-cTnI+. Zusätzlich waren noch 8 weitere Patienten bei der Follow-up-Untersuchung Anti-cTnI+. Der Verlauf zwischen der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung wird in den Abb. 9 und 10 präsentiert.

Abb. 9: Punkt- und Liniendiagramm, Verlauf der bei der Baseline Anti-cTnI+ Patienten (n = 12)

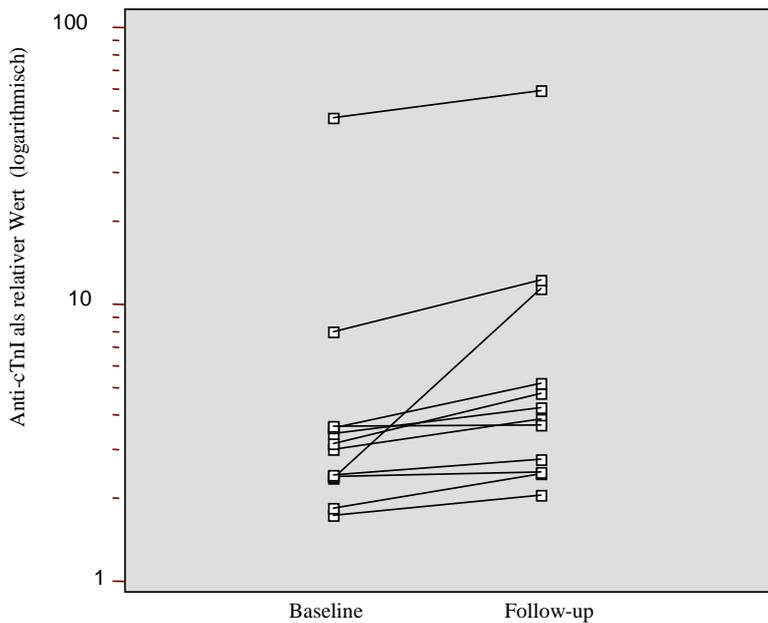
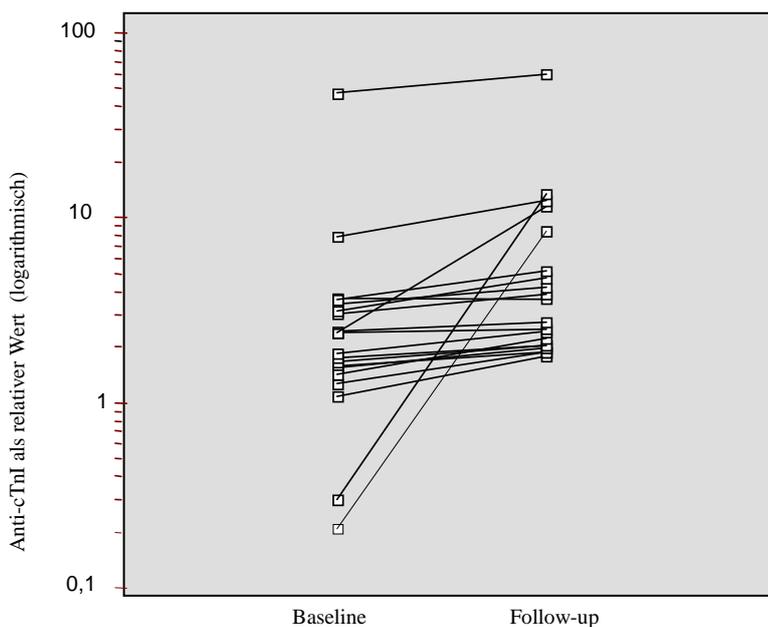


Abb. 10: Punkt- und Liniendiagramm, Verlauf der zum Follow-up Anti-cTnI+ Patienten (n = 20)



Ergebnisse

Die Studienpopulation wurde hinsichtlich der Unterschiede in den Gruppen der Anti-cTnI+ und der Anti-cTnI- Patienten untersucht. Der Median bei der Baseline-Untersuchung lag bei den Anti-cTnI+ Patienten bei 3,08, in der Anti-cTnI- Gruppe betrug der Median 0,54.

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigten sich folgende signifikante Unterschiede: Veränderung LVEDD (Anti-cTnI+ 4,25 vs. Anti-cTnI- 0,20 mm; $p = 0,021$) sowie der diastolische Blutdruck zur Follow-up-Untersuchung (Anti-cTnI+ 80,08 vs. Anti-cTnI- 73,38 mmHg; $p = 0,033$).

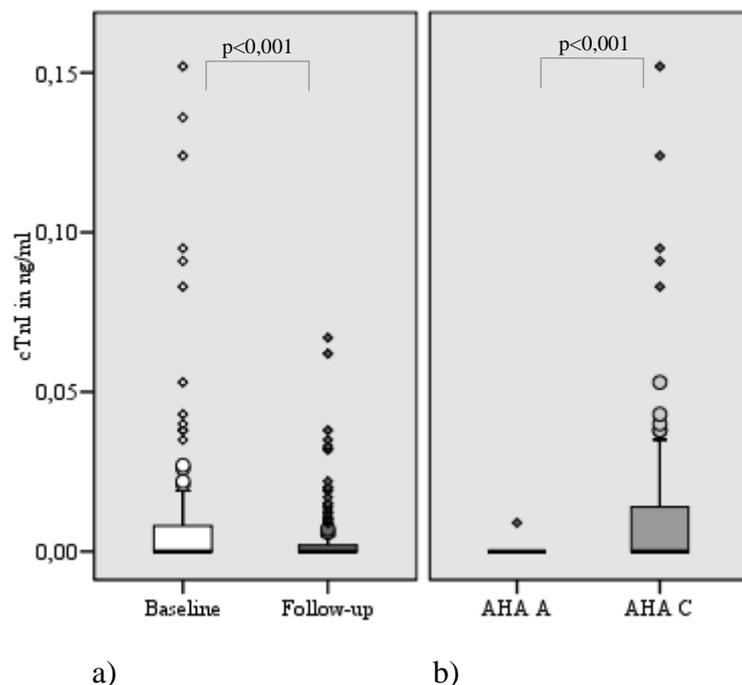
Die Anti-cTnI+ Patienten zeigten keine signifikant verschiedene Zuordnung zu den AHA-Stadien im Vergleich zu der Anti-cTnI- Gruppe (Anti-cTnI+: AHA A: 4; B: 0; C: 8; Anti-cTnI-: AHA A: 34; B: 2; C: 88), ($p = 0,727$).

Die Signifikanz der normalverteilten Variablen wurde mit dem t-Test bei unabhängigen Stichproben berechnet, die Signifikanz der nicht normalverteilten Werte wurde mit dem Mann-Whitney-Test berechnet.

3.3.2 Kardiales Troponin I

Die cTnI-Werte lagen bei der Baseline-Untersuchung im Mittel bei 0,0118 ng/ml und fielen bei der Follow-up-Untersuchung signifikant auf 0,004 ng/ml ab. cTnI verhielt sich signifikant mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz. Die Testung auf Signifikanz erfolgte mit dem Mann-Whitney-Test, da es sich bei cTnI um nicht normalverteilte Werte handelt. Siehe Abb. 11.

Abb. 11: cTnI Patientenkollektiv (n = 135); fehlende cTnI-Werte: 2x Baseline, 1x Follow-up



3.3.2.1 cTnI positive Patienten versus cTnI negative Patienten

Als cTnI+ wurden Werte $> 0,032$ ng/ml definiert (99. Perzentile des Kontrollkollektivs bei einem Variationskoeffizient von 10 %). 14 Patienten (10,1 %) wurden bei der Baseline-Untersuchung als cTnI+ klassifiziert. Der Median in der cTnI+ Gruppe betrug 0,087 ng/ml, in der cTnI- Gruppe lag der Median dagegen bei 0,000 ng/ml.

Im Vergleich der beiden Gruppen stellte sich ein signifikanter Unterschied in der Funktionsstörung der Herzinsuffizienz heraus, die cTnI+ Patienten hatten bis auf 2 Patienten eine systolisch/diastolische bzw. systolische Störung (diastolisch: 2; systolisch/diastolisch: 9, systolisch: 3) und bei den cTnI- Patienten überwog die diastolische Funktionsstörung (diastolisch: 80; systolisch/diastolisch: 37; systolisch: 5; $p = 0,001$). Bei der Betrachtung der AHA-Stadien zeigt sich ebenfalls eine signifikant unterschiedliche Verteilung in den beiden Gruppen (cTnI+ Gruppe: AHA A: 0; B: 1; C: 13 Patienten; cTnI- Gruppe: AHA A: 38; B: 1; C: 83 Patienten; $p = 0,037$).

Ergebnisse

Weitere signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) bei der Baseline-Untersuchung wurden in der Tab. 16 dargestellt. Alle Parameter, mit Ausnahme des Blutdrucks, die bei der Baseline-Untersuchung signifikante Unterschiede bekundeten, zeigten diese ebenfalls bei der Follow-up-Untersuchung.

Tab. 16: cTnI+ versus cTnI- Patienten

Variablen Baseline	cTnI+	cTnI-
n	14	122
NT-proBNP [pg/ml]*	1899,5 (787,25/6989,25)	308 (190,23/791,83)
Blutdruck systolisch [mmHg]**	127 ± 21(94/170)	147 ± 25 (95/218)
Blutdruck diastolisch [mmHg]**	72 ± 9,48 (60/90)	81 ± 13 (58/125)
LVEDD [mm]**	57 ± 9 (43/75)	50 ± 10 (25/82)
LVESD [mm]**	47 ± 9 (28/62)	34 ± 12 (15/79)
LV EF [%]**	37 ± 11 (20/60)	53 ± 14 (18/83)

* Daten als Median (25./75. Perzentile)

** Daten als Mittelwert ± Standardabweichung und Spannweite (Minimum/Maximum)

Die Signifikanz der normalverteilten Variablen wurde mit dem t-Test bei unabhängigen Stichproben berechnet, die Signifikanz der nicht normalverteilten Werte wurde mit dem Mann-Whitney Test berechnet.

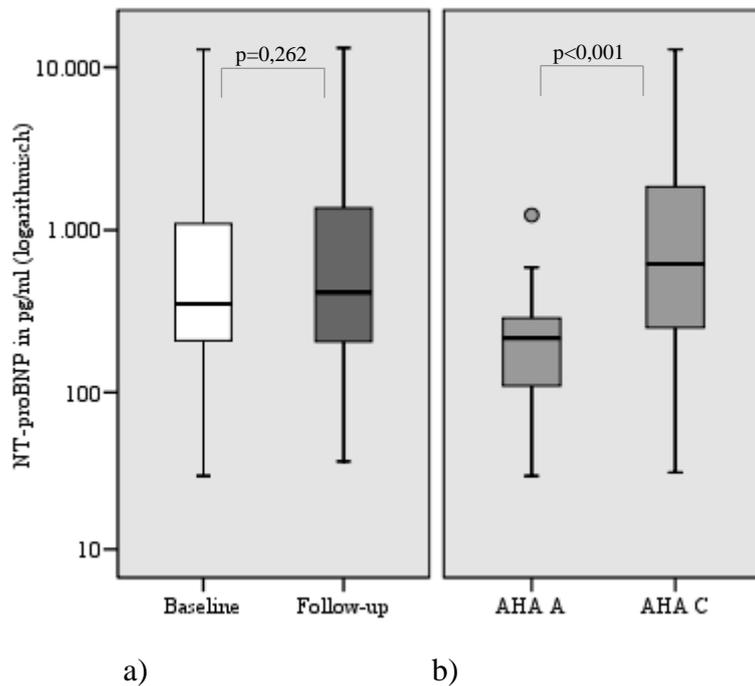
Bei der Follow-up-Untersuchung wiesen 6 Patienten cTnI+ Werte auf, 3 dieser Patienten zeigten schon während der Baseline-Untersuchung positive cTnI-Werte, 2 wurden als negativ klassifiziert und bei einem Patienten fehlten die cTnI-Werte der Baseline-Untersuchung.

Zwischen den cTnI+ Patienten und der Höhe der Anti-cTnI bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,721$).

3.3.3 NT-proBNP

Die NT-proBNP-Werte lagen im Median bei der Baseline-Untersuchung bei 348,60 pg/ml und stiegen im Verlauf der Titration (bei der Follow-up-Untersuchung) nicht signifikant auf 444,10 pg/ml an. Das NT-proBNP verhielt sich signifikant mit den Schweregrad der Herzinsuffizienz. Siehe Abb. 12. Die Testung auf Signifikanz erfolgte mit dem Mann-Whitney Test, da es sich bei NT-proBNP um nicht normalverteilte Werte handelt.

Abb. 12: NT-proBNP Patientenkollektiv (n = 138)



3.3.4 Korrelationen Anti-cTnI, cTnI und NT-proBNP

Der Median der Anti-cTnI-Werte lag bei der Baseline-Untersuchung bei 0,56, von cTnI bei 0,000 ng/ml. Der daraus ermittelte Korrelationskoeffizient r betrug 0,19. Das NT-proBNP lag bei der Baseline-Untersuchung im Median bei 348,60 pg/ml, der ermittelte Korrelationskoeffizient r zwischen Anti-cTnI und NT-proBNP lag bei 0,001 und zwischen cTnI und NT-proBNP bei 0,61, siehe Abb. 13 -15.

Abb. 13: Anti-cTnI in Korrelation zu cTnI bei der Baseline-Untersuchung

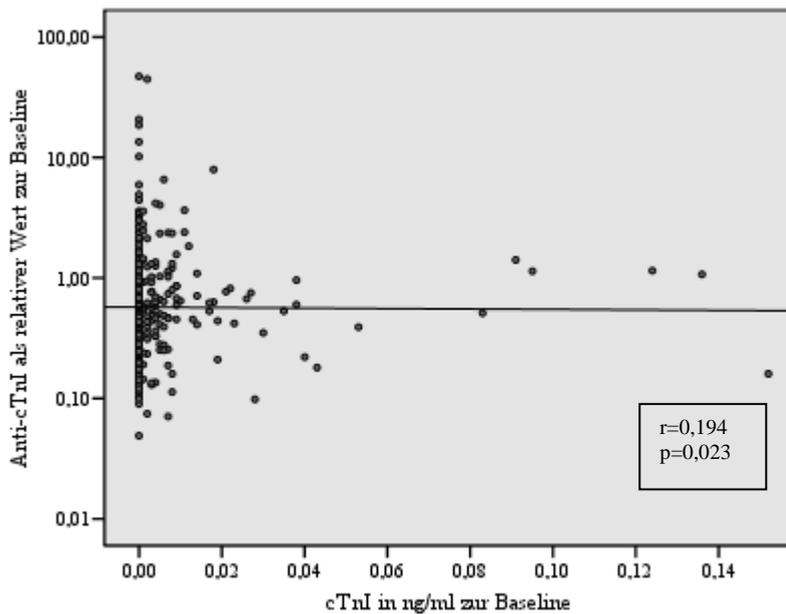
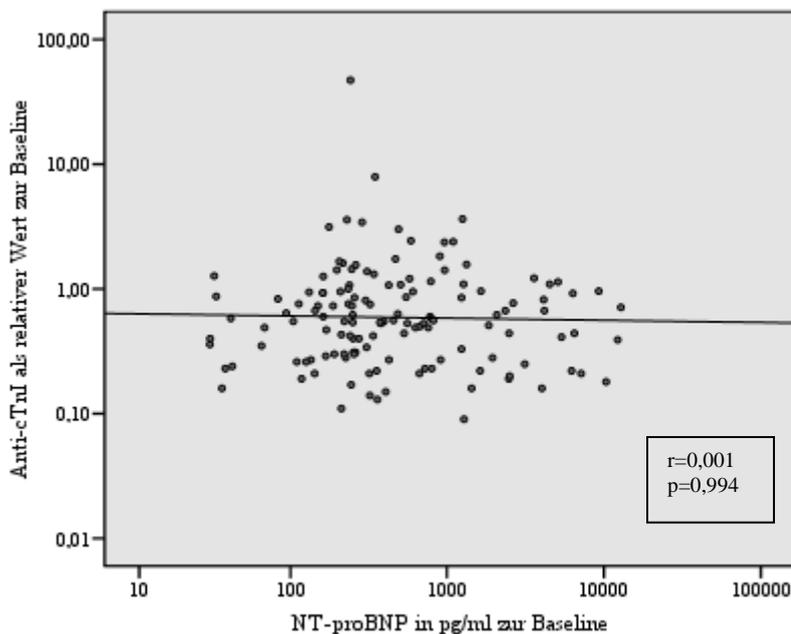
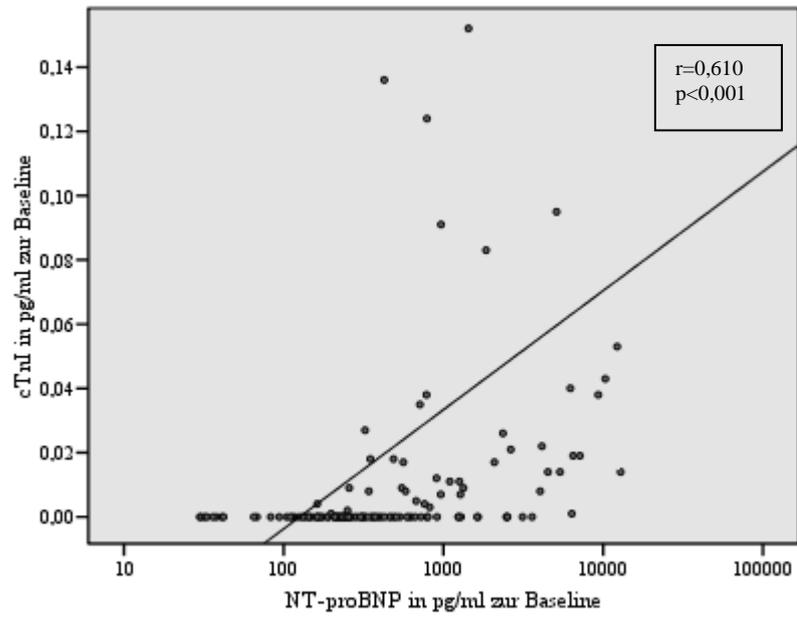


Abb. 14: Anti-cTnI in Korrelation zu NT-proBNP bei der Baseline-Untersuchung



Ergebnisse

Abb. 15: cTnI in Korrelation zu NT-proBNP bei der Baseline-Untersuchung



4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Studiendesign

4.1.1.1 Subgruppen

Um den Einfluss des Titrationserfolgs, der Troponin- sowie auch der Anti-cTnI-Erhöpfung genauer analysieren zu können, nahmen wir eine Subgruppendifferenzierung vor. Dadurch sind in den einzelnen Untergruppen zum Teil nur sehr geringe Fallzahlen vorhanden. Diese Einteilung wurde erst retrospektiv vorgenommen, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann. Die Differenzierung der Gruppen des Titrationserfolgs (Erreichen der maximalen Tageshöchstdosis) war erst retrospektiv möglich, da die β -Blocker zur Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz gehören und die individuell maximal verträgliche Dosis empfohlen wird.

4.1.1.2 Charakteristika des Studienkollektivs

Kardiale Funktionsstörung

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz mit einer erhaltenen EF scheint in den letzten 15 Jahren anzusteigen, ein entscheidender Grund hierfür ist das zunehmende Älterwerden der Bevölkerung in den westlichen Industrieländern (14). Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass für herzinsuffiziente Patienten mit einer erhaltenen EF eine bessere Prognose gestellt werden kann. Jedoch zeigen aktuelle Studien, dass sich diese Patienten bezüglich ihrer Prognose kaum von den Patienten mit einer niedrigen EF unterscheiden (95). In den meisten früheren Studien wurden Patienten mit einer EF $\geq 35\%$ meist ausgeschlossen, so dass es bisher noch keine gesicherten Therapieempfehlungen für Patienten mit einer isolierten diastolischen Dysfunktion gibt. Ein sekundärer Endpunkt der übergeordneten Studie ist der Vergleich des Effekts der β -Blocker-Therapie zwischen den Patienten mit einer gut erhaltenen EF und den Patienten mit einer beeinträchtigten EF ($\leq 45\%$). In unserem Studienkollektiv weist daher über die Hälfte der Patienten eine isolierte diastolische Dysfunktion auf.

Alter

In bisherigen Studien lag das Durchschnittsalter der Patienten meist unter 65 Jahren, jedoch ist die Mehrzahl der herzinsuffizienten Patienten älter als 72 Jahre. Um eine repräsentative

Population herzinsuffizienter Patienten aufzeigen zu können, wurden nur solche Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, eingeschlossen.

4.1.1.3 Follow-up

Die Blutentnahmen wurden bei der Baseline-Untersuchung vor der β -Blocker-Titration und nach etwa 12 Wochen bei der Follow-up-Untersuchung nach der Titration durchgeführt. In einem Zeitraum von 12 Wochen kommt es noch nicht zu einer ausreichenden Stabilisierung der Herzkreislauffunktionen im Rahmen der β -Blocker-Therapie. Ein Follow-up zu einem späteren Zeitpunkt würde daher möglicherweise zu anderen Studienergebnissen führen.

4.1.1.4 Probenmaterial

Die Proben der herzinsuffizienten Patienten wurden mit einer Transportzeit von maximal 3 Tagen befördert. Die Proben der Gesunden wurden direkt vor Ort tiefgefroren. Anti-cTnI sowie auch NT-proBNP und cTnI sind sehr stabil und eine längere Transportzeit sollte die Werte nicht verändern, dennoch kann die unterschiedlich lange Transportzeit zu Veränderungen der Ergebnisse geführt haben.

4.1.2 β -Blocker-Therapie

Im Rahmen der CIBIS-ELD Studie wurden chronisch herzinsuffiziente Patienten auf β -Blocker eingestellt. Da die β -Blocker zur Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz gehören, gab es keine Placebo kontrollierte Vergleichsgruppe. Es ist möglich, dass für die beobachteten Ereignisse auch andere Faktoren als die Einnahme eines β -Blockers verantwortlich sind. Das übergeordnete Studienziel ist der Vergleich der Verträglichkeit der β -Blocker Bisoprolol und Carvedilol. Diese beiden β -Blocker unterscheiden sich in ihren Wirkmechanismen, Bisoprolol ist ein β_1 -selektiver Blocker, wohingegen Carvedilol zu den nicht selektiven β -Blockern zählt. Die unterschiedliche Wirkweise kann andere Analyseergebnisse zur Folge haben.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Herzinsuffizienz und Biomarker

4.2.1.1 Anti-cTnI

Das Vorhandensein der zirkulierenden Anti-cTnI konnte in verschiedenen klinischen und experimentellen Studien nachgewiesen werden (siehe Tab. 17).

Tab. 17: Studienlage zu Anti-cTnI

Autor, Jahr, Zeitschrift	n	Klinisch(1), tierexperimentell(2)	Titel/Kommentar
Bohner, J. et al., 1996, Clin Chem (72)	32	1	Falsch-negative Immunoassay-Ergebnisse für cTnI, wahrscheinlich aufgrund von zirkulierenden Anti-cTnI
Eriksson, S. et al., 2003, ClinChem (73)	541	1	Auto-Antikörper als negative Interferenzfaktoren bei cTnI-Immunoassays
Nishimura H. et al., 2001, Science (66)		2	Autoimmune DCM in PD-1-defizienten Mäusen
Okazaki, T. et al., 2003, Nat Med (68)		2	Anti-cTnI sind verantwortlich für DCM bei PD-1-defizienten Mäusen
Eriksson, S. et al., 2005, Clin Chem (74)	541	1	Vergleich von cTnI-Immunoassays und deren unterschiedliche Beeinflussung durch zirkulierende Antikörper
Göser, S. et al., 2006, Circulation (70)		2	Impfung von Mäusen mit cTnI und cTnT führt zur Bildung hoher Titer von Anti-cTnI und Anti-TnT, nur bei denen mit hohen Anti-cTnI entwickelten sich eine schwere Entzündung und Fibrose des Myokards
Leuschner et al., 2007, Eur Heart J(77)	565	1	Die Abwesenheit von Anti-cTnI sagt eine Verbesserung der LV Funktion nach MI voraus
Shmilovich H. et al., 2007, Int J Cardiol (79)	107	1	Anti-cTnI in Patienten mit DCM und ischämischer Kardiomyopathie (ICM) und bei Gesunden
Miettinen, K. et al., 2008, J Card Fail (78)	95	1	Klinische Signifikanz von cTnI und Anti-cTnI bei Patienten mit DCM
Pettersson et al., 2009, Clin Chem (65)	81	1	Anti-cTnI sind mit höheren initialen Konzentrationen und längerer Ausschüttung von cTnI bei ACS Patienten assoziiert
Adamczyk M. et al., 2009, Clin Chem (76)	467	1	Prävalenz von Autoantikörper gegen kardiales Troponin T (Anti-cTnT) bei gesunden Blutspendern
Adamczyk M. et al., 2009, Ann N Y Acad Sci 2009 (75)	1930	1	Zirkulierende Anti-cTnI in menschlichem Plasma und Serum

Es gibt Hinweise, dass die Anti-cTnI eine myokardiale Dysfunktion induzieren und damit einen möglichen Risikofaktor in der Pathogenese der Herzinsuffizienz darstellen (70). Die klinische Bedeutung der Anti-cTnI ist noch nicht belegt. Erstmals wurden die Anti-cTnI beim Menschen als Interferenzfaktor bei der Bestimmung von cTnI entdeckt (72).

Entsprechende Studien über den Zusammenhang zwischen den Anti-cTnI und der Herzinsuffizienz beim Menschen sind noch rar, es wurden bisher lediglich 2 Arbeiten zu diesem Thema publiziert (78, 79).

Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen der Höhe der Anti-cTnI und der Schwere der Herzinsuffizienz. Eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Herzinsuffizienz und der Höhe der Anti-cTnI konnten wir nicht nachweisen. In den bisher veröffentlichten Studien wurde dieser Zusammenhang nicht eruiert.

Wir führten ebenfalls den Nachweis der Anti-cTnI bei einer gesunden Population durch. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Anti-cTnI zwischen der Gruppe der herzinsuffizienten Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Auch in Hinblick auf die Anti-cTnI-Positivität zeigten sich zwischen den herzinsuffizienten und den gesunden Probanden keine signifikanten Unterschiede (8,7 vs. 9,3 %). Diese Ergebnisse decken sich nicht mit den Untersuchungen von Shmilovich et al. (79). Shmilovich et al. untersuchten die Seren von herzinsuffizienten Patienten mit DCM bzw. ICM und gesunden Probanden. So konnten sie zeigen, dass die Anti-cTnI bei Patienten mit DCM zu 18 % und mit ICM zu 16 % vorhanden waren, bei den Gesunden ließen sich dagegen keine positiven Anti-cTnI-Werte nachweisen. Adamczyk et al. erforschten das Vorkommen von Anti-cTnI bei einem Patientenkollektiv mit kardialen Erkrankungen und Infektions- und Autoimmunkrankheiten im Vergleich mit einer gesunden Kontrollpopulation (75). In beiden Kollektiven waren die Anti-cTnI mit circa 12 % in gleicher Höhe vorhanden und sie konnten keinen signifikanten Unterschied nachweisen. Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte in einer ähnlich definierten Patientengruppe im Vergleich mit einem gesunden Kontrollkollektiv das Vorkommen von Anti-cTnI und erhielten hierbei ebenfalls nicht signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen (76). Diese Resultate entsprechen in etwa unseren Untersuchungen, wobei zu konstatieren ist, dass die Erkrankungen der Patientenkollektive von Adamczyk et al. nur sehr allgemein definiert sind. Die Gruppe um Eriksson et al. publizierte schon mehrfach über das Vorkommen der Anti-cTnI. In einer ihrer ersten Untersuchungen beschrieben sie das Vorhandensein eines Antikörpers, der als ein Interferenzfaktor bei cTnI-Assays eine wichtige Rolle spielt. (73). Im weiteren Verlauf wurden diese Antikörper als Anti-cTnI identifiziert. Aufgrund dieser Daten und weiterer nicht publizierter Ergebnisse stellten sie fest, dass bei 3 –

6 % der Patienten ohne kardiale Erkrankungen Anti-cTnI vorhanden seien (65). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz hingegen identifizierten sie 16 % der Patienten mit Anti-cTnI (78).

Da es sich bei der Anti-cTnI-Messung um kein standardisiertes Verfahren handelt und auch die Cut-off-Werte individuell bestimmt werden, werden die Vergleiche der verschiedenen Studien erschwert. Dennoch wird deutlich, dass es beim Vergleich der bisherigen Studien mit den vorliegenden Ergebnissen verschiedene Tendenzen gibt. Eine mögliche Ursache für das unterschiedliche Verhalten könnte die Ätiologie der Herzinsuffizienz sein. In den meisten tierexperimentellen Studien und auch in den klinischen Studien liegt der Herzinsuffizienz ätiologisch eine DCM zugrunde, zu den häufigsten Ursachen der Herzinsuffizienz unseres Patientenkollektivs zählten dagegen KHK und arterieller Hypertonus.

Um zu beweisen, dass die Anti-cTnI an der Entstehung der Herzinsuffizienz beteiligt sind, wären der Nachweis von höheren Werten der Anti-cTnI im Vergleich zu den Gesunden sowie eine Korrelation mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz von Bedeutung.

Könnte diese Bedeutung nachgewiesen werden, erhielte man ganz neue therapeutische Ansätze. Zur Therapie einer kardialen Dysfunktion bei Vorhandensein von kardialen Antikörpern wurden vor allem Arbeiten über Patienten mit DCM veröffentlicht. Diese Studien weisen darauf hin, dass verschiedene kardiale Antikörper eine aktive Rolle bei der DCM spielen und zu einer kardialen Dysfunktion führen können (96). Die Entfernung dieser nicht genauer definierten kardialen Antikörper durch eine Immunoabsorption verbesserte die kardiale Hämodynamik (97, 98). Könnte die Bedeutung der Anti-cTnI nachgewiesen werden, wäre es möglich, durch die Entfernung der Anti-cTnI durch eine Plasmapherese oder eine Aktivitätsblockierung mit Antikörpern einen Rückgang in der Inzidenz der Herzinsuffizienz zu erzielen (99). Antiinflammatorische Medikamente für Autoimmunkrankheiten wären ein weiterer Therapieansatz (64).

Bisher konnte jedoch die Bedeutung der Anti-cTnI bei einer Herzinsuffizienz noch nicht nachgewiesen werden. Die Präsenz der Anti-cTnI in einem Patientenkollektiv, das unserem ähnelt, scheint somit bisher wenig nützlich für die klinische Beurteilung der Herzinsuffizienz zu sein. Um die klinische Signifikanz der Anti-cTnI zu verdeutlichen, sind weitere Studien mit größeren Patientenzahlen notwendig.

4.2.1.2 cTnI

Entsprechende Studien verdeutlichen, dass die cTn neben der Identifikation des Myokardinfarkts auch bei Kollektiven mit einer Herzinsuffizienz eine hohe prognostische Bedeutung besitzen (7, 55-57). Die Mechanismen der cTn-Freisetzung bei einer Herzinsuffizienz sind jedoch noch nicht endgültig geklärt. Unabhängig von der klassischen

Myokardischämie werden folgende Möglichkeiten für die cTn-Erhöhungen diskutiert: ein nicht-ischämischer myokardialer Zelltod oder eine erhöhte reversible Durchlässigkeit der Zellmembran für cTn durch Veränderungen in der Integrität und Permeabilität (100, 101).

Eine Studie mit gesunden Probanden wies nach, dass die cTn-Level durch das Alter und Geschlecht beeinflusst werden (102). Im höheren Alter besteht die Möglichkeit der physiologischen Umstrukturierung des Herzens. Das kann zu einer sub-klinischen kardialen Schädigung führen und mit dem Risiko einer späteren Herzinsuffizienz assoziiert sein (102).

Häufig wird die Ätiologie der Herzinsuffizienz bei der Interpretation der cTn-Werte nicht genauer analysiert. Miller et al. demonstrierten, dass Patienten, bei denen der Herzinsuffizienz eine Ischämie zugrunde lag, höhere cTn-Level im Vergleich zu einer nicht ischämischen Herzinsuffizienz zeigten (103). Aber auch bei einer Herzinsuffizienz nicht ischämischer Genese werden erhöhte cTn-Werte eruiert (58). Horwich et al. berichteten, dass erhöhte cTnI-Werte bei etwa der Hälfte von 240 Patienten mit einer fortgeschrittenen chronischen nicht-ischämischen Herzinsuffizienz gefunden wurden (7). Bei der Analyse der schwedischen Daten der Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM) konnten Zethelius et al. nachweisen, dass erhöhte cTnI-Werte bei Männern ohne klinische Anzeichen einer KHK mit einem erhöhten Risiko für eine KHK in den folgenden 10 Jahren assoziiert sind (104). Basierend auf diesen Ergebnissen, wiesen Sundström et al. nach, dass erhöhte cTnI-Level unabhängig von anderen Risikofaktoren mit einer erhöhten Inzidenz von Herzinsuffizienz einhergehen (105).

Bei einer Herzinsuffizienz finden sich niedrigere cTn-Level als bei einer akuten Myokardischämie, auch finden sich nicht die typischen Verläufe der Werte im Verlauf der Erkrankung (106). Es zeigt sich aber eine Korrelation zwischen der Höhe des cTn und der Schwere der Herzinsuffizienz (10).

Die vorliegende Studie steht in Einklang mit diesen Ergebnissen. Wir wiesen den signifikanten Zusammenhang zwischen den Schweregraden der Herzinsuffizienz und der Höhe der cTnI-Werte nach.

Die cTn-Konzentrationen könnten frühere Informationen als die herkömmliche Diagnostik bei der Herzinsuffizienz liefern und auch schon eine subklinische Schädigung bei noch normaler EF nachweisen (107). Die cTn-Messung könnte ebenfalls die Identifikation von herzinsuffizienten Patienten mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse erleichtern. Diese Patienten würden möglicherweise von einer aggressiveren Therapie profitieren (7). Bei einer gemeinsamen Auswertung mit NT-proBNP erhält man noch bessere Resultate bei der Risikostratifizierung im Gegensatz zur Nutzung eines alleinigen Markers (7,

10). cTnI zeigt die myokardiale Zellschädigung an und NT-proBNP die linksventrikuläre Überlastung. Diese Multimarker-Strategie bei der Risikostratifizierung wird auch beim ACS genutzt, hier liefert die Kombination aus cTnI, BNP und CRP zusätzliche prognostische Informationen (108).

4.2.1.3 NT-proBNP

Die natriuretischen Peptide sind aufgrund ihrer wichtigen klinischen Bedeutung seit 2001 in den ESC Leitlinien zur Diagnose der Herzinsuffizienz enthalten (11).

Wir konnten den Zusammenhang zwischen dem NT-proBNP und den Stadien der Herzinsuffizienz in unserer Studie bestätigen. Das NT-proBNP stieg signifikant mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz an. Diese Ergebnisse unterstreichen den wichtigen Stellenwert des NT-proBNP in der Diagnose der Herzinsuffizienz.

4.2.1.4 Korrelationen zwischen den Biomarkern

Zwischen Anti-cTnI und NT-proBNP ließ sich keine Korrelation aufweisen ($r = 0,001$) und die Korrelation zwischen Anti-cTnI und cTnI ($r = 0,19$) war nur schwach ausgeprägt. Hierfür könnten verschiedene Gründe verantwortlich sein. 1.) Die Marker decken unterschiedliche pathophysiologische Prozesse der Herzinsuffizienz auf. 2.) Anti-cTnI ist kein geeigneter Marker für die Herzinsuffizienz.

Für NT-proBNP ist die diagnostische Vorhersagekraft bei der Herzinsuffizienz gesichert. Die Korrelation zwischen cTnI und NT-proBNP ($r = 0,61$) war mittelstark ausgeprägt. Diese Analyse könnte somit auch die schon unter 4.2.1.2 erwähnte Bedeutung von cTnI bei der Herzinsuffizienzdiagnostik unterstützen.

4.2.2 β -Blocker-Therapie

Auf den Ergebnissen bzw. Erkenntnissen aus zahlreichen klinischen, randomisierten und doppelblinden Studien (31-33, 42, 43) an mehr als 20.000 Patienten beruhen die Empfehlungen der neuesten ESC Leitlinien für den Gebrauch von β -Blockern bei Herzinsuffizienz (11). Die β -Blocker werden bei allen symptomatischen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion sowie bei asymptomatischer systolischer Dysfunktion aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung empfohlen (11).

Die meisten Studien berücksichtigten vor allem die Patienten mit einer LVEF $< 35\%$ und bisher gibt es keine gesicherte Therapie für die Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion (109). In der vorliegenden Studie wies über die Hälfte der Patienten eine alleinige diastolische Dysfunktion auf, dies muss beim Vergleich mit den anderen Studien berücksichtigt werden.

4.2.2.1 Anti-cTnI

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Anti-cTnI-Konzentrationen im Verlauf der β -Blocker-Titration. Dieser Zusammenhang wurde bisher noch nie untersucht und wir wissen bisher sehr wenig über das Vorkommen, die Aktivität sowie über die Ausscheidung von Anti-cTnI, daher gestaltet sich der Vergleich mit anderen Studienergebnissen schwierig.

Es existieren verschiedene Hypothesen, welche diesen Anstieg erklären könnten. Eine Möglichkeit könnte darin bestehen, dass die β -Blocker zu einer immunen Dysregulation in einer Untergruppe der Herzinsuffizienzpatienten führen und diese dann einen Anstieg der Anti-cTnI hervorruft. Die β -Blocker könnten ebenfalls die Ausscheidung oder den Abbau der Anti-cTnI beeinflussen, wie es beispielsweise von den natriuretischen Peptiden bekannt ist. Am unwahrscheinlichsten ist, dass die β -Blocker-Therapie keinen Einfluss auf die Anti-cTnI besaß und sie durch eine Verstärkung der Herzinsuffizienz anstiegen. Gegen diese letzte Hypothese spricht, dass die Anti-cTnI nicht mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz assoziiert sind und andere klinische Parameter auf eine Verbesserung der Herzinsuffizienz unter der Therapie hindeuten.

Dieser Verlauf der Anti-cTnI unter der β -Blocker-Titration ist eine sehr interessante Feststellung und es sind weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl und einem längeren Follow-up nötig.

4.2.2.1.1 Anti-cTnI Positivität

Die genauere Untersuchung der Ergebnisse durch die Differenzierung der Studienpopulation in Anti-cTnI positive und negative Patienten realisierte keine relevanten Unterschiede. Die signifikanten Unterschiede in der Veränderung des linksventrikulären diastolischen Diameters sowie des diastolischen Blutdrucks beim Follow-up scheinen eher zufälliger Natur zu sein.

Die wenigen signifikanten Unterschiede zwischen den Anti-cTnI+/- Patienten könnten auf andere, von uns nicht untersuchte, pathologische Prozesse hindeuten. Möglicherweise könnten die Anti-cTnI solche Patienten identifizieren, bei welchen der Herzinsuffizienz ein immunologischer Prozess zugrunde liegt. Die Beobachtung, dass die Patienten, die zur Baseline-Untersuchung Anti-cTnI+ waren, auch zur Follow-up-Untersuchung Anti-cTnI+ verblieben, würde diese Idee unterstützen.

4.2.2.2 cTnI

Kardiale Troponine in Bezug auf die Herzinsuffizienztherapie sind bisher kaum untersucht. Latini et al. haben festgestellt, dass die serielle Messung der cTn-Konzentration für das therapeutische Management der Herzinsuffizienz klinisch relevant sein könnte (10). Eine

andere Untersuchung belegte, dass die β -Blocker mit einem niedrigeren Risiko für die Positivierung von cTn-Werten assoziiert sind (110).

In unserer Studie kam es im Verlauf der β -Blocker-Therapie zu einem signifikanten Abfall der cTnI-Werte. Nur wenige Studien haben den Verlauf von cTn über eine bestimmte Zeitperiode evaluiert. Daher ist noch nicht bekannt, ob cTn geeignete Marker für den Erfolg einer Herzinsuffizienztherapie darstellen können. Miller et al. untersuchten den Verlauf von cTn-Werten und BNP bei chronisch herzinsuffizienten Patienten alle 3 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren (111). Sie wiesen nach, dass einerseits neue cTn-Erhöhungen im Verlauf zu einem höheren Risiko führten und andererseits das Risiko abgeschwächt wurde, wenn die cTn-Level wieder sanken. In Bezug auf den Abfall der cTn-Werte während der Therapie in unserer Studie könnte das auf einen möglichen Erfolg und eine bessere Prognose hindeuten. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Messung von cTn-Werten im Verlauf einer Herzinsuffizienztherapie durchaus von Nutzen sein könnte.

Da es zum jetzigen Zeitpunkt noch keine vergleichbaren Studien gibt, stellen unsere Ergebnisse eine interessante Feststellung dar und bieten berechtigten Anlass für weitere Studien.

4.2.2.2.1 cTnI Positivität

Zur genaueren Analyse der Ergebnisse differenzierten wir die Patienten in eine cTnI positive und negative Gruppe. Im Vergleich zu den cTnI- Patienten wiesen die cTnI+ Patienten signifikant höhere Level an NT-proBNP, dilatiertere linke Ventrikel sowie eine schlechtere systolische Funktion auf. Der Blutdruck (systolisch und diastolisch) war in der cTnI+ Gruppe signifikant niedriger. In Bezug auf die Schweregrade der Herzinsuffizienz sowie die Funktionsstörung zeigten sich eine signifikante Abgrenzung zwischen beiden Gruppen. Die Unterschiede zwischen den cTnI+/- Patienten weisen auf ein klar abzugrenzendes, stärkeres kardiovaskuläres Risikoprofil der cTnI+ Patienten hin.

Im Verlauf der β -Blocker-Titration zeigten sich keine weiteren Veränderungen zwischen den cTnI+ und cTnI- Patienten.

4.2.2.3 NT-proBNP

Zu den natriuretischen Peptiden im Verlauf der β -Blocker-Titration gibt es schon zahlreiche Studien, hierbei wird in einigen Studien ein Anstieg im Verlauf der Titration festgestellt (112-114) und andere Studien wiederum zeigen einen signifikanten Abfall (115-117) der Peptide. Dieser Unterschied wird u. a. mit der Länge des Follow-ups erklärt. Fand das Follow-up nur

Tage bis Wochen nach dem Einschluss statt, kam es eher zu einem Anstieg, lagen dagegen Monate zwischen beiden Untersuchungen, wurde ein Abfall beobachtet.

Bei unserer Studie fand das Follow-up im Median nach 85 Tagen statt, also eher in einem Zeitraum von kurzer Dauer.

Die Divergenz der Ergebnisse der klinischen Studien über den Effekt der β -Blocker auf die natriuretischen Peptide (112, 113, 116, 117) ist einerseits erklärbar mit den verschiedenen Zeitabständen bis zur Durchführung des Follow-ups, sie implizieren jedoch auch, dass es sich um ein sehr komplexes Verhalten der natriuretischen Peptide im Verlauf der β -Blocker-Titration handelt. Bei der vorliegenden Arbeit kam es zu keiner signifikanten Veränderung der NT-proBNP-Konzentration.

Ob die natriuretischen Peptide zur Steuerung der Herzinsuffizienztherapie geeignet sind, wird durchaus kontrovers diskutiert. Einige Studienergebnisse weisen einen besseren Verlauf bei einer durch natriuretische Peptide gesteuerten Therapie im Vergleich zu einer klinischen Therapiesteuerung nach (118-120). In der TIME-CHF (Trial of intensified versus standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure) Studie zeigte sich jedoch kein eindeutiger Vorteil zwischen einer sowohl BNP als auch klinisch gesteuerten im Gegensatz zu einer allein klinisch gesteuerten Herzinsuffizienztherapie in Bezug auf die primären Endpunkte Letalität, Rehospitalisierung und Lebensqualität (121). Es zeigte sich jedoch der Trend, dass die älteren Patienten zwischen 60 und 74 Jahren von der NT-proBNP gesteuerten Therapie profitierten. Dennoch macht die TIME-CHF Studie deutlich, dass die Höhe der natriuretischen Peptide zum jetzigen Zeitpunkt nur eine limitierte Aussagekraft über die Wirksamkeit der Herzinsuffizienztherapie besitzt. In den ESC Leitlinien wird derzeit noch keine Empfehlung zur Therapiesteuerung mit den natriuretischen Peptiden gegeben (11). Die diagnostische und prognostische Wichtigkeit wird dadurch nicht infrage gestellt.

4.2.2.4 Klinische Parameter

Die vorliegende Studie belegt, dass eine β -Blocker-Therapie zu einer signifikanten Verbesserung objektiv erhebbarer klinischer Befunde führt. Zur Follow-up-Untersuchung wiesen die Patienten signifikante Senkungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Ruheherzfrequenz auf. Die Ejektionsfraktion nahm zum Follow-up signifikant zu.

Eine Reduktion des diastolischen und systolischen Blutdrucks wurde bereits bei CIBIS II nachgewiesen (122). Die Analyse der CIBIS II Daten erbrachte, dass einerseits der Abfall des systolischen Blutdrucks mit einer schlechteren Prognose und häufigeren Krankenhauseinweisungen assoziiert war, die Senkung des diastolischen Blutdrucks hingegen zeigte eine positive Wirkung und war mit selteneren Krankenhauseinweisungen assoziiert.

Die Ruheherzfrequenz ist der am meisten genutzte Parameter, um das Level der β -Blockade in der klinischen Praxis zu bewerten (123). In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse, in der alle wichtigen β -Blocker Studien eingeschlossen waren, wurde bestätigt, dass die Herzfrequenzreduktion die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse vermindert und zu einer Verbesserung der Lebenserwartung führt (124). Die β -Blocker müssen langsam einschleichend begonnen werden und es sollte, wenn möglich, die Tageshöchstdosis des jeweiligen β -Blockers erreicht werden (11). Eine retrospektive Analyse der MERIT-HF-Studie lässt die Vermutung zu, dass eine optimale Dosierung auch durch eine ausreichende Frequenzlimitierung angezeigt werden kann. Diese Frequenzlimitierung ist auch schon mit niedrigeren Dosen möglich (125). Prospektive Studien zu diesem Thema fehlen noch. Ausschlaggebend für den Therapieerfolg ist auch die Ruheherzfrequenz zu Beginn der Therapie. Ein größerer Nutzen der Therapie lässt sich bei den Patienten mit einer schnellen Ruheherzfrequenz nachweisen (126).

In früheren Studien wurde, unabhängig von der Art des β -Blockers, im Verlauf der Titrationsphase eine Zunahme der EF von 4,9 % - 6 % beobachtet (127-129). Die EF in der vorliegenden Studie zeigte zwar eine signifikante, aber im Vergleich geringere Zunahme von nur 1,5 %. Im Gegensatz zur Herzfrequenzreduktion, welche sehr schnell nach der β -Blockergabe auftritt, dauert die Verbesserung der linksventrikulären Funktion einige Monate. Zu Beginn der Therapie wirkt die β -Blockergabe negativ inotrop und erst nach einiger Zeit ist die Verbesserung im Sinne einer höheren EF messbar. Die Dauer des Follow-ups ist daher entscheidend für die Höhe der EF. In unserer Studie fand die Follow-up-Untersuchung im Durchschnitt schon nach 3 Monaten statt, bei den eben erwähnten Studien lag die Follow-up-Dauer bei 12 - 24 Monaten. Dies kann ein Grund für die Divergenz der Ergebnisse sein.

4.2.2.5 Titrationserfolg

Zur differenzierten Analyse der Ergebnisse haben wir das Patientenkollektiv je nach dem Erreichen bzw. dem Nichterreichen der vollen Tagesdosis in 2 Gruppen differenziert. Diese Einteilung haben wir gewählt, da in vielen Studien und Leitlinien die volle Tagesdosis bzw. die maximal tolerierte Dosis bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz empfohlen werden (11). Die maximale Tagesdosis wurde in den großen Interventionsstudien CIBIS II, Copernicus, MERIT-HF bei 42 %, 75 % bzw. 64 % erreicht (130). In der vorliegenden Arbeit konnte die Tageshöchstdosis von Bisoprolol oder Carvedilol bei 35 % der Patienten zum Abschluss der Studie eingenommen werden. Beim Vergleich der bisherigen Ergebnisse der oben genannten Studien mit den Ergebnissen unserer Studie wird ersichtlich, dass es große Unterschiede bei der Erreichung der Tageshöchstdosis gibt. Mögliche Ursachen für diese Unterschiede können

in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs begründet sein. In unserer Studienpopulation war der Anteil an Patienten mit einer diastolischen Funktionsstörung sehr viel höher als in den anderen oben genannten Studien. Bei diesen Studien wurden auch besonders selektierte und relativ junge herzinsuffiziente Patienten untersucht. Das mittlere Alter dieser Patienten lag zwischen 61 und 65 Jahren, wohingegen der Altersdurchschnitt bei unserem Patientenkollektiv bei 73 Jahren lag. Die Multimorbidität älterer Patienten erschwert die Therapieoptimierung mit β -Blockern. In der SENIORS Studie erreichten jedoch 65 % der Patienten (Altersdurchschnitt: 76,1 Jahre) die empfohlene Tagesdosis von Nebivolol (49). In der vorliegenden Studie werden die Unterschiede der beiden β -Blocker Bisoprolol und Carvedilol bei älteren Patienten untersucht und es wird davon ausgegangen, dass die Carvedilol-Gruppe aufgrund der häufiger auftretenden Nebenwirkungen weniger oft die Zieldosis erreicht. Die möglicherweise schlechtere Verträglichkeit von Carvedilol könnte ein Grund für das seltene Erreichen der Zieldosis sein. Diese Annahme wird jedoch durch den hohen Prozentsatz der Patienten, die in der Copernicus-Studie die Tageshöchstdosis von Carvedilol erreichten, abgeschwächt. Es kann ebenfalls diskutiert werden, dass Carvedilol durch die Alpha-Blockade und die daraus resultierende vasodilatierende Wirkung besser vertragen wird (130).

Bei der Analyse der Ergebnisse zwischen den Gruppen des Titrationserfolgs ergaben sich nur wenige signifikante Unterschiede. Im gesamten Studienkollektiv jedoch konnten im Rahmen der β -Blocker-Titration eine Vielzahl an signifikanten Veränderungen beobachtet werden, diese sind unter 4.2.2.4 zusammengefasst. Das deutet darauf hin, dass die Effekte, die von einer β -Blockade erwartet werden, teilweise auch schon bei nicht maximalen Tagesdosen erreicht werden können.

Signifikante Unterschiede zwischen den erfolgreich titrierten Patienten und den Patienten, bei denen kein Titrationserfolg zu verzeichnen war, fanden sich in der signifikant höheren mittleren Herzfrequenz im Langzeit-EKG bei der Baseline-Untersuchung sowie in einem signifikant geringeren Anstieg des Anti-cTnI.

Der geringe Anstieg des Anti-cTnI könnte ein Maß für die Wirksamkeit eines β -Blockers darstellen und möglicherweise als ein Prädiktor für den Titrationserfolg gelten. Diejenigen Patienten, die diese Veränderungen aufweisen, scheinen die Einnahme eines β -Blockers gut zu tolerieren und konnten auf die maximale Dosis eingestellt werden. Dies ist die erste Studie zu den Anti-cTnI im Verlauf einer β -Blocker-Titration und weitere Studien müssen folgen, um die Bedeutung der Anti-cTnI zu analysieren.

Diskussion

In Bezug auf die Herzfrequenz konnte bereits aufgezeigt werden, dass Patienten mit einer höheren Ruheherzfrequenz einen größeren Nutzen durch die β -Blocker-Therapie generieren (126). Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass diese Patienten auch erfolgreicher titriert werden können. Eine ähnliche nachträgliche Subgruppenanalyse wurde bei der MERIT-HF Studie durchgeführt (125). Der Titrationserfolg wurde mit dem Erreichen von mehr als der Hälfte der Tagesdosis definiert und dementsprechend wurde die Studienpopulation in 2 Gruppen unterteilt. Bei dieser Analyse wurde deutlich, dass der häufigste Grund für die Beibehaltung einer niedrigen β -Blocker-Dosis eine niedrige Herzfrequenz war. Daraus ließe sich schließen, dass Patienten mit einer initial höheren Herzfrequenz auf höhere β -Blocker-Dosen eingestellt werden.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es die Bedeutung der Anti-cTnI an einem gut definierten Patientenkollektiv mit einer Herzinsuffizienz zu evaluieren. Die Veränderungen der Anti-cTnI in der Korrelation zu NT-proBNP und cTnI wurden im Rahmen einer β -Blocker-Therapie bei älteren, chronisch herzinsuffizienten Patienten untersucht.

Im Vergleich mit dem gesunden Kollektiv sowie zwischen den Schweregraden der Herzinsuffizienz konnten keine signifikanten Unterschiede erhoben werden. Die Präsenz der Anti-cTnI in einem Patientenkollektiv mit einer Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese scheint somit bisher für die klinische Beurteilung der Herzinsuffizienz wenig nützlich zu sein. NT-proBNP und cTnI hingegen verliefen signifikant mit den Schweregraden der Herzinsuffizienz. NT-proBNP ist in der Herzinsuffizienzdiagnostik etabliert, cTnI ist in diesem Zusammenhang noch wenig erforscht, bietet jedoch Anlass für weitere Studien.

Die Korrelationen zwischen Anti-cTnI und NT-proBNP bzw. cTnI waren nur schwach ausgeprägt. Möglicherweise decken die Marker einen jeweils anderen Teil des pathophysiologischen Prozesses der Herzinsuffizienz auf. NT-proBNP und cTnI hingegen wiesen eine stärkere Korrelation auf.

Die genauere Untersuchung der Ergebnisse durch die Differenzierung der Studienpopulation in Anti-cTnI \pm Patienten generierte keine relevanten Unterschiede. Das könnte auf eine Differenzierung von anderen, von uns nicht untersuchten pathologischen Prozessen hindeuten. Die cTnI \pm Patienten hingegen zeigten signifikante Unterschiede und weisen auf ein klar abzugrenztes stärkeres kardiovaskuläres Risikoprofil der cTnI $+$ Patienten hin.

Nach der Optimierung der β -Blocker-Therapie ließ sich für die Anti-cTnI eine signifikante Zunahme nachweisen. Dieser bisher noch nie untersuchte Zusammenhang ist eine interessante Feststellung. Im Gegensatz zu den Anti-cTnI fiel cTnI signifikant im Verlauf der β -Blocker-Therapie ab. Die Messung von cTnI im Rahmen einer Herzinsuffizienztherapie könnte somit durchaus von Nutzen sein. Die NT-proBNP-Werte zeigten keine signifikanten Veränderungen. Bisher wird kontrovers diskutiert, ob die natriuretischen Peptide zur Therapiesteuerung der Herzinsuffizienz geeignet sind. Die β -Blocker-Therapie führte zu einer signifikanten Verbesserung der objektiv erhebbaren Befunde, die auf einen Erfolg der Therapie hindeuten. Bei der Evaluation der Ergebnisse des Titrationserfolgs fanden sich bei den erfolgreich titrierten Patienten eine initial höhere Herzfrequenz und ein geringer Anstieg der Anti-cTnI. Schon in früheren Studien konnte verdeutlicht werden, dass Patienten mit einer höheren Ruheherzfrequenz einen größeren Nutzen durch β -Blocker generieren. Der geringere Anti-cTnI Anstieg könnte ein Maß für den Erfolg einer β -Blocker-Therapie darstellen.

6 Literaturverzeichnis

1. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-2018.
2. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, et al. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:728-735.
3. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-167.
4. Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and prognosis in patients with acute dyspnea, including those with acute heart failure. *Am J Cardiol* 2008;101:49-55.
5. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278-1283.
6. Hartmann F, Packer M, Coats AJS, et al. Prognostic Impact of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Severe Chronic Congestive Heart Failure: A Substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Trial. *Circulation* 2004;110:1780-1786.
7. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;108:833-8.
8. You JJ, Austin PC, Alter DA, Ko DT, Tu JV. Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure. *Am Heart J* 2007;153:462-70.
9. Peacock WF, IV, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac Troponin and Outcome in Acute Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-2126.
10. Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic Value of Very Low Plasma Concentrations of Troponin T in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *Circulation* 2007;116:1242-1249.
11. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. [ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1329 e1-70.
12. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 1999;20:421-8.
13. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602.
14. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.

Literaturverzeichnis

15. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-22.
16. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999;1:229-41.
17. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol* 2005;94:488-509.
18. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995;75:220-3.
19. Yusuf S, Pitt B. A lifetime of prevention: the case of heart failure. *Circulation* 2002;106:2997-8.
20. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154-235.
21. Kasper DL BE, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition ed. New York: NY:McGraw-Hill, 2008.
22. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1277-82.
23. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002;105:1503-8.
24. Fauci AS BE, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. In: Anthony S. Fauci DLK, Dan L. Longo, Eugene Braunwald, Steohen I. Hauser, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition ed. New York: McGraw-Hill, 2008:1444-1445.
25. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, et al. Effects of Exercise Training on Left Ventricular Function and Peripheral Resistance in Patients With Chronic Heart Failure: A Randomized Trial. *JAMA* 2000;283:3095-3101.
26. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
27. Swedberg K, Kjekshus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol* 1988;62:60A-66A.

Literaturverzeichnis

28. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678-84.
29. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005;7:710-21.
30. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
31. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
32. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
33. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *Jama* 2003;289:712-8.
34. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
35. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37:1022-36.
36. Ganong WF. Review of medical physiology. Review of medical physiology. New York: Lange Med. Books/McGraw-Hill, 2003:220-221, 604-605.
37. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
38. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Malloy CR, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. Improvements in hemodynamic, contractile, and diastolic performance with bucindolol. *Circulation* 1990;82:473-83.
39. Andersson B, Hamm C, Persson S, et al. Improved exercise hemodynamic status in dilated cardiomyopathy after beta-adrenergic blockade treatment. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1397-404.

Literaturverzeichnis

40. Ferro G, Duilio C, Spinelli L, et al. Effects of beta blockade on the relation between heart rate and ventricular diastolic perfusion time during exercise in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991;68:1101-3.
41. Cleland JG, Bristow MR, Erdmann E, et al. Beta-blocking agents in heart failure. Should they be used and how? *Eur Heart J* 1996;17:1629-39.
42. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *Jama* 2000;283:1295-302.
43. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
44. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, et al. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1154-61.
45. Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel TH. Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:497-502.
46. Fowler MB. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol in severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:35B-9B.
47. Johansson S, Wallander MA, Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA. Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. *Eur J Heart Fail* 2001;3:225-31.
48. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426-35.
49. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
50. Hamm CW. Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS). *Der Kardiologe* 2009 2009:1-16.
51. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.

Literaturverzeichnis

52. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;102:1216-20.
53. Higgins JP, Higgins JA. Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. *Clin Invest Med* 2003;26:133-47.
54. Fromm RE, Jr. Cardiac troponins in the intensive care unit: common causes of increased levels and interpretation. *Crit Care Med* 2007;35:584-8.
55. Sato Y, Kataoka K, Matsumori A, et al. Measuring serum aminoterminal type III procollagen peptide, 7S domain of type IV collagen, and cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and secondary cardiomyopathy. *Heart* 1997;78:505-8.
56. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001;103:369-74.
57. Stanton EB, Hansen MS, Sole MJ, et al. Cardiac troponin I, a possible predictor of survival in patients with stable congestive heart failure. *Can J Cardiol* 2005;21:39-43.
58. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997;80:88-90.
59. Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC, Cassaro-Strunz C, Latorre Mdo R, Ramires JA. Serial measure of cardiac troponin T levels for prediction of clinical events in decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004;10:43-8.
60. Sato Y, Taniguchi R, Makiyama T, et al. Serum cardiac troponin T and plasma brain natriuretic peptide in patients with cardiac decompensation. *Heart* 2002;88:647-8.
61. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:608-11, A9.
62. Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, et al. Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2002;113:717-22.
63. Wu AH, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin Chim Acta* 1999;284:161-74.
64. Wu AH. Cardiac troponin: friend of the cardiac physician, foe to the cardiac patient? *Circulation* 2006;114:1673-5.
65. Pettersson K, Eriksson S, Wittfooth S, et al. Autoantibodies to cardiac troponin associate with higher initial concentrations and longer release of troponin I in acute coronary syndrome patients. *Clin Chem* 2009;55:938-45.
66. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science* 2001;291:319-22.

Literaturverzeichnis

67. Nishimura H, Agata Y, Kawasaki A, et al. Developmentally regulated expression of the PD-1 protein on the surface of double-negative (CD4-CD8-) thymocytes. *Int Immunol* 1996;8:773-80.
68. Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat Med* 2003;9:1477-83.
69. Lappe JM, Pelfrey CM, Tang WH. Recent insights into the role of autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2008;14:521-30.
70. Goser S, Andrassy M, Buss SJ, et al. Cardiac troponin I but not cardiac troponin T induces severe autoimmune inflammation in the myocardium. *Circulation* 2006;114:1693-702.
71. Eriksson S, Junikka M, Pettersson K. An interfering component in cardiac troponin I immunoassays-Its nature and inhibiting effect on the binding of antibodies against different epitopes. *Clin Biochem* 2004;37:472-80.
72. Bohner J, von Pape KW, Hannes W, Stegmann T. False-negative immunoassay results for cardiac troponin I probably due to circulating troponin I autoantibodies. *Clin Chem* 1996;42:2046.
73. Eriksson S, Junikka M, Laitinen P, et al. Negative interference in cardiac troponin I immunoassays from a frequently occurring serum and plasma component. *Clin Chem* 2003;49:1095-104.
74. Eriksson S, Ilva T, Becker C, et al. Comparison of cardiac troponin I immunoassays variably affected by circulating autoantibodies. *Clin Chem* 2005;51:848-55.
75. Adamczyk M, Brashear RJ, Mattingly PG. Circulating cardiac troponin-I autoantibodies in human plasma and serum. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:67-74.
76. Adamczyk M, Brashear RJ, Mattingly PG. Prevalence of Autoantibodies to Cardiac Troponin T in Healthy Blood Donors. *Clin Chem* 2009.
77. Leuschner F, Li J, Goser S, et al. Absence of auto-antibodies against cardiac troponin I predicts improvement of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008;29:1949-55.
78. Miettinen KH, Eriksson S, Magga J, et al. Clinical significance of troponin I efflux and troponin autoantibodies in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2008;14:481-8.
79. Shmilovich H, Danon A, Binah O, et al. Autoantibodies to cardiac troponin I in patients with idiopathic dilated and ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007;117:198-203.
80. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.

Literaturverzeichnis

81. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
82. Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005;46:610-20.
83. Sugiura T, Takase H, Toriyama T, et al. Circulating levels of myocardial proteins predict future deterioration of congestive heart failure. *J Card Fail* 2005;11:504-9.
84. Tang WH, Francis GS, Morrow DA, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* 2007;116:e99-109.
85. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
86. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994;343:440-4.
87. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *Jama* 2006;296:2209-16.
88. Zeller M, Cottin Y, Laurent Y, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology* 2004;102:37-40.
89. Mockel M, Muller R, Vollert JO, et al. Role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in risk stratification in patients presenting in the emergency room. *Clin Chem* 2005;51:1624-31.
90. Ewald B, Ewald D, Thakkestian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;38:101-13.
91. Raem AM. *Immunoassays*. Heidelberg: Elsevier, Spektrum, Akad. Verl., 2007:14.
92. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
93. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceutical Products for Human Use: ICH Harmonized Tripartite Guideline, "Guideline for Good Clinical Practice". Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 10 June 1996. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>. 17.09. 2009

94. World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki (Finland), June 1964. Last amendment by the 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008 <http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>. 17.09. 2009
95. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260-9.
96. Schulze K, Becker BF, Schauer R, Schultheiss HP. Antibodies to ADP-ATP carrier--an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy--impair cardiac function. *Circulation* 1990;81:959-69.
97. Felix SB, Staudt A, Dorffel WV, et al. Hemodynamic effects of immunoabsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1590-8.
98. Dorffel WV, Felix SB, Wallukat G, et al. Short-term hemodynamic effects of immunoabsorption in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997;95:1994-7.
99. Staudt A, Staudt Y, Dorr M, et al. Potential role of humoral immunity in cardiac dysfunction of patients suffering from dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:829-36.
100. Hessel MH, Michielsen EC, Atsma DE, et al. Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage. *Exp Mol Pathol* 2008;85:90-5.
101. Bertinchant JP, Polge A, Robert E, et al. Time-course of cardiac troponin I release from isolated perfused rat hearts during hypoxia/reoxygenation and ischemia/reperfusion. *Clin Chim Acta* 1999;283:43-56.
102. Clerico A, Fortunato A, Ripoli A, et al. Distribution of plasma cardiac troponin I values in healthy subjects: pathophysiological considerations. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:804-8.
103. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Burnett JC, Jr., Jaffe AS. Troponin, B-type natriuretic peptides and outcomes in severe heart failure: differences between ischemic and dilated cardiomyopathies. *Clin Cardiol* 2007;30:245-50.
104. Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a Predictor of Coronary Heart Disease and Mortality in 70-Year-Old Men: A Community-Based Cohort Study. *Circulation* 2006;113:1071-1078.
105. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L, et al. Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *Eur Heart J* 2009;30:773-781.
106. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047-52.
107. De Gennaro L, Brunetti ND, Cuculo A, et al. Increased troponin levels in nonischemic cardiac conditions and noncardiac diseases. *J Interv Cardiol* 2008;21:129-39.

Literaturverzeichnis

108. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105:1760-3.
109. Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. Bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: rationale and design of the CIBIS-ELD trial. *Clin Res Cardiol* 2008;97:578-86.
110. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Pastor F, et al. [Troponin-T monitoring in outpatients with nonischemic heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:678-86.
111. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, et al. Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure: the importance of change over time. *Circulation* 2007;116:249-57.
112. Sanderson JE, Chan WW, Hung YT, et al. Effect of low dose beta blockers on atrial and ventricular (B type) natriuretic factor in heart failure: a double blind, randomised comparison of metoprolol and a third generation vasodilating beta blocker. *Br Heart J* 1995;74:502-7.
113. Davis ME, Richards AM, Nicholls MG, et al. Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure. *Circulation* 2006;113:977-85.
114. Prakash A, Markham A. Metoprolol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs* 2000;60:647-78.
115. Fujimura M, Yasumura Y, Ishida Y, et al. Improvement in left ventricular function in response to carvedilol is accompanied by attenuation of neurohumoral activation in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2000;6:3-10.
116. Hara Y, Hamada M, Shigematsu Y, et al. Effect of beta-blocker on left ventricular function and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Jpn Circ J* 2000;64:365-9.
117. Kawai K, Hata K, Takaoka H, Kawai H, Yokoyama M. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during beta-blocker therapy: a potential of hormone-guided treatment. *Am Heart J* 2001;141:925-32.
118. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide-Guided Therapy to Improve Outcome in Heart Failure: The STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733-1739.
119. Shah MR. Abstract 2554: STARBRITE: A Randomized Pilot Trial of BNP-Guided Therapy in Patients with Advanced Heart Failure. *Circulation* 2006;114:II_528-.

Literaturverzeichnis

120. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
121. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al. BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure Therapy: The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial. *JAMA* 2009;301:383-392.
122. Lechat P, Hulot J-S, Escolano S, et al. Heart Rate and Cardiac Rhythm Relationships With Bisoprolol Benefit in Chronic Heart Failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001;103:1428-1433.
123. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, et al. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *Eur Heart J* 2005;26:2259-2268.
124. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: {beta}-Blocker Dose, Heart Rate Reduction, and Death in Patients With Heart Failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784-794.
125. Wikstrand J, Hjalmarson Ak, Waagstein F, et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: Analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:491-498.
126. Schleman KA, Lindenfeld JA, Lowes BD, et al. Predicting response to carvedilol for the treatment of heart failure: a multivariate retrospective analysis. *J Card Fail* 2001;7:4-12.
127. Effects of Carvedilol, a Vasodilator- β -Blocker, in Patients With Congestive Heart Failure Due to Ischemic Heart Disease. *Circulation* 1995;92:212-218.
128. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al. Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53:2150-2158.
129. Waagstein F, Hjalmarson A, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *The Lancet* 1993;342:1441-1446.
130. Witte K, Thackray S, Clark AL, Cooklin M, Cleland JGF. Clinical trials update: IMPROVEMENT-HF, COPERNICUS, MUSTIC, ASPECT-II, APRICOT and HEART. *Eur J Heart Fail* 2000;2:455-460.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
Anti-cTnI	Autoantikörper gegen kardiales Troponin I
Anti-cTnI+/-	Anti-cTnI-positiv/negativ
Anti-cTnT	Autoantikörper gegen kardiales Troponin I
AOT	andere offene β -Blocker-Therapie
APZ	Antigenpräsentierende Zelle
AT1-Blocker	Angiotensin-Rezeptorblocker
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
β -Blocker	Betarezeptorblocker
β -Rezeptoren	Betarezeptoren
B	Baseline
BALB/c	bestimmter gezüchteter Mäusestamm
BIC-1	Biomarkers in Cardiology-1
b.i.d.	zweimal am Tag (bis in die)
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
cTn	kardiales Troponin
cTnI	kardiales Troponin I
cTnI+/-	cTnI-positiv/ negativ
CIBIS	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
CIBIS-ELD	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly
COMET	Carvedilol or Metoprolol European Trial
CONSENSUS	Cooperative North Skandinavian Enalapril Survival Study
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
COPERNICUS	Carvedilol Prospective Cumulative Survival Study
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion

Anhang

EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alii/aliae
HDL	High-Density Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
Ig	Immunglobulin
ICM	ischämische Kardiomyopathie
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LAD	Linksatrialer Durchmesser
LDL	Low-Density Lipoprotein
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	Linksventrikuläres endsystolischer Durchmesser
MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial
MHC	major histocompatibility complex
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungs-Infarkt
NT-proBNP	Aminoterminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PD-1	Programmed death receptor 1
PRIDE-Studie	ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Departement
RALES	Ramdomized Aldactone Evaluation Study
RLE	Relative Lichteinheit
ROC	Receiver Operating Characteristics
SENIORS	Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
SV	Schlagvolumen
Tab.	Tabelle
TIME-CHF	Trial of intensified versus standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure
TZR	T-Zell-Rezeptor

Anhang

T _x (x = 1,...4)	Titrationen-Visiten
u. a.	und andere
UAE	unerwünschte aufgetretene Ereignisse
ULSAM	Uppsala Longitudinal Study of Adult Men
U/min	Umdrehungen/Minuten
ValHeFT	Valsartan Heart Failure Trial
vs.	versus
Z. n.	Zustand nach
z. B.	zum Beispiel
zytotox.	zytotoxisch

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Framingham-Kriterien für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz (18)..... 7

Tab. 2: Routinemäßige Untersuchungen zur Diagnostik und Klärung der Ätiologie einer chronischen Herzinsuffizienz (11, 17) 7

Tab. 3: Stadien der Herzinsuffizienz der American Heart Association (AHA) (20) 9

Tab. 4: Stadien der Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)..... 9

Tab. 5: Einschlusskriterien für die Studienteilnahme 19

Tab. 6: Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme 19

Tab. 7: Ausschlusskriterien für das Kontrollkollektiv 21

Tab. 8: Dosisstufen und entsprechende Medikamentendosierungen der β -Blocker 23

Tab. 9: Patientencharakteristika zur Baseline-Untersuchung (Patientenkollektiv: n = 138) .. 29

Tab. 10: Herzkreislaufparameter und Klinische Chemie zur Baseline-Untersuchung (Patientenkollektiv: n=138)..... 30

Tab. 11: Kardiale Grunderkrankungen/Begleiterkrankungen und Begleitmedikation (ohne β -Blocker) zur Baseline-Untersuchung (Patientenkollektiv: n = 138) 31

Tab. 12: β -Blocker Dosisstufen (Patientenkollektiv: n = 138)..... 32

Tab. 13: Klinische Parameter im Verlauf der Titration und die Signifikanz der Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up Untersuchung 33

Tab. 14: Patienten mit ungeplanten Dosisveränderungen (n=14) 35

Tab. 15: Anti-cTnI..... 36

Tab. 16: cTnI+ versus cTnI- Patienten..... 43

Tab. 17: Studienlage zu Anti-cTnI..... 49

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Autoimmune Mechanismen, die potentiell wirksam sind in der Pathogenese der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie; modifiziert nach Lappé et al. 2008 (69)..... 14

Abb. 2: Studienverlauf 22

Abb. 3: Schematischer Ablauf des Architect Anti-cTnI Assay..... 26

Abb. 4: Erklärung der Boxplot-Darstellung 28

Abb. 5: Veränderungen der Anti-cTnI-Werte der Titrationserfolgsgruppen (Erfolg n = 48; kein Erfolg n = 90) 34

Abb. 6: Anti-cTnI Patientenkollektiv (n = 136) und gesundes Kontrollkollektiv (n = 300).... 37

Abb. 7: Punkt- und Liniendiagramm, Verlauf der Anti-cTnI-Werte zwischen der Baseline und dem Follow-up (n = 136) 38

Abb. 8: ROC-Kurve zur Vorhersagekraft der Anti-cTnI für die Herzinsuffizienz (Patienten- und Kontrollkollektiv)..... 39

Abb. 9: Punkt- und Liniendiagramm, Verlauf der bei der Baseline Anti-cTnI+ Patienten (n = 12)..... 40

Abb. 10: Punkt- und Liniendiagramm, Verlauf der zum Follow-up Anti-cTnI+ Patienten (n = 20)..... 40

Abb. 11: cTnI Patientenkollektiv (n = 135) 42

Abb. 12: NT-proBNP Patientenkollektiv (n = 138) 44

Abb. 13: Anti-cTnI in Korrelation zu cTnI bei der Baseline-Untersuchung 45

Abb. 14: Anti-cTnI in Korrelation zu NT-proBNP bei der Baseline-Untersuchung 45

Abb. 15: cTnI in Korrelation zu NT-proBNP bei der Baseline-Untersuchung..... 46

7.4 Publikationen

Posterausstellung auf der 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin, Österreichische Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin, 10. – 13. Juni 2009:

„Autoantikörper gegen kardiales Troponin I bei Patienten mit Herzinsuffizienz“

Hans-Dirk Düngen[†], Maria Platzbeck[†], Jörn Vollert, Julia Searle, Christian Müller, Janett Reiche, Felix Mehrhof, Reinhold Müller, Martin Möckel ([†] These authors contributed equally to this work). Autoantibodies against Cardiac Troponin I in Patients with Congestive Heart Failure. *Eur J Heart Fail* (2010) doi: 10.1093/eurjhf/hfq088 First published online: May 31, 2010

7.5 Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

7.6 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Martin Möckel für die freundliche Überlassung des Themas, die hilfreichen Gespräche und die wohlwollende Unterstützung über den gesamten Zeitraum der Arbeit. Seine Ideen und kritischen Anmerkungen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. med. Jörn Ole Vollert, der mir bei der Erstellung der Arbeit jederzeit kompetent und hilfreich zur Seite stand. Es ist seiner intensiven Betreuung und ständigen Motivation zu verdanken, dass ich diese Arbeit vorlegen kann.

Ich möchte mich bei Herrn Dr. med. Hans-Dirk Düngen für die gute Betreuung während der klinischen Arbeit an der Studie bedanken. In diesem Zusammenhang danke ich auch Frau Dr. med. Julia Searle, Frau Yvonne Ehmke und Herrn Elvis Tahirovic für die freundliche Unterstützung.

Ebenfalls geht mein spezieller Dank für die Auswertung der Proben und für die unkomplizierte und kompetente Zusammenarbeit an Frau Janett Reiche.

Für die wertvolle und fruchtbare Zusammenarbeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Arbeit möchte ich mich bei meinen Mitdoktoranden Frau Johanne Heidelk, Frau Agnieszka Töpfer, Herrn Michael Krüger, Herrn Arne Lolischkies, Frau Stefanie Gwosc, Frau Marie-Jo Dümchen und Herrn Christoph Wernicke bedanken.

Für die große Unterstützung und Aufmunterung während der gesamten Zeit danke ich meinen Freunden und meiner Familie.

7.7 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Maria Platzeck, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Autoantikörper gegen kardiales Troponin I im Vergleich zu kardialem Troponin I und NT-proBNP bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Betarezeptorblockertherapie, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 03.12.2009

Maria Platzeck