

Aus der Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Immunadsorptionstherapie bei Patienten mit dilatativer
Kardiomyopathie: Einfluss auf Morbidität und Lebensqualität

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Mirko Tepper
aus Frankfurt am Main

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. G. Baumann
2. Prof. Dr. R. Jahns
3. Priv.-Doz. Dr. med. C. Tschöpe

Datum der Promotion: 14.06.09

Erklärung

„Ich, Mirko Tepper, erkläre hiermit, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema ‚Immunadsorptionstherapie bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie: Einfluss auf Morbidität und Lebensqualität‘ selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

A handwritten signature in black ink on a light green rectangular background. The signature reads "Mirko Tepper" in a cursive script.

Berlin, den 23. März 2008

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	07
Abbildungsverzeichnis	08
1. <u>Einleitung</u>	09
1.1 Überblick und Fragestellung	09
1.2 Definition und Einteilung der Kardiomyopathien	11
1.3 Die dilatative Kardiomyopathie	12
1.3.1 Definition	12
1.3.2 Epidemiologie	12
1.3.3 Ätiologie	13
1.3.3.1 Genetische Faktoren	13
1.3.3.2 Inflammatorische Ursachen	14
1.3.3.3 Immunologische Pathogenese	15
1.3.4 Verlauf und Prognose	18
1.3.5 Therapie	19
1.3.5.1 Herzinsuffizienztherapie	20
1.3.5.1.1 Allgemeinmaßnahmen	20
1.3.5.1.2 Pharmakologische Substanzen	20
1.3.5.1.3 Nicht-pharmakologische Therapieoptionen	25
1.3.5.2 DCM-spezifische Therapieansätze	27
1.3.5.3 Immunadsorptionstherapie	28
1.4 Lebensqualität bei dilatativer Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz	33
1.4.1 Definition der Lebensqualität	33
1.4.2 Konzepte der Lebensqualitätsmessung	33
1.4.3 Stand der LQ-Forschung bei dilatativer Kardiomyopathie	35

2.	<u>Material und Methoden</u>	37
2.1	Studiendesign	37
2.2	Patienten	39
2.3	Basischarakteristika der Immunadsorptions (IA)- und der Kontrollgruppe	40
2.4	Fragebogen zur Morbidität	42
2.5	Fragebögen zur Lebensqualität	48
2.5.1	GBB (modifiziert)	48
2.5.2	ACSA	49
2.5.3	ADS-K	49
2.5.4	Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire	50
2.5.5	WHOQOL-BREF	51
2.6	Statistische Analyse	54
3.	<u>Ergebnisse</u>	55
3.1	Morbiditätsfragebogen und erhobene klinische Parameter	55
3.1.1	Vergleich der Krankenhaustage pro Jahr von IA- und Kontrollgruppe	55
3.1.2	Betrachtung der LVEF in beiden Gruppen	58
3.1.3	Einfluss der Immunadsorption auf das NYHA-Stadium	59
3.1.4	LVEDD vor und nach IA-Therapie	61
3.1.5	Vergleich der Hausarztbesuche pro Jahr in beiden Gruppen	62
3.1.6	Körperliche Leistungsfähigkeit	63
3.1.7	Hypothetische Wiederholung der IA-Therapie	64
3.1.8	Potentielle Zustandsverschlechterung post IA-Therapie	65
3.2	Gesamtergebnis der Lebensqualitätsfragebögen	66
3.2.1	Einzelergebnisse GBB	67
3.2.2	Einzelergebnisse ACSA	68
3.2.3	Einzelergebnisse ADS-K	69
3.2.4	Einzelergebnisse Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire	70
3.2.5	Einzelergebnisse WHOQOL-BREF	73

4.	<u>Diskussion</u>	77
4.1	IA-Therapie: Hospitalisierung und klinische Parameter	77
4.2	IA-Therapie: Einfluss auf die Lebensqualität	81
4.3	IA-Therapie: Ökonomische Aspekte und Vergleich zu alternativen Therapien	82
4.4	Ausblick und Chancen der Immunadsorptionstherapie bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie	84
5.	<u>Zusammenfassung</u>	86
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	88
7.	<u>Anhang</u>	102
	- Publikationen und Kongressbeiträge im Rahmen des Promotionsvorhabens	102
	- Lebenslauf	103
	- Danksagung	104

Verzeichnis der Abkürzungen

AAG	Autoantigene
AAK	Autoantikörper
ACE	Angotensin-Converting-Enzyme
ACSA	Anamnestic comparative self assessment
ADS-K	Allgemeine Depressionsskala - Kurzform
ANP	Atrial natriuretic peptide
BNP	Brain natriuretic peptide
CNP	C-type natriuretic peptide
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DNA	Deoxyribonucleic acid
DRQL	Disease Related Quality of Life
GBB	Gießener Beschwerdebogen
HLA	Human Leukocyte Antigen
HRQL	Health Related Quality of Life
IA	Immunadsorption
IL	Interleukin
IDCM	Idiopathische dilatative Kardiomyopathie
IGG	Immunglobulin G
ISFC	International Society and Federation of Cardiology
LQ	Lebensqualität
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MHC	Major Histocompatibility Complex
NEP	Neutrale Endopeptidase
N.S.	Nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SCID	Severe combined immunodeficiency
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 01: Prinzip der Immunadsorption	32
Abbildung 02: Immunadsorptionssäule	32
Abbildung 03: Basischarakteristika der Immunadsorptions- und der Kontrollgruppe	41
Abbildung 04: Vergleich der Krankenhaustage pro Jahr - prä IA, post IA und Kontrolle	55
Abbildung 05: Vergleich der Krankenhaustage pro Jahr inklusive der prozeduralen IA-Tage	56
Abbildung 06: Verlauf der Krankenhaustage pro Jahr bei den IA-Patienten	57
Abbildung 07: Vergleich der LVEF - prä IA, post IA und Kontrolle	58
Abbildung 08: Vergleich der NYHA-Stadien - prä IA, post IA und Kontrolle	59
Abbildung 09: Verteilung der NYHA-Stadien auf die Patienten - prä IA, post IA und Kontrolle	60
Abbildung 10: Entwicklung des NYHA-Stadiums bei den einzelnen IA-Patienten von prä zu post IA	60
Abbildung 11: Vergleich des LVEDD - prä IA, post IA und Kontrolle	61
Abbildung 12: Vergleich der Hausarztbesuche pro Jahr in beiden Gruppen aufgrund der dilatativen Kardiomyopathie	62
Abbildung 13: Körperliche Leistungsfähigkeit	63
Abbildung 14: Hypothetische Wiederholung der IA-Therapie	64
Abbildung 15: Potentielle Zustandsverschlechterung post IA-Therapie	65
Abbildung 16: Gesamtergebnis der Lebensqualitätsfragebögen	66

1. Einleitung

1.1 Überblick und Fragestellung

Bei der Behandlung von dilatativen Kardiomyopathien gibt es verschiedene neue therapeutische Ansätze, welche sich aus dem gewachsenen Verständnis in Bezug auf die Pathogenese dieser Erkrankung entwickelt haben. Auch eine große Zahl an aktuellen wissenschaftlichen Studien befasst sich mit der weiteren Erforschung dieser Therapieoptionen, so dass in Zukunft hoffentlich vermehrt Alternativen bzw. Ergänzungen zu den bisher üblichen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, die dann vor allem auch einen spezifischen Wirkmechanismus beinhalten und den Krankheitsverlauf nicht alleine nur symptomatisch beeinflussen.

Diese Promotionsarbeit widmet sich der 1997 erstmalig in einer Pilotstudie bei DCM-Patienten angewandten Methode der Immunadsorption, welche ein extrakorporales Verfahren darstellt, um immunologisch aktive, pathogene Moleküle, Proteine oder proteingebundene Substanzen aus dem Körper heraus zu filtern. Bei der Erforschung der DCM und deren Pathogenese, ist man mittlerweile auf eine Vielzahl von Autoantikörpern gestoßen, die gegen kardiale Strukturen gerichtet sind und möglicherweise eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung spielen. Grundgedanke bei der Anwendung der Immunadsorption im Bereich dilatativer Kardiomyopathien ist die These, dass entsprechende Patienten von der Entfernung dieser Autoantikörper hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufes profitieren können.

Die bisher beobachteten Effekte einer Immunadsorptionsbehandlung sind als äußerst positiv zu betrachten. So kommt es nach der Anwendung sowohl zu einer Verbesserung verschiedener hämodynamischer Parameter als auch der linksventrikulären Funktion. Außerdem zeigt sich eine Verminderung der myokardialen Entzündungszeichen.

Diese Arbeit untersucht in Form einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie, ob durch eine IA-Therapie eine anhaltende Verbesserung hinsichtlich der Morbidität und der Lebensqualität für die Patienten zu erreichen ist. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum nach erfolgter Immunadsorption beträgt hierbei 3 Jahre.

Ziel dieser Promotionsarbeit ist es im Einzelnen, auf folgende Fragestellungen eine Antwort zu finden:

- Kann durch eine IA-Therapie eine Reduzierung der durchschnittlichen Krankenhausaufenthaltsstage pro Jahr für die Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie erreicht werden?
- Können die krankheitsbedingten Hausarztbesuche der Patienten pro Jahr durch eine IA-Therapie minimiert werden?
- Hat die IA-Therapie einen positiven Einfluss auf das NYHA-Stadium der Patienten?
- Kommt es durch die IA-Therapie zu einer Verbesserung der LVEF?
- Kann die IA-Therapie zu einer Verringerung des LVEDD führen?
- Kommt es durch eine IA-Therapie zu einer Veränderung der von den Patienten empfundenen körperlichen Leistungsfähigkeit?
- Führt eine IA-Therapie zur Beeinflussung der Lebensqualität bei den Patienten?

1.2 Definition und Einteilung der Kardiomyopathien

Kardiomyopathien werden, einem 1995 erschienenen Bericht der WHO und des ISFC zugrunde liegend, als Erkrankungen des Herzmuskels definiert, die mit einer kardialen Funktionsstörung einhergehen. Nach pathophysiologischen Kriterien werden sie durch die WHO und die ISFC in die folgenden 5 Gruppen eingeteilt [RICHARDSON et al. 1996]:

1) Dilatative Kardiomyopathie

Die dilatative Kardiomyopathie ist durch eine pathologische Erweiterung und konsekutive, systolische Funktionseinschränkung des linken Ventrikels oder beider Herzkammern charakterisiert.

2) Hypertrophe Kardiomyopathie

Bezeichnend für die hypertrophe Kardiomyopathie ist eine zumeist links-, aber auch rechts- und beidseitig vorkommende ventrikuläre Hypertrophie unter häufiger Einbeziehung des interventrikulären Septums. Die Hypertrophie führt zu einem diastolischen Compliancefehler, d.h. einer verminderten Dehnbarkeit des Herzmuskels (diastolic stiffness), deren Folge eine verminderte Ventrikelfüllung ist. Man unterscheidet eine hypertroph-obstruktive von einer hypertroph-nicht-obstruktiven Form, je nachdem, ob eine Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn vorliegt oder nicht.

3) Restriktive Kardiomyopathie

Kennzeichnend ist eine verminderte diastolische Compliance einer oder beider Ventrikel sowie eine dadurch bedingte herabgesetzte Ventrikelfüllung. Die systolische Funktion und die Wandstärke der Ventrikel bleiben unbeeinflusst.

4) Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie wird bestimmt durch eine progressive, lipomatöse Degeneration des rechtsventrikulären Myokards mit Abnahme der Wanddicke und einer rechtsventrikulären Dilatation. Häufig manifestieren sich Kammertachykardien, zudem werden vermehrt plötzliche Herztode beobachtet.

5) Nichtklassifizierbare Kardiomyopathie

Diese Gruppe schließt die Fälle ein, die weder einer der 4 beschriebenen Gruppen zuzuordnen sind, noch auf eine spezifische Ursache zurückgeführt werden können. Beispielsweise sind dies die Fibroelastose, systolische Dysfunktionen bei nur minimaler Ventrikeldilatation oder Herzmuskelstörungen durch mitochondriale Beeinflussung.

Kardiomyopathien lassen sich auch nach ätiologischen Gesichtspunkten klassifizieren. Neben den primär-idiopathischen Formen mit unbekannter Ursache gibt es die sekundären Kardiomyopathien, die man als spezifische Kardiomyopathien folgendermaßen unterteilen kann:

- Ischämische Kardiomyopathien
- Valvuläre Kardiomyopathien
- Hypertensive Kardiomyopathien
- Metabolische/Toxische Kardiomyopathien
- Kardiomyopathien aufgrund systemischer Erkrankungen
- Kardiomyopathien in Folge von Muskeldystrophien

1.3 Die dilatative Kardiomyopathie

1.3.1 Definition

Die dilatative Kardiomyopathie ist gekennzeichnet durch eine ein- oder beidseitig auftretende Ventrikelvergrößerung ohne Dickenzunahme der Herzmuskulatur mit primärer Verminderung der systolischen Auswurfleistung.

1.3.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der dilatativen Kardiomyopathien liegt zwischen 6-7 pro 100.000 Einwohner, während Studien zur Prävalenz eine Zahl von 36 pro 100.000 Einwohner aufweisen. Das Verhältnis zwischen erkrankten Männern und Frauen beträgt 2:1 [DEC et al. 1994, RAKAR et al. 1997, OLBRICH 2001], desweiteren zeigt sich in 20-30% der Fälle eine familiäre Belastung [MICHELS et al. 1992, GOERSS et al. 1995].

1.3.3 Ätiologie

Die dilatativen Kardiomyopathien beinhalten ein sehr heterogenes ätiologisches Spektrum. Während 50% der Fälle noch nicht auf eine bekannte Ursache zurückzuführen sind und deshalb als idiopathische Formen zusammengefasst werden, zählt man die andere Hälfte der Fälle zu den bereits beschriebenen spezifischen dilatativen Kardiomyopathien [OLBRICH 2001].

Zur Ätiopathogenese der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathien gibt es verschiedene Erklärungsansätze, die entweder alleine oder als Mischbild für die Krankheitsentstehung angesehen werden. Eine Unterteilung erfolgt nach genetischen, inflammatorischen und immunologischen Gesichtspunkten, welche in den folgenden Abschnitten näher betrachtet werden.

1.3.3.1 Genetische Faktoren

In 20-30% der DCM-Erkrankungen lässt sich eine familiäre Häufung feststellen, wobei vier verschiedene Erbgänge bekannt sind und die häufigste Vererbung die autosomal-dominante Form darstellt. Wesentlich seltener findet man die X-chromosomal-rezessive DCM und sehr selten sind autosomal-rezessive Erbgänge und Mutationen der mitochondrialen DNA [MICHELS et al. 1992, GOERRS et al. 1995, OSTERZIEL et al. 2001 und 2002]. Insgesamt konnte man bisher fast 30 Gendefekte identifizieren [TAYLOR et al. 2006]. Normalerweise kodieren diese Gene folgende Proteine, welche wesentlich am Aufbau und Erhalt von Zytoskelett, Sarkomer sowie Zell- und Kernmembran der Kardiomyozyten beteiligt sind: Dystrophin, Desmin, Cardiac Actin, Betamyosin, Troponin T, Alpha-Tropomyosin, Lamin A/C, Emerin, Delta-Sarcoglycan, Tafazzin und ARNt. Bei Mutation eines oder mehrerer dieser Gene kommt es zur Destabilisierung und Schädigung einer der oben genannten Zellstrukturen und damit zum Verlust von funktionsfähigen Herzmuskelzellen [OSTERZIEL et al. 2001, CASTRO BEIRAS et al. 2003]. Die Ausprägung der identifizierten Genmutationen ist sehr variabel und altersabhängig. Viele Verwandte von Patienten mit DCM zeigen meist gar keine oder wenn, häufig auch nur sehr geringe kardiale Auffälligkeiten und es ist bisher nicht klar, ob diese Symptome fortschreiten werden und es in einem späteren Lebensabschnitt zu einem Vollbild der DCM kommt oder nicht [OSTERZIEL et al. 2002].

Ein anderer Aspekt ist die Beobachtung, dass Verwandte 1. Grades von DCM-Patienten eine erhöhte Prävalenz anderer Autoimmunerkrankungen aufweisen, was die Annahme eines genetischen Mechanismus bei einem Teil der DCM-Patienten unterstützt [LIMAS et al. 2004].

1.3.3.2 Inflammatorische Ursachen

Mit dem Wissen, dass sich aus bis zu 20% der akuten Myokarditiden im Verlauf dilatative Kardiomyopathien entwickeln können und den bei Myokardbiopsien von DCM-Patienten gefundenen, erhöhten inflammatorischen Parametern, leitet sich die These ab, dass Myokarditiden und DCM ätiopathogenetisch miteinander in Verbindung stehen [NOUTSIAS et al. 2002, PANKUWEIT et al. 2004].

Untersuchungen von Myokardbiopsien bei DCM-Patienten zeigen in bis zu 50% der Fälle eine erhöhte Dichte von T-Lymphozyten und Makrophagen [KUHL et al. 1996, NOUTSIAS et al. 2002, TAZELAAR et al. 1986, JANE-WIT et al. 2006]. Desweiteren konnte durch die molekularbiologische Amplifizierung des Virusgenoms mittels Polymerasekettenreaktion bei ca. 20% der DCM-Patienten eine Persistenz von verschiedenen Viren nachgewiesen werden, was die Hypothese unterstützt, dass bestimmte Formen der DCM eine chronische Variante einer viralen Myokarditis sein könnten. Die persistierenden Viren sind vor allem Enteroviren, Zytomegalieviren, Adenoviren und Parvoviren B19, selten finden sich Bakterien oder Parasiten [HUFNAGEL et al. 2000, FIGULLA 2004, MASON 2003, PANKUWEIT et al. 2003].

Dem genauen Pathomechanismus, dass heißt dem Weg, auf welchem die gefundenen Viren letztendlich kardiodepressiv wirken, gehen verschiedene Studien nach: Bestimmte Virusproteine interferieren mit dem Metabolismus der Wirtszelle. So kann es über eine Spaltung des Dystrophins zu einem Funktionsverlust des Zytoskeletts kommen [BADORFF et al. 2000 und 2004]. Selbst bei niedrigen Viruszahlen lassen sich virusinduzierte zytopathische Effekte nachweisen [WESSELY et al. 1998]. Eine weitere wichtige Rolle scheinen durch Viren aktivierte Zytokine, wie in erster Linie der Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha zu spielen, die den Entzündungsprozess einleiten und unterhalten können und in erhöhtem Maße bei Patienten mit Myokarditis und Kardiomyopathie gefunden wurden [MATSUMORI et al. 1994, CALABRESE et al. 2004]. Das Komplementsystem kann dabei über seinen membranangreifenden C5b-C9-Komplex die Sekretion des TNF-alpha sowohl aus den Kardiomyozyten als auch aus den Entzündungszellen induzieren [ZWAKA et al. 2002]. Einen anderen Mechanismus stellt die Induktion autoimmuner Prozesse durch die Erregerpersistenz dar. Die Präsentation von Virusproteinen aktiviert das Immunsystem primär gegen diese Proteine, jedoch kann es infolge von Kreuzreaktionen auch zu Autoimmunvorgängen gegen myokardiale Strukturen kommen, man spricht dabei von molekularem Mimikry. So können durch kardiotope Viren immunologische Prozesse getriggert werden, die dann im weiteren Verlauf zu einer DCM führen können [KALLWELLIS-OPARA et al. 2007, PANKUWEIT et al. 1998 und 2002, GAUNTT et al. 1993, MAISCH et al. 2002].

1.3.3.3 Immunologische Pathogenese

Seit nunmehr über 20 Jahren gehen Studien verschiedenster Ansätze der Frage nach, ob und in welcher Form immunologische Vorgänge bei der Entstehung und Progression von dilatativen Kardiomyopathien eine Rolle spielen. Zahlreiche Studien in vitro als auch in vivo zeigen mittlerweile deutlich, dass multiple Immunmechanismen bei der Pathogenese von zumindest bestimmten Formen der dilatativen Kardiomyopathien involviert sind. So sind diverse Veränderungen sowohl auf humoraler als auch auf zellulärer Ebene des Immunsystems beschrieben worden, die die anfangs aufgestellte Hypothese nach einer immunologischen Beteiligung an der DCM-Entstehung bestätigen und darüber hinaus die Frage aufwerfen, ob einzelne Formen der DCM sogar autoimmuner Genese sind.

Studien, die das spezifische humorale Immunsystem betreffen, zeigen, dass es eine ganze Reihe von Autoantikörpern gibt, die gegen verschiedene kardiale Strukturen gerichtet sind und bei Patienten mit DCM signifikant häufiger auftreten als bei Patienten mit anderen Herzerkrankungen oder in der gesunden Population. Als kardiale Autoantigene (AAG) fungieren dabei Strukturen der Kardiomyozyten, die entweder von der Zellmembran, dem Zytoskelett oder von Strukturen im Zellinneren ausgehen. Es können Antikörper, die gegen folgende Antigenstrukturen gerichtet sind, unterschieden werden [SAN MARTIN et al. 2002, LATIF et al. 1993 und 1999, KONSTADOULAKIS et al. 1993, CAFORIO et al. 1992 und 2002, SCHULZE et al. 1990, ANSARI et al. 1994, OTTO et al. 1998, BABA et al. 2002]:

Zellmembran-AAG's	Zytoskelett-AAG's	AAG's interner Zellstrukturen
β1-Rezeptor	Myosin	Myochondrien
M2-Muskarin-Rezeptor	Actin	Adenin-Nukleotid-Translokator
Kalzium-Kanal	Tropomyosin	Alpha-Ketoacid-Dehydrogenase
	Troponin	Sarkoplasmatisches Retikulum
		Na-K-ATPase
		Hitzeschockproteine

Antikörper gegen kardiale β1-Adrenozeptoren finden sich je nach Studie in 40-80% der Patienten mit idiopathischer DCM [LIMAS et al. 1991, WALLUKAT et al. 2000, JAHNS et al. 2004], wohingegen Screeninguntersuchungen bei Gesunden lediglich eine Häufigkeit von 10% und zudem sehr niedrige Titer aufweisen [LIU et al. 1999]. Die Epitope dieser β1-Antikörper, welche der IgG-Fraktion angehören, liegen auf der ersten und zweiten extrazellulären Schleife

des β_1 -Rezeptors [WALLUKAT et al. 1995]. Dort angreifend haben die Antikörper einen positiv chronotropen Effekt [WALLUKAT et al. 1987, MAGNUSSON et al. 1994] und tierexperimentell lässt sich die Auslösung einer kardialen Dysfunktion mit Herzdilatation und -insuffizienz nachweisen [WALLUKAT et al. 1999, MATSUI et al. 2003, JAHNS et al. 2004]. Nach Entfernung der Antikörper mittels Immunadsorption kommt es sowohl zu einer Verbesserung der kardialen Struktur als auch zu einer Funktionsverbesserung [MATSUI et al. 2006].

M2-Muskarin-Rezeptor-Autoantikörper, die man in bis zu 39% bei DCM-Patienten findet, haben über die zweite extrazelluläre Schleife des Rezeptors eine negativ chronotrope und inotrope Wirkung. Außerdem deuten strukturelle Veränderungen des Herzmuskelgewebes bei in vivo Studien auf eine Kardiotoxizität hin [FU et al. 1993 und 1996, WANG et al. 1996, WALLUKAT et al. 1999]. Hingegen führen identifizierte kardiale Kalzium-Kanal-Antikörper zu einer erhöhten Kalziumpermeabilität der Zelle, was eine Überladung mit Kalzium und einen daraus resultierenden Zelltod zu Folge haben kann [KUHL et al. 1991]. Über die Effekte von Autoantikörpern, die gegen intrazelluläre Antigenstrukturen gerichtet sind, ist bisher relativ wenig bekannt. Untersuchungen zeigen, dass kardiale Myosin-Autoantikörper in der Lage sind, bei immunisierten Mäusen eine Nekrose und Fibrose des Herzens hervorzurufen [WANG et al. 2003]. Mitochondriale Antikörper und Antikörper gegen den Adenin-Nukleotid-Translokator schädigen den ADP/ATP-Metabolismus der Herzzellen und werden mit vermindertem Schlagvolumen und Aortendruck in Verbindung gebracht [SCHULZE et al. 1990, ZHANG et al. 1996]. Von Autoantikörpern gegen die sarkolemmale Na-K-ATPase weiß man, dass sie deren Aktivität hemmen und man nimmt an, dass dadurch bedingte elektrische Instabilitäten eine verminderte systolische Funktion und den plötzlichen Herztod auslösen können [BABA et al. 2002].

Wenn man nun das zelluläre Immunsystem betrachtet, so gibt es dort ebenfalls eine ganze Reihe von Studienergebnissen, die eine immunologische Pathogenese bei einem Teil der DCM-Patienten wahrscheinlich machen. Typisierungen von infiltrierenden Zellen in DCM-Herzen zeigen im Vergleich zu gesundem Gewebe eine signifikante Erhöhung von T- und B-Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen und Subpopulationen natürlicher Killerzellen [HOLZINGER et al. 1995, KANDA et al. 1992]. Andere Quellen offenbaren, was die Subpopulationen von T-Lymphozyten angeht, eine vermehrte Rate von CD4-Helferzellen und ebenso eine Erhöhung des CD4/CD8-Quotienten [SANDERSON et al. 1985, KUETHE et al. 2006]]. Bei bis zu 75% der Patienten können intensiviert Level von löslichen Interleukin-2-Rezeptoren gemessen werden, was für eine gesteigerte Aktivität der T-Lymphozyten spricht. Zudem besteht eine Korrelation zwischen diesen vermehrten sIL-2-Rezeptoren auf der einen und

den echokardiographisch bestimmten linksventrikulären enddiastolischen Durchmessern sowie der Schwere der Erkrankung auf der anderen Seite [LIMAS et al. 1995 und 2003]. Transfundiert man die von DCM-Patienten stammenden Lymphozyten in SCID-Mäuse, so entwickeln diese ebenfalls einen Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers und zusätzlich eine diffuse Fibrose, wie sie auch bei DCM-Patienten zu beobachten ist [OMEROVIC et al. 2000, SCHWIMMBECK et al. 1996]. Dabei sind möglicherweise das Perforin und intrazelluläres Antigen-1 der T-Lymphozyten die beiden entscheidenden Komponenten, die zur Auslösung einer Fibrose führen können und somit eine Erklärung der Zytotoxizität darstellen [BADORFF et al. 1997]. Als Marker für immunvermittelte Myokardschäden könnte auch die vermehrte Expression von endothelialen MHC-Klasse-II-Molekülen fungieren, wie sie bei DCM-Patienten zu beobachten ist [TURESSON 2004, CAFORIO et al. 1990]. Auch die Erhöhung von bestimmten Subtypen, wie HLA-DR, -DQ, -DP und -B, die die T-zellabhängige Immunantwort regulieren, könnte von wichtiger Bedeutung für die Steuerung der Autoimmunität sein [TURESSON 2004, HARCOTBE et al. 1999, WANG et al. 2002, OSA et al. 1999]. So konnte man zum einen eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein von β -Rezeptor-Autoantikörpern und einer vermehrten HLA-DR4-Expression feststellen [LIMAS et al. 1990 und 1996], zum anderen zeigen DCM-Patienten in höherem Maße HLA-DR-positive T-Helfer- und T-Killerzellen [RONNBLOM et al. 1991].

Im Bereich der humoralen unspezifischen Immunabwehr sind es vor allem die Zytokine, die im Fokus der aktuellen Studien stehen. Bei DCM-Erkrankten gibt es sowohl Veränderungen bei den inflammatorischen als auch bei den anti-inflammatorischen Zytokinen und es wird angenommen, dass das daraus resultierende Ungleichgewicht an der Entwicklung der DCM beteiligt ist [AUKRUST et al. 1999]. Eine Reihe von proinflammatorischen Zytokinen, wie TNF-alpha, IL-1, IL-2 und IL-6, sind bei DCM-Patienten in höheren Konzentrationen vorhanden. Ebenso konnte auch eine vermehrte Expression der zugehörigen Zytokinrezeptoren festgestellt werden [MATSUMORI et al. 1994, MARRIOTT et al. 1996, KOSAR et al. 1999]. Von TNF-alpha ist bekannt, dass es über eine Induktion der NO-Synthetase und einen dadurch bewirkten NO-Anstieg, eine negativ inotrope Wirkung ausüben und zu Myokardschäden führen kann [TORRE-AMIONE et al. 1996, CECONI et al. 1998, MATSUMORI 1997, PAGANI et al. 1992]. Eine weitere Studie zeigt, dass dieser Effekt dosisabhängig ist und stellt auch für IL-1 eine kardiodepressive Wirkung fest [CAIN et al. 1999]. Außerdem ist TNF-alpha ein wichtiger Mediator des programmierten Zelltodes [NARULA et al. 2000, STAUDT et al. 2002]. Erhöhtes IL-6 kann über eine gesteigerte Freisetzung freier Radikale zu einer Funktionsverschlechterung des linken Ventrikels beitragen und geht mit einer ungünstigeren Prognose einher [BOURA et al.

1999, ROIG et al. 1998]. Bei den anti-inflammatorischen Zytokinen weisen DCM-Patienten eine Verringerung des transforming-growth-factor-beta 1 und einen inadäquaten Level von IL-10 auf [AUKRUST et al. 1999], was die zuvor beschriebene Unausgewogenheit im Zytokin-Netzwerk weiter demonstriert. Das Blutserum von DCM-Patienten zeigt darüber hinaus auch eine hohe chemotaktische Aktivität, welche mit einer Erhöhung des MCP-1-Serum-Levels, einem spezifischen Chemokin, einhergeht [SIGUSCH et al. 2006]. Auch eine Beteiligung des Komplementsystems wird deutlich. So können Autoantikörper das Komplementsystem aktivieren und man weiß, dass der Membranangriffskomplex C5b-C9 die Synthese und Sekretion von TNF-alpha induzieren kann [ZWAKA et al. 2002].

Alles in allem zeigt sich eine deutliche Beteiligung immunologischer Prozesse in der Pathogenese der DCM. Inwieweit diese Immunmechanismen allerdings tatsächlich eine ursächliche Rolle spielen oder ob sie lediglich Ausdruck sekundärer Reaktionen auf kardiale Gewebsschädigungen darstellen, bleibt nach wie vor weiter offen und macht zukünftige Studien in diesem Bereich notwendig.

1.3.4 Verlauf und Prognose

Die DCM ist eine Erkrankung mit schlechter Prognose. Allerdings zeigen Studien, dass sich die Überlebensraten seit Beginn der 90er Jahre doch stark verbessert haben. Zurückgeführt wird dies auf eine heutzutage eher gestellte Diagnose, sowie die verbesserten Möglichkeiten des medikamentösen Managements; letzteres vor allem durch die Einführung von Betablockern und ACE-Hemmern [AZUMA et al. 1999, KEELING et al. 1995]. Durch die frühe Diagnose und Behandlung kommt es bei 50% der Patienten zu einer klinischen Verbesserung und bei 16% sogar zu einem Verschwinden der Symptomatik. Langzeit-Beobachtungen zeigen, dass 33% der Fälle klinisch progredient verlaufen [DI LENARDA et al. 2004], wobei kein Unterschied in der Progression zwischen familiärer und nicht-familiärer DCM besteht [MICHELS et al. 2003]. Die 2-Jahres-Überlebensrate liegt mittlerweile bei 90%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 76% [GAVAZZI et al. 1995]. Eine andere Studie gibt die 8-Jahres-Überlebensrate unterteilt in NYHA-Klassen an: 31% für die NYHA-Klassen III/IV, 64% für die NYHA-Klassen I/II bei einer LVEF>40% und 31% für die NYHA-Klassen I/II bei einer LVEF<40% [DI LENARDA et al. 2004]. Die Patienten versterben neben der therapierefraktären Herzinsuffizienz in bis zu 50% der Fälle an plötzlichem Herztod, der in den überwiegenden Fällen durch ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern und weniger durch Bradyarrhythmien und Asystolien ausgelöst wird [GRIMM et al. 2002].

Zur Prognoseeinschätzung können eine ganze Reihe von Parametern herangezogen werden. Eine negativ-prognostische Aussagekraft haben:

- hohe NYHA-Klasse [KEOGH et al. 1990, BAHLER 2002]
- niedrige LVEF [KEELING et al. 1995, KEOGH et al. 1990, BAHLER 2002]
- ventrikuläre Tachykardien und Arrhythmien [KEELING et al. 1995, KEOGH et al. 1990, BAHLER 2002]
- stark dilatierter linker Ventrikel [KEELING et al. 1995, BAHLER 2002]
- hoher linksventrikulärer Füllungsdruck [BAHLER 2002, KITAOKA et al. 2002]
- hoher Pulmonalarteriendruck [KITAOKA et al. 2002]
- erhöhter pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (>20mmHg) [GAVAZZI et al. 1995, KEOGH et al. 1990]
- Mitralinsuffizienz [BAHLER 2002]
- erniedrigte maximale Sauerstoffaufnahmekapazität [BAHLER 2002]
- anhaltend erhöhte Werte für Troponin T als Marker für myokardialen Zelltod [SATO et al. 2001]
- Hyponaträmie [KEELING et al. 1995, KEOGH et al. 1990]
- hohe Serum-Katecholamin-Werte [KEOGH et al. 1990, BAHLER 2002]
- erhöhte Konzentration von TNF-alpha und IL-6 [ROIG et al. 1998, MAEDA et al. 2000]
- hoher Serumwert für atrial natriuretic peptide und brain natriuretic peptide [KEOGH et al. 1990, MAEDA et al. 2000]
- steigendes Alter [BAHLER 2002]

1.3.5 Therapie

Die Grundlage jedes Therapiekonzeptes für idiopathisch dilatative Kardiomyopathien stellt nach wie vor die symptomatische Behandlung der Herzinsuffizienz mit Verhinderung von deren Progression sowie Komplikationen dar. Spezifische Behandlungsformen sind an das ätiopathogenetische Verständnis für die Erkrankung gekoppelt und so ist erst mit der wachsenden Erkenntnis, dass inflammatorische und immunologische Geschehnisse bei der Krankheitsentstehung involviert sind, der Weg für Therapiemaßnahmen bereitet worden, die über die symptomatische Behandlung der Erkrankung hinausgehen. Trotz allem befinden sich diese spezifisch ansetzenden Therapieformen noch am Anfang ihrer Entwicklung und erst mittel- bis längerfristige Studien werden deutlich machen, ob sie dem Wunsch nach dauerhafter Wirksamkeit und Effektivität gerecht werden.

Als Behandlungsindikation wird prinzipiell jede symptomatische Herzinsuffizienz, aber auch jede kardiale Pumpfunktionsstörung mit einer EF<40% ohne Beschwerden des Patienten angesehen [HOPPE et al. 2001, REMME et al. 2001].

1.3.5.1 Herzinsuffizienztherapie

1.3.5.1.1 Allgemeinmaßnahmen

Bei einer stabilen Herzinsuffizienz zählt hierzu, neben einer anzustrebenden Gewichtsnormalisierung, die regelmäßige und moderate körperliche Bewegung (z.B. Gehen, Rad fahren). Dieses physische Training erhöht die maximale Sauerstoffaufnahme, führt zu einer Zunahme der oxidativen Kapazität der Skelettmuskulatur und kann eine Reduzierung der proinflammatorischen Zytokine TNF-alpha und IL-6 bewirken. Außerdem kommt es zu einer Reduzierung des totalen peripheren Widerstandes und zu einer leichten Zunahme des Schlagvolumens, wodurch sich insgesamt eine verbesserte maximale Belastungstoleranz ergibt. Im Gegensatz dazu ist bei einer dekompensierten Herzinsuffizienz körperliche Schonung und Bettruhe indiziert [HAMBRECHT et al. 1995 und 2000, ADAMOPOULOS et al. 2002 und 2003].

Um eine Flüssigkeitsretention zu verhindern bzw. zu vermindern, sollte die Kochsalzzufuhr bei allen Patienten auf <3g/Tag begrenzt werden und die Flüssigkeitsaufnahme 1,5-2 l/Tag nicht überschreiten [HOPPE et al. 2001, REMME et al. 2001].

Desweiteren sollten koronarvaskuläre Risikofaktoren beseitigt bzw. reduziert und der Alkoholkonsum auf maximal 30g/Tag bei Männern und 20g/Tag bei Frauen beschränkt werden [HOPPE et al. 2001, REMME et al. 2001].

1.3.5.1.2 Pharmakologische Substanzen

1) ACE-Hemmer

ACE-Hemmer sind die Mittel der Wahl bei der pharmakologischen Behandlung der DCM und sollten in allen NYHA-Stadien eingesetzt werden. Durch ihre hemmende Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System kommt es einerseits über eine Vasodilatation zu einer Verminderung der Vor- und Nachlast, andererseits wird der Natrium- und Wasserretention entgegengewirkt. Zusätzlich ist eine Hemmung des kardialen Remodeling zu beobachten [HOPPE et al. 2001, REMME et al. 2001, McDONALD et al. 1994]. Diese Vorgänge haben günstige prognostische und hämodynamische Auswirkungen, was in zahlreichen Studien belegt wurde. So sind eine Verbesserung der Symptomatik mit steigender Belastungstoleranz, eine

geringere Hospitalisierungsrate und eine Senkung der Mortalität nachgewiesen [CONSENSUS 1987, SOLVD 1991, JONG et al. 2003, FLATHER et al. 2000, GARG et al. 1995]. Dies gilt auch für asymptomatische Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer EF [SOLVD 1992] und selbst bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ohne Herzinsuffizienz kommt es zu einer Abnahme von Letalität, Myokardinfarkten und Schlaganfällen [HOPE-Studie 2000]. Den Nutzen von ACE-Hemmern nach Myokardinfarkt und daraus resultierender linksventrikulärer Dysfunktion zeigen die SAVE-Studie [1992], die AIRE-Studie [1993] und die TRACE-Studie [1995], mit Verringerung der Morbidität und Mortalität sowie einer Risikoreduzierung für die Entwicklung einer schweren Herzinsuffizienz, eines Reinfarktes oder eines Schlaganfalls. Die AIREX-Studie macht zudem deutlich, dass dieser Gewinn für die Patienten auch über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren Bestand hat [AIRE EXTENSION STUDY 1997].

2) AT-II-Rezeptor-Blocker

AT-II-Rezeptor-Blocker können die Belastungstoleranz und Symptomatik herzinsuffizienter Patienten im Vergleich zum Placebo signifikant verbessern [RIEGGER et al. 1999, VAL-HEFT 2001]. Die ELITE II-Studie zeigt allerdings keine Überlegenheit zum gegenübergestellten ACE-Hemmer Captopril, so dass die AT-II-Antagonisten bis zum jetzigen Zeitpunkt nur als Ausweichmedikation eingesetzt werden sollten, wenn ACE-Hemmer wegen ihrer Nebenwirkungen nicht vertragen werden [ELITE II 1999 und 2000]. Eine Kombinationstherapie mit AT-II-Rezeptor-Blockern und ACE-Hemmern scheint das ventrikuläre Remodeling stärker zu hemmen als die Einzelsubstanzen [McKELVIE et al. 1999]; in Verbindung mit einer zusätzlichen Beta-Blocker-Gabe wiederum zeigt sich ein negativer Effekt auf die Mortalität und Morbidität, so dass diese Triple-Therapie nach derzeitigen Erkenntnissen nicht zu empfehlen ist [VAL-HEFT 2001, SKVORTSOV et al. 2006].

3) Betarezeptorenblocker

Der antisymphathikotone Effekt der β -Blocker hat ein Absinken des myokardialen Sauerstoffverbrauchs zur Folge. Zusammen mit der zusätzlich antiarrhythmischen Wirkung haben sie einen positiven Einfluss auf den Verlauf und die Prognose einer bestehenden Herzinsuffizienz. Ihre Anwendung wird für die NYHA-Stadien II-IV empfohlen, im NYHA-Stadium I sollten sie nach Myokardinfarkt oder bei einem bestehenden Hypertonus zum Einsatz kommen [HOPPE et al. 2001, REMME et al. 2001]. Sowohl β_1 -selektive Adrenozeptorblocker (z.B. Metoprolol, Bisoprolol) als auch nicht-selektive Betablocker (z.B. Carvedilol) führen unter einer vorsichtigen Einleitung zu einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion und zu einem

verminderten Remodeling [CIBIS 1994, EICHHORN et al. 1994, KRUM et al. 1995, SANDERSON et al. 1999, COLUCCI et al. 2007]. Weiterhin zeigen große Studien deutlich eine verminderte Mortalität und Morbidität sowie eine geringere Hospitalisierungsrate unter β -Blocker-Therapie [CIBIS-II 1999, MERIT-HF 1999, COPERNICUS 2002, LECHAT et al. 1998]. Die CAPRICORN-Studie macht deutlich, dass der Einsatz von β -Blockern ebenso bei Patienten mit linkssventrikulärer Dysfunktion nach Myokardinfarkt sinnvoll ist, denn auch hier kommt es neben einer geringeren Reinfarktrate zu einer Abnahme der Mortalität [CAPRICORN 2001]. Im Vergleich zwischen den selektiven und nicht-selektiven β -Blockern Metoprolol und Carvedilol zeigen die Ergebnisse der COMET-Studie eine Überlegenheit von Carvedilol hinsichtlich der Gesamtmortalität gegenüber Metoprolol [POOLE-WILSON et al. 2003 (COMET)]. Ob dies in Zukunft den Vorzug der nicht-selektiven β -Blocker gegenüber den selektiven zur Folge hat, bleibt jedoch weiter unklar, da in dieser Studie nicht die aktuelle Standardmetoprolol-Gabe verabreicht wurde und die Ergebnisse deshalb zumindest kritisch betrachtet werden müssen [Kveiborg et al. 2007]. Bis zum heutigen Wissensstand werden sowohl die selektiven als auch die nicht-selektiven Betablocker als gleichberechtigt angesehen.

4) Diuretika

Diuretika sind bei jeder Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention (Lungenstauung, periphere Ödeme) indiziert, da sie zu einer signifikanten Gewichtsabnahme und Beschwerdebesserung führen [REMME et al. 2001, BRATER 1996]. Eine besondere Stellung nehmen die Aldosteronantagonisten ein. So hat Spironolacton neben seinem diuretischen Effekt auch noch antifibroproliferative Eigenschaften und kann das kardiale Remodeling hemmen [CHAN et al. 2007]. Die RALES-Studie zeigt bei herzinsuffizienten Patienten im NYHA-Stadium III-IV, dass eine additive Gabe von 25mg Spironolacton/Tag zu einer Verbesserung der Symptomatik und einer Senkung der Hospitalisation und Letalität führt, so dass die Verabreichung für die genannten NYHA-Stadien empfohlen wird [PITT et al. 1999 (RALES)].

5) Herzglykoside

Alle Patienten mit Herzinsuffizienz und tachykardem Vorhofflimmern/-flattern sollten zur Kammerfrequenzreduktion einer Therapie mit den negativ chronotrop wirkenden Herzglykosiden zugeführt werden. Begünstigend auf eine Konversion in den Sinusrhythmus wirken die Glykoside allerdings nicht [DAAF 1997]. Auch Patienten im Sinusrhythmus und einem NYHA-Stadium von II-IV profitieren von einer Digitalistherapie, bei ihnen ist ein Anstieg der Belastungskapazität durch die positive Inotropie und eine Reduzierung der Krankenhaustage zu beobachten. Hingegen lässt sich kein Einfluss auf die Mortalität feststellen [DIG 1997, PACKER et al. 1993].

6) Sonstige

a) Andere positiv inotrope Substanzen

Alle Pharmaka, die über einen intrazellulären cAMP-Anstieg eine Erhöhung des intrazellulären Kalziums bewirken, führen zwar zu einer Symptomverbesserung, gehen aber in der Langzeittherapie mit einer erhöhten Letalität einher, so dass sie nur zur Behandlung akut-dekompensierter Herzinsuffizienzen und zur Überbrückung bis zur Herztransplantation eingesetzt werden. Zu ihnen gehören Phosphodiesterase-III-Inhibitoren (z.B. Amrinon, Milrinon), Katecholamine (z.B. Dobutamin) und Dopaminagonisten [HOPPE et al. 2001, REMME et al. 2001].

b) Kalziumantagonisten

Sie können wegen ihrer negativ inotropen Wirkung die Symptomatik herzinsuffizienter Patienten verschlechtern und die Letalität erhöhen [HOPPE et al. 2001, REMME et al. 2001].

c) Antikoagulanzen

Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern sollten zur Embolieprophylaxe und Reduzierung der Insultrate eine systemische Antikoagulation erhalten [AFI 1994]. Über den Wert einer generellen Antikoagulation bei Herzinsuffizienzpatienten im Sinusrhythmus liegen keine verlässlichen Studien vor. Bei stark eingeschränkter EF (<20-25%) ist jedoch, mit der Absicht eine intrakavitäre Thrombenbildung zu verhindern, eine Antikoagulation in Betracht zu ziehen [HOPPE et al. 2001, REMME et al. 2001].

d) Antiarrhythmika

Patienten mit Vorhofflimmern, anhaltenden ventrikulären Tachykardien oder nach Herz-Kreislaufstillstand sollten antiarrhythmisch behandelt werden. Eine Indikation für einen generell prophylaktischen Einsatz von Antiarrhythmika bei Herzinsuffizienz besteht jedoch nicht [HOPPE et al. 2001, REMME et al. 2001].

e) Neuere pharmakologische Ansätze

• Vasopeptidase-Inhibitoren: Sie sind duale Hemmstoffe der neutralen Endopeptidase (NEP) und des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE). NEP-Hemmung führt zu einem verminderten Abbau der natriuretischen Peptide ANP, BNP und CNP, die als natürliche Gegenspieler des RAAS vasodilatierend, natriuretisch, diuretisch und antiproliferativ wirken. Die am weitesten erforschte Substanz ist hier das Omapatrilat. In der IMPRESS-Studie zeigt es im Vergleich zu Lisinopril eine stärkere Verbesserung der NYHA-Klasse bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz [ROULEAU et al. 2000 (IMPRESS)]. Die OVERTURE-Studie untersuchte die Wirkung gegenüber Enalapril, wobei Omapatrilat das Sterberisiko stärker herabsenkte und auch bei den herzinsuffizienzbedingten Krankenhauseinweisungen besser abschnitt [PACKER et al. 2002 (OVERTURE)]. Eine Substudie konnte jedoch keinen Vorteil hinsichtlich einer Verbesserung der EF sowie der Entwicklung des linksventrikulären Durchmessers feststellen [SOLOMON et al. 2005].

• Vasopressinantagonisten: Sie hemmen die Wasserrückresorption (V1-Rezeptor) und Vasokonstriktion (V2-Rezeptor) von Vasopressin. Erste Daten zeigen eine hämodynamische Verbesserung durch den V1/V2-Vasopressinantagonisten Conivaptan [UDELSOON et al. 2001], eine andere Studie mit Tolvaptan führte jedoch nicht zu einer Verbesserung des LVEDV [UDELSOON et al. 2007]. Eine neue Studie zum Einfluss von Tolvaptan auf Mortalität und Morbidität erbrachte keinen erwünschten Effekt [KONSTAM et al. 2007 (EVEREST)], so dass abzuwarten bleibt, ob sich aus zukünftigen Studien noch eine Therapiemöglichkeit ergibt.

• Endothelinantagonisten: Endothelin, von Arterienendothelzellen gebildet und stark vasokonstriktorisch wirkend, ist bei Herzinsuffizienzpatienten erhöht und kann am Herzen eine Fibrose induzieren. Die RITZ-II-Studie zeigt eine akute hämodynamische Verbesserung durch die Gabe des Endothelinantagonisten Tezosentan [LOUIS et al. 2001], jedoch konnte die umfangreichere ENABLE-Studie keine Vorteile hinsichtlich Mortalität und Hospitalisierung aufzeigen [KALRA et al. 2002], so dass ihr Nutzen weiter fraglich bleibt.

• Kalziumsensitizer: Sie erhöhen die Empfindlichkeit der Myofilamente für Kalzium und wirken so positiv inotrop ohne den myokardialen Energieumsatz zu erhöhen. In der LIDO-Studie ist der Kalziumsensitizer Levosimendan dem Dobutamin hinsichtlich der Hämodynamik und der Mortalität überlegen [LIDO 2002], die größer angelegte SURVIVE-Studie kann in Bezug auf die Mortalität hingegen keine positive Wirkung feststellen [MEBAZAA et al. 2007]. Allerdings gelten diese Ergebnisse für akut-dekompensierte Patienten, ob Kalziumsensitizer auch zur Behandlung chronischer Herzinsuffizienzen geeignet sind, ist bis dato noch nicht untersucht.

1.3.5.1.3 Nicht-pharmakologische Therapieoptionen

1) Herzschrittmacher

Indikationen für eine Schrittmachertherapie sind symptomatische Bradykardien oder höhergradige AV-Blockierungen.

Bei Herzinsuffizienzpatienten mit Linksschenkelblock wirkt sich die Anwendung von biventrikulären Schrittmachersystemen positiv aus (CRT – Cardiac Resynchronisation Therapy). So verbessern sie signifikant die ventrikuläre EF, die NYHA-Klasse, die Belastungstoleranz und die Lebensqualität dieser Patientengruppe [MIRACLE 2002, MUSTIC 2002, CARE-HF 2005]. Die Ergebnisse der COMPANION-Studie zeigen zudem eine Reduzierung der Mortalität und der Hospitalisierungsrate, so dass sich diese Therapie möglicherweise als Standardtherapie bei diesen Patienten etablieren wird [COMPANION 2004].

2) Implantierbarer Cardioverter Defibrillator (ICD)

Eine ICD-Implantation ist für Patienten mit eingeschränkter systolischer Pumpfunktion nach überstandem Herz-Kreislauf-Stillstand oder für solche mit symptomatischen, anhaltenden Kammertachykardien geeignet. Sie senkt sowohl die Zahl der plötzlichen Herztode als auch die Gesamtmortalität und ist dabei einer antiarrhythmischen Therapie mit dem Klasse-III-Antiarrhythmika Amiodaron überlegen [AVID 1997]. Eine allgemein-primärprophylaktische Anwendung bei Herzinsuffizienzpatienten wird noch kontrovers diskutiert. Zwei Studien konnten zwar eine Reduzierung der arrhythmiebedingten plötzlichen Herztode und eine Verringerung der Gesamtmortalität nachweisen [DEFINITE 2004, SCD-HEFT 2005], fraglich bleibt aber der finanzielle Aufwand bei einer konsequenten Umsetzung der Studienergebnisse.

3) Mechanische Unterstützungssysteme (assist devices)

Sie dienen bisher vor allem der Überbrückung therapierefraktärer Herzinsuffizienzen bis zu einer Herztransplantation [HOPPE et al. 2001]. Neuere Untersuchungen machen jedoch deutlich, dass diese Systeme auch als dauerhafte Unterstützung eine Option in der Behandlung sein können, erhöhen sie doch signifikant die Überlebensraten [ROSE et al. 2001, PARK et al. 2005]. Außerdem beobachtete man bei Patienten, denen man vorübergehend ein assist-device-system implantiert hatte, eine Verbesserung der LVEF, des LVEDD und der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung. Ein Großteil der Patienten zeigte eine solch gute Umkehr der Herzinsuffizienzsymptomatik, dass man das assist-device-system wieder explantieren konnte. Ein Jahr danach kam es bei dem beobachteten Patientengut zu keinen herzinsuffizienzbedingten Krankenhauseinweisungen, nach 4 Jahren war dies bei nur 11,1% der Patienten der Fall [BIRKS et al. 2006].

4) Herztransplantation

Sie stellt die ultima ratio von Herzinsuffizienzen im Endstadium dar und kommt zur Anwendung, wenn alle anderen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt laut DSO bei 67% [DSO 2007]. Aufgrund der äußerst limitierten Anzahl von Spenderherzen, steht diese Option allerdings nur für verhältnismäßig wenige Patienten zur Verfügung. Andere operative Verfahren wie die partielle Ventrikelektomie nach Batista oder die Kardio-myoplastie sind als Alternative zur Herztransplantation nicht zu empfehlen [REMME et al. 2001].

5) Gentransfer und Stammzelltherapie

Sowohl der Ersatz von geschädigten Kardiomyozyten durch Stammzellen aus dem Knochenmark als auch der Transfer von für ein bestimmtes Genprodukt kodierender DNA in das Genom der Kardiomyozyten sind Gegenstand der Grundlagenforschung und interessante Ansätze für eine Herzinsuffizienztherapie der Zukunft. Diesbezügliche in vitro und auch tierexperimentelle Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse, es bleibt jedoch abzuwarten, was die ersten humanen in vivo Studien an Erkenntnissen erbringen.

1.3.5.2 DCM-spezifische Therapieansätze

1) Zytokinantagonisten

Obwohl erste klinische Studien mit dem TNF-alpha-Antagonisten Etanercept eine Verbesserung der linksventrikulären Funktionsparameter zeigen [BOZKURT et al. 2001], erbrachten die großen Outcomestudien RECOVER und RENAISSANCE keinen Therapievorteil [ANKER et al. 2002]. Inwieweit mit der Hemmung anderer proinflammatorischer Zytokine bessere Ergebnisse zu erzielen sind, bleibt abzuwarten.

2) Immunsuppression

Der Einsatz von Immunsuppressiva bei inflammatorischer DCM wird nach wie vor sehr kontrovers diskutiert. Während einige Studien von einer klinischen, hämodynamischen und immunhistologischen Verbesserung durch den Einsatz von Kortikosteroiden sprechen [KUHL et al. 1995, WOJNICZ et al. 2001], gibt es ebenso Studien, die diese Ergebnisse und somit auch eine Anwendung nicht unterstützen [Berensztein et al. 1991, MASON et al. 1995]. Auf jeden Fall scheint derzeit ein genereller Einsatz auch anderer immunsuppressiver Pharmaka außerhalb klinischer Studien nicht gerechtfertigt [LIU C et al. 2005].

3) Immunglobulin-G-Therapie

Der Versuch, bei frisch diagnostizierter dilatativer Kardiomyopathie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion durch die intravenöse Gabe von IgG positiv zu beeinflussen, erbrachte keine Vorteile zur Placebogruppe, so dass dieses Verfahren bis dato nicht als gewinnbringend einzustufen ist [MCNAMARA 2001].

4) Antivirale Therapie

Aus der Tatsache, dass bei bis zu 50% der DCM-Patienten eine Viruspersistenz nachweisbar ist [PAUSCHINGER et al. 2004], entwickelte sich dieser therapeutische Ansatz. Die Behandlung mit Interferon-alpha zeigte in einer Studie eine erhöhte Belastungstoleranz sowie eine hämodynamische Verbesserung der Erkrankten [MIRIC et al. 1996]. Interferon-beta, welches 22 Patienten mit Viruspersistenz für 6 Monate verabreicht wurde, führte zu einer kompletten Viruselimination, begleitet von einem signifikanten Anstieg der LVEF und einer Abnahme der linksventrikulären Dilatation [KUHL et al. 2003]. Die multizentrische BICC-Studie soll nun zeigen, ob eine inflammatorische DCM eine gesicherte Indikation für eine antivirale Immunmodulation darstellt.

1.3.5.3 Immunadsorptionstherapie

Diese Methode dient der Eliminierung von Autoantikörpern, die wie bereits beschrieben, in der Ätiopathogenese der DCM möglicherweise eine wichtige Rolle spielen. Das Verfahren stellt somit ebenfalls einen spezifischen Ansatz in der Behandlung von DCM-Patienten dar.

Bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen wurde das Immunadsorptionsverfahren bereits erfolgreich eingesetzt, bei anderen ist es in der Erprobung. Bisherige Anwendungsgebiete sind [TSOLKAS 2007]:

Hämatologie	<ul style="list-style-type: none">- ITP (Immungene Thrombozytopenische Purpura)- TTP (Thrombotische Thrombozytopenische Purpura)- autoimmunhämolytische Anämie- Knochenmarkstransplantation (ABO-Inkompatibilität)- Inhibitoren bei Hämophilie A und B
Rheumatologie	<ul style="list-style-type: none">- SLE (systemischer Lupus erythematoses)- Rheumatoide Arthritis- Mischkollagenosen, Sklerodermie, Dermatomyositis- Sjögren-Syndrom- Vaskulitiden, Wegenersche Granulomatose
Neurologie	<ul style="list-style-type: none">- Myasthenia gravis- Guillain-Barré-Syndrom- Multiple Sklerose- Paraneoplastische Syndrome (Lambert-Eaton, Optikusneuropathie, u.a.)
Kardiologie	<ul style="list-style-type: none">- dilatative Kardiomyopathie
Nephrologie	<ul style="list-style-type: none">- Goodpasture-Syndrom- fokal-sklerosierende Glomerulonephritis
Gastroenterologie	<ul style="list-style-type: none">- Primär biliäre Zirrhose- Zöliakie- Perniziöse Anämie
Transplantation	<ul style="list-style-type: none">- akute Abstoßungsreaktion
Sonstige	<ul style="list-style-type: none">- Kryoglobulinämie- maligner Exophthalmus- IDDM (Insulin-dependent-Diabetes mellitus)- Pemphigus, Allergien, Urtikaria

Stand der Forschung zur Immunadsorption bei DCM-Patienten

In einer Pilotstudie zur Immunadsorption bei DCM zeigten Dörffel et al. 1997, dass eine Immunadsorptionsbehandlung zu einer deutlichen Senkung der Immunglobuline, vor allem von IgG und speziell der β 1-Rezeptor-Autoantikörper, führt und dies mit einer signifikanten hämodynamischen Verbesserung bei den Patienten einhergeht [DORFFEL et al. 1997].

Bestätigt wurden diese Ergebnisse in einer zweiten, größer angelegten Studie von Felix et al., in der die Immunadsorption zu einer Verbesserung des Herzindex, des Schlagvolumenindex und des systemisch vaskulären Widerstandes führte [FELIX et al. 2000]. Desweiteren kann man einen Anstieg der linksventrikulären EF, eine Abnahme des linksventrikulären diastolischen Durchmessers und eine NYHA-Klassen-Verbesserung beobachten [MULLER et al. 2000]. Ebenso eine Reduzierung des oxidativen Stresses, welcher sich anhand von verschiedenen Plasma-Markern bestimmen lässt [SCHIMKE et al. 2001 und 2005]. Auch die Plasmaspiegel der beiden natriuretischen Peptide nt-ANP und nt-BNP, die als prognostischer Marker bei Patienten mit Herzinsuffizienz angesehen werden, lassen sich durch eine IA-Therapie positiv beeinflussen. Es kam durch die Therapie zu einer signifikanten Reduzierung der Plasmawerte [Staudt et al. 2006].

Immunhistologische Veränderungen wurden in einer weiteren Studie konstatiert. So ist nach Immunadsorption ein Absinken der T-Lymphozyten, der LCA-positiven Zellen und der HLA-Klasse-II-Expression im Myokard festzustellen [STAUDT et al. 2001].

Felix et al. analysierten 2002 die Effekte des Eluates von IA-Patienten auf isolierte Kardiomyozyten und stellten fest, dass das Eluat dosisabhängig in der Lage ist, die intrazelluläre Kalziumkonzentration und die Kontraktilität der Kardiomyozyten zu reduzieren. Eine kardiodepressive Wirkung der Autoantikörper konnte so experimentell bestätigt werden [FELIX et al. 2002]. Vor allem Autoantikörpern der Subklasse IgG-3 scheint dabei eine wichtige Rolle zuzukommen [STAUDT et al. 2002 und 2005].

In einer anderen Studie beobachtete man an isolierten Rattenherzen eine Kontraktionsverminderung und diastolische Entspannung, begleitet von einer koronaren Minderdurchblutung, nachdem die Herzen mit IA-Eluat und den darin enthaltenen Antikörpern perfundiert wurden [STAUDT Y et al. 2006].

Bringt man β 1-Rezeptor-Autoantikörper mit isolierten Kardiomyozyten in Kontakt, so können diese bei den Herzzellen eine Apoptose induzieren [STAUDT Y et al. 2003 und JANE et al. 2007]. Auch eine komplementabhängige Zytotoxizität lässt sich an isolierten Herzzellen nachweisen [CHEN et al. 2006].

Welche Mechanismen im Einzelnen in die Zellschädigungen involviert sind, ist derzeit noch unklar. Eine wichtige Bedeutung nimmt offensichtlich die Fc-Region von DCM-IgG ein, das die negativ inotropen Effekte über die erst kürzlich entdeckten Fc-gamma-Rezeptoren-IIa auf Kardiomyozyten zu triggern scheint [STAUDT et al. 2007]. Doch die Tatsache, dass eine Immunadsorption auch bei antikörpernegativen Patienten zu einer hämodynamischen Verbesserung führt, macht deutlich, dass verschiedene Wirkmechanismen einer IA-Therapie zu Grunde liegen und nicht nur die bloße Eliminierung von Antikörpern ausschlaggebend ist [MOBINI et al. 2003]. Trotzdem profitieren Patienten mit kardiodepressiven Antikörpern stärker von einer IA-Therapie als Patienten ohne [STAUDT et al. 2004]. Weitere Studien sind jedoch nötig, um hier zu differenzierteren Aussagen zu kommen.

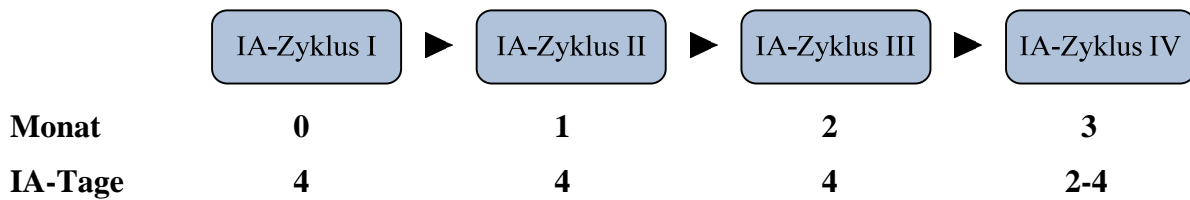
Was die anhaltenden Effekte einer IA-Therapie angeht, so zeigt ein 3-year-follow-up, dass die noch lebenden Patienten weiterhin eine verbesserte linksventrikuläre EF aufweisen und es bei ihnen zu keinem signifikanten Anstieg der Antikörper-Titer gekommen ist [DORFFEL et al. 2004].

Eine weitere Studie bezieht sich auf das Prozedere der Immunadsorption selbst. So konnte festgestellt werden, dass ein reduzierter Behandlungsablauf mit nur noch einem IA-Zyklus an 5 konsekutiven Tagen gegenüber den bisherigen 4 Zyklen über 3 Monate keine nachteiligen Ergebnisse erbrachte. Der Anstieg der LVEF und des Herzindex war im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten in beiden Gruppen gleichermaßen ausgeprägt [STAUDT et al. 2006].

Insgesamt gesehen verbessert eine Immunadsorption nachgewiesener Weise die kardiale Funktion und kann somit eine Brücke zwischen der bisherigen, symptomatischen Herzinsuffizienztherapie und einer letztendlichen Herztransplantation darstellen.

Prinzip und Ablauf der Immunadsorptionsbehandlung in der Charité

Die Immunadsorptionen, denen sich die Patienten in der hier vorgestellten Promotionsarbeit unterzogen, wurden auf der Intensivstation der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Charité mit Schwerpunkt für Kardiologie und Angiologie (Campus Mitte/Prof. Baumann) durchgeführt. Dazu wurden die Patienten während den Behandlungstagen immobilisiert und nach folgendem Schema immunadsorbiert:



Die Immunadsorptionstherapie setzte sich wie dargestellt aus 4 Zyklen zusammen und verlief über einen Zeitraum von 3 Monaten. Jeder Zyklus umfasste 4 Tage, an denen jeweils eine Immunadsorption stattgefunden hat; lediglich der letzte Zyklus bestand variabel aus 2-4 IA-Tagen. Zwischen den einzelnen Zyklen lag jeweils ein Abstand von 4 Wochen. Nach der letzten IA jedes Zyklus‘ wurde den Patienten zur Infektionsprophylaxe polyklonales IgG (0,5g/kg KG) substituiert.

Bei den durchgeführten Immunadsorptionen wurde zunächst das Patientenblut mittels eines Swan-Ganz-Katheters entnommen. Über den Immunadsorber Ig-TheraSorb 100[®] (PlasmaSelect, Teterow, Germany) und den Hemaplex-BT 900/B-Plasmafilter (Dideco, Mirandola, Italy) wurde anschließend das Plasma separiert und dieses dann über die Immunadsorptionssäule Ig-TheraSorb (PlasmaSelect, Teterow, Germany) geführt. Kernstück der Adsorptionssäulen ist eine schafsantikörperenthaltende Sepharose-CL-4B-Matrix. Die polyklonalen Schafsantikörper sind in der Lage, spezifisch humanes IgG, IgA, IgM, Immunglobulinfragmente und Immunkomplexe kovalent zu binden, so dass sich selektiv kardiale Autoantikörper, welche für die Krankheitsentstehung verantwortlich gemacht werden, extrahieren lassen. Das Plasma wird dem Patienten abschließend wieder reinfundiert.

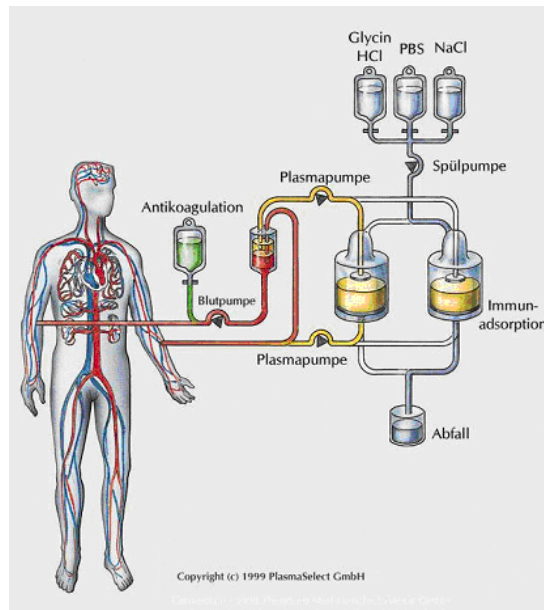


Abbildung 01: Prinzip der Immunadsorption

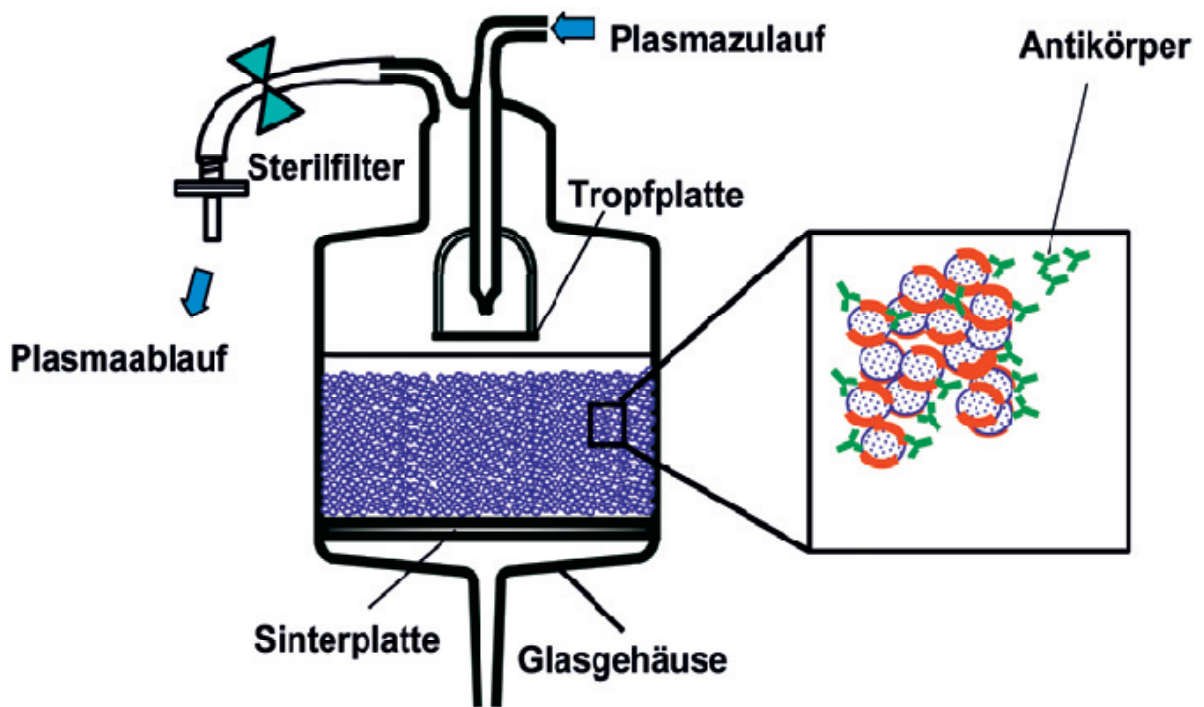


Abbildung 02: Immunadsorptionsssäule

1.4 Lebensqualität bei dilatativer Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz

1.4.1 Definition der Lebensqualität

Allgemein anerkannt ist, dass Lebensqualität ein multidimensionales Konstrukt ist, welches sich sowohl aus physischen, psychischen und sozialen Faktoren zusammensetzt, die in ihrer Gesamtheit das subjektive Wohlbefinden des Einzelnen ausmachen. Daraus lassen sich verschiedene Definitionen der Lebensqualität ableiten, drei davon werden im Folgenden dargelegt:

- Bei einer ersten stellt die Lebensqualität ganz allgemein einen individuellen Grad der persönlichen Zufriedenheit mit dem Leben dar.
- Man kann die Lebensqualität auch als Diskrepanz zwischen den Erwartungen eines Menschen und den tatsächlichen Erfahrungen bzw. der momentanen Situation des Einzelnen verstehen.
- Eine der wohl komplexesten Definitionen zur Lebensqualität lieferte 1993 die Arbeitsgruppe der WHOQOL. Sie definiert Lebensqualität als die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben, in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen. Es handelt sich dabei um ein weitreichendes Konzept, das in komplexer Weise durch die körperliche Gesundheit, den psychologischen Zustand, den Grad der Unabhängigkeit, die sozialen Beziehungen und den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt beeinflusst wird.

[WORLD HEALTH ORGANISATION 1993]

1.4.2 Konzepte der Lebensqualitätsmessung

Sämtliche Konzepte zur Erfassung der Lebensqualität (LQ) verfolgen letztendlich das gleiche Ziel, nämlich den subjektiven Zustand des Patienten messbar zu machen, zu objektivieren und damit auch die Möglichkeit zu schaffen, die gewonnenen Daten vergleichen zu können. Deshalb sollte die Einschätzung der LQ auch immer durch den Patienten selber erfolgen, jedes Fremdrating, sei es durch Angehörige, Ärzte oder andere Therapeuten, beinhaltet immer die Gefahr der Fehlbeurteilung. Es lassen sich 4 verschiedene Ansätze zur Messung der LQ unterscheiden, je nachdem wie allgemein bzw. spezifisch man die LQ zu erfassen beabsichtigt [ROSE 2000]:

1) Allgemeine oder globale LQ

Diesem Ansatz liegt die Annahme zu Grunde, dass die LQ nur in seiner Ganzheit erfasst werden kann und einzelne Teilaspekte auch in ihrer Summe nie den umfassenden Ausdruck der LQ widerspiegeln können. Ein Beispiel für diesen Ansatz ist der ACSA-Test mit nur einer einzigen Frage: „Wie ist ihre aktuelle LQ im Vergleich zu ihrer schönsten und schlimmsten Zeit im Leben?“ Der Patient muss dabei selbst entscheiden, welche Lebensbereiche er wie gewichtet. Man erhält eine hochintegrierte Aussage über die aktuelle LQ, ohne jedoch zu erfahren, welche Bereiche für den Befragten bedeutsam sind. Die allgemeine LQ-Messung ist vor allem bei schweren Erkrankungen oder Einschränkungen sinnvoll einzusetzen, leichte Erkrankungen hingegen können mit diesem Instrument nicht so sensitiv erfasst werden.

2) Gesundheitsbezogene LQ (HRQL)

Dieser Ansatz erfasst einzelne Dimensionen der LQ wie beispielsweise die physische, die psychische, die Alltagsfunktionsfähigkeit oder die soziale Integration. Dadurch wird es möglich, den Einfluss von verschiedenen Erkrankungen oder Therapien auf einzelne Bereiche der LQ zu erkennen und zu vergleichen. Der weltweit am häufigsten angewandte Fragebogen zur Einschätzung der HRQL ist der der WHO, der die Bezeichnung WHOQOL trägt.

3) Erkrankungsbezogene LQ (DRQL)

Hier wird versucht, eine möglichst genaue Erfassung aller erkrankungsspezifischen Beeinträchtigungen zu erreichen. Einzelne Erkrankungen lassen sich dadurch zwar nicht mehr miteinander vergleichen, umso besser jedoch verschiedene Therapieformen, da diese Messung sehr sensitiv auf Veränderungen bestimmter Beschwerden reagiert, welche durch unterschiedliche Therapieeffekte hervorgerufen werden.

4) Utility Messung

Dieser Ansatz bildet die Verbindung zwischen der allgemeinen LQ-Messung und der erkrankungsbezogenen LQ, indem die Patienten beispielsweise einschätzen, wieviel sie von ihrer zu erwartenden Lebenszeit aufgeben würden, wenn sie vollständige Gesundheit erreichen könnten oder wie hoch das Risiko einer hypothetischen Therapie sein dürfte, wenn durch diese die Chance auf vollständige Heilung bestünde. Dadurch muss der Patient beurteilen, welche Bedeutung seine spezifische Erkrankung in ihrer Gesamtheit für ihn hat.

1.4.3 Stand der LQ-Forschung bei dilatativer Kardiomyopathie

Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie bzw. Herzinsuffizienz zeigen sowohl bei der globalen Lebensqualität als auch bei gesundheits- sowie krankheitsbezogenen LQ-Messungen gravierende Einschränkungen. Diese Schwächung der LQ betrifft sowohl die physische und psychische Dimension als auch das soziale Erleben und die Funktionsfähigkeit im Alltag [HOBBS et al. 2002, STEPTOE et al. 2000, HEO et al. 2007]. Im Vergleich zu anderen somatischen Erkrankungen weisen die Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sogar die schlechtesten Lebensqualitätswerte überhaupt auf [ROSE 2002, HOBBS et al. 2002].

Noch stärker in ihrer LQ herabgesetzt fühlen sich ansonsten nur Patienten mit psychischen Erkrankungen. So zeigen depressive Patienten ohne organische Symptome sogar ähnlich schlechte Werte wie Patienten mit einer lebensbedrohlichen körperlichen Erkrankung. Es bestätigt sich in weiteren Studien, dass das Vorhandensein einer depressiven Symptomatik einen stärkeren Einfluss auf die LQ besitzt als körperliche Einschränkungen, womit die psychische Disposition eine herausgehobene Stellung in der LQ-Messung einnimmt. [ROSE 2002, CARELS 2004]. Wenn man berücksichtigt, wie stark die Angst- und Depressionslevel bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie im Vergleich zu Gesunden erhöht sind, so sind auch die schlechten LQ-Werte bei dieser Patientengruppe nachzuvollziehen. 52% der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie erfüllen die Kriterien einer Angststörung, 22% befinden sich in einem depressiven Zustand [STEPTOE et al. 2000].

Was die kardialen Parameter hinsichtlich eines Effektes auf die LQ angeht, so besitzt das NYHA-Stadium den größten Einfluss. Mehrere Studien zeigen eine starke Korrelation, das heißt je höher das NYHA-Stadium ist, desto niedriger die LQ [JUENGER et al. 2002, PARAJON et al. 2004]. Eine Verbindung zwischen Lebensqualität und linksventrikulärer Ejektionsfraktion, Krankheitsdauer oder dem Alter der Patienten kann hingegen nicht nachgewiesen werden [GORKIN et al. 1993, DRACUP et al. 1992, JUENGER et al. 2002].

Die Einschätzung therapeutischer Maßnahmen in Hinsicht auf die Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz ist vor allem auch aufgrund der verschiedensten Medikamentenklassen und ihrer Vielzahl an Präparaten schwierig, da diese meistens bezüglich der Lebensqualität noch nicht genauer untersucht sind. Eine neue Meta-Analyse zu den Effekten von Betablockern auf die LQ von Herzinsuffizienzpatienten zeigt keine signifikanten Verbesserungen [DOBRE et al. 2007]. Gleiches gilt auch für den ACE-Hemmer Ramipril [GUNDERSEN et al. 1995]. Auch

eine evidenzbasierte Pharmakotherapie insgesamt resultiert im Vergleich zu medikamentös untertherapierten Patienten nicht in einem Anstieg der LQ-Werte [DOBRE et al. 2006].

Moderates körperliches Training hingegen kann die LQ ebenso wie verschiedene kardiologische Rehabilitationsprogramme positiv beeinflussen [BELARDINELLI et al. 1999, BENZER et al. 2004]. Eine höhere LQ ist wiederum mit einer höheren Compliance verbunden [TESTA et al. 1996] und hat somit auch eine positive Auswirkung auf das Arzt-Patienten-Verhältnis.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Um die relevanten Fragestellungen zu beantworten, wurde eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. In diese einbezogen sind 34 männliche Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie sowie schwerer Herzinsuffizienz. 17 dieser Patienten erhielten in unserer Klinik vor Beginn der Studie und zusätzlich zur Behandlung nach internationalen Behandlungsrichtlinien wie sie in der Einleitung beschrieben sind, eine Immunadsorptions-Therapie mit anschließender IgG-Substitution. Die andere Hälfte, nachfolgend als Kontrollgruppe bezeichnet, wurde ausschließlich konventionell, d.h. ohne IA-Therapie, behandelt. Sowohl für die IA- als auch für die Kontrollpatienten galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien, um in die Studie aufgenommen zu werden bzw. nicht an dieser teilnehmen zu können:

Einschlusskriterien

- idiopathische DCM
- LVEF < 35% (Beurteilung mittels 2-dimensionaler Echokardiographie)
- NYHA-Stadium II-III
- stabile Herzinsuffizienztherapie über mindestens 3 Monate

Ausschlusskriterien

- Herzinsuffizienz basierend auf einer Grunderkrankung (z.B. koronare Herzkrankheit [alle Studienpatienten sind angiographisch beurteilt worden], hypertensives Herzleiden, primäre Klappenvitien)
- familiäre Genese der Erkrankung
- aktive Infektionskrankheit
- Alkoholabusus
- maligner Tumor
- Zweiterkrankung des Patienten mit schlechter Prognose
- Ablehnung durch den Patienten

Das zentrale Element dieser Studie ist ein speziell entwickelter Fragebogen, welcher sich sowohl an die IA- als auch an die Kontrollpatienten richtete und dessen Erhebungsdaten gemeinsam mit den klinisch gewonnenen Patientendaten das Ausgangsmaterial für diese Studie darstellt.

Der Fragebogen setzt sich aus zwei Teilen zusammen. Zum einen aus den Fragestellungen bezüglich der Morbidität, zum anderen aus 5 Instrumenten zur Erfassung der Lebensqualität:

Fragestellungen zur Morbidität

- erstmalige Diagnose der DCM
- Zeitpunkte einer eventuell erhaltenen Immunadsorptionsbehandlung
- sämtliche Krankenhausaufenthaltsstage auf Grund der DCM inklusive ihrer zeitlichen Relation zur eventuell stattgefundenen IA-Therapie
- Anzahl der Besuche beim Hausarzt bezüglich der DCM
- Auflistung aller regelmäßig eingenommenen Medikamente
- Erfassung einer geplanten Herztransplantation
- Dokumentation von Defibrillationen
- Implantation eines Defibrillators inklusive Zeitpunkt und Anzahl der Auslösungen
- Inanspruchnahme eines LV-Assist-Systems
- körperliche Leistungsfähigkeit
- Verschlechterung des Zustandes nach IA-Therapie
- potentielle Wiederholung der IA-Therapie

Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität

- ACSA - zur Erfassung der globalen Lebensqualität
- Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire - zur herzspezifischen LQ-Ermittlung
- GBB (modifiziert) - zur Aufzeichnung herzspezifischer Beschwerden
- ADS-K - zur Feststellung von Depressionen
- WHOQOL-BREF - zur Erfassung der globalen, physischen und psychischen LQ sowie der sozialen Beziehungen und der Umwelt

2.2 Patienten

Im März 2001 bekamen 30 Immunadsorptionspatienten - davon 27 männliche und 3 weibliche - welche zwischen 1997 und 2000 in der Charité immunadsorbiert wurden, sowie 62 potentielle Kontrollpatienten - darunter 51 männliche und 11 weibliche - den oben beschriebenen Fragebogen zugesandt. Die Patienten der Kontrollgruppe hatten entweder eine IA-Therapie verweigert oder entstammten aus dem Universitätskrankenhaus Greifswald, wo eine solche Therapie zum damaligen Zeitpunkt noch nicht durchgeführt wurde.

Aufgrund der nur sehr geringen Anzahl weiblicher immunadsorbierter Patienten entschieden wir, in die Studie ausschließlich männliche Patienten aufzunehmen und deren Daten auszuwerten.

Bei den 27 angeschriebenen männlichen IA-Patienten kam es zu einem Rücklauf von 21 Fragebögen oder 77,8%. In der Kontrollgruppe betrug das Verhältnis bei den männlichen Patienten zwischen versandten und zurückerhaltenen Fragebögen 51:28, was einem Rücklauf von 54,9% entspricht.

Die letztendliche Gegenüberstellung von 17 zu 17 Patienten ergab sich zum einen daraus, dass nur die Patienten, die den Fragebogen vollständig bzw. annähernd vollständig ausgefüllt hatten, in die Studie aufgenommen wurden, zum anderen wurden die beiden Patientenkollektive hinsichtlich folgender Kriterien „gematcht“:

- Alter
- Geschlecht
- Erkrankungsdauer
- Herzinsuffizienzmedikamente (β -Blocker, ACE-Hemmer, Diuretika, Digitalis, Nitrate, Antikoagulantien, andere Antiarrhythmika)
- NYHA-Stadium
- Blutdruck [mmHg]
- Herzfrequenz [min]

Die klinischen Patientendaten entstammen den archivierten Patientenakten und lieferten die nachstehenden Informationen:

- Herzfrequenz [min]
- Blutdruck [mmHg]
- NYHA-Stadium
- EF [%]
- LVEDD [mm]

2.3 Basischarakteristika der Immunadsorptions- und der Kontrollgruppe

Um die Homogenität der IA-Gruppe in Bezug auf die Kontrollgruppe aufzuzeigen, dienen folgende Basischarakteristika, die sich in beiden Gruppen nicht signifikant unterscheiden:

Als erstes sind die jeweils 17 Patienten in beiden Gruppen ausschließlich männlichen Geschlechts. Folgend beträgt das Durchschnittsalter in der IA-Gruppe 55 Jahre, das in der Kontrollgruppe 57 Jahre. Die Krankheitsdauer, d.h. der Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zur Ausfüllung des Fragebogens, liegt in der IA-Gruppe bei 5,8 Jahren, in der Kontrollgruppe bei 6,2 Jahren. Zudem beträgt der mittlere Zeitraum innerhalb der IA-Gruppe von dem Zeitpunkt des 1. IA-Zyklus‘ bis zur Erhebung des Fragebogens 3,0 Jahre.

Die klinischen Parameter NYHA-Stadium, Herzfrequenz, Blutdruck syst./diast. sowie der LVEDD zeigen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Die diesbezüglichen Werte der IA-Gruppe sind jeweils vor der IA-Therapie gemessen worden und liegen im Mittel für das NYHA-Stadium bei 2,8, für die Herzfrequenz bei 73,9/min, für den Blutdruck bei 112/69 mm/Hg und für den LVEDD bei 70,9 mm. Vergleichend betragen die Werte für die Kontrollgruppe: NYHA Stadium ebenfalls 2,8, Herzfrequenz 75,9/min, Blutdruck 114/72 mm/Hg und LVEDD 67,1 mm. Alle Patienten erhielten die optimale medikamentöse Therapie ihrer dilatativen Kardiomyopathie: 94% der IA-Patienten wurden mit β -Blockern behandelt, die Kontrollpatienten zu 100%; 94 % der IA-Patienten bekamen ACE-Hemmer, bei den Kontrollpatienten waren es 88%; in Bezug auf Diuretika betrug das Verhältnis IA-Gruppe/Kontrollgruppe 100%/82%, hinsichtlich der Digitalis-Therapie lag es bei 76%/88%, für Nitrate bei 19%/12%, für Antikoagulantien bei 94%/82% und für andere Antiarrhythmika bei 47%/35%.

Die statistische Analyse zeigt keine signifikanten Differenzen für die einzelnen Medikamentenklassen in beiden Gruppen.

	IA-Gruppe <i>n=17</i>	Kontrollgruppe <i>n=17</i>	Signifikanz
<u>Basisdaten</u>			
<i>Geschlecht</i>	<i>männlich</i>	<i>männlich</i>	<i>n.s.</i>
<i>Alter</i>	<i>55</i>	<i>57</i>	<i>n.s.</i>
<i>Erkrankungsdauer</i>	<i>5,8</i>	<i>6,2</i>	<i>n.s.</i>
<i>Jahre nach IA</i>	<i>3,0</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
<u>Klinische Parameter</u>			
<i>NYHA-Stadium</i>	<i>2,8</i>	<i>2,8</i>	<i>n.s.</i>
<i>Herzfrequenz</i>	<i>73,9/min</i>	<i>75,9/min</i>	<i>n.s.</i>
<i>Blutdruck</i>	<i>112/69 mm/Hg</i>	<i>114/72 mm/Hg</i>	<i>n.s.</i>
<i>LVEDD</i>	<i>70,9 mm</i>	<i>67,1 mm</i> <i>(n=11)</i>	<i>n.s.</i>
<u>Medikamente</u>			
<i>β-Blocker</i>	<i>94%</i>	<i>100%</i>	<i>n.s.</i>
<i>ACE-Hemmer</i>	<i>94%</i>	<i>88%</i>	<i>n.s.</i>
<i>Diuretika</i>	<i>100%</i>	<i>82%</i>	<i>n.s.</i>
<i>Digitalis</i>	<i>76%</i>	<i>88%</i>	<i>n.s.</i>
<i>Nitrate</i>	<i>19%</i>	<i>12%</i>	<i>n.s.</i>
<i>Antikoagulantien</i>	<i>94%</i>	<i>82%</i>	<i>n.s.</i>
<i>andere</i> <i>Antiarrhythmika</i>	<i>47%</i>	<i>35%</i>	<i>n.s.</i>

Abbildung 03: Basischarakteristika der Immunadsorptions- und der Kontrollgruppe

2.4 Fragebogen zur Morbidität



UNIVERSITÄTSKLINIKUM · MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER HUMBOLDT-
UNIVERSITÄT ZU BERLIN

Medizinische Klinik und Poliklinik
Schwerpunkt : Kardiologie, Angiologie, Pneumologie
Direktor: Prof. Dr. med. G. Baumann
Campus Charité Mitte

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie werden/wurden in der Charité aufgrund Ihrer Herzinsuffizienz behandelt.

Unsere Klinik für Kardiologie, Pulmologie und Angiologie erfasst derzeit die Langzeitergebnisse eines neuen Therapieverfahrens zur Behandlung der Herzinsuffizienz, nämlich das der Immunadsorption.

Um Aussagen über die Langzeiterfolge dieser Behandlung zu treffen und um diese Methode ggf. zu etablieren, ist es notwendig, Daten von Immunadsorptionspatienten als auch von Patienten, die mit klassischer Therapie behandelt werden, zu sammeln und miteinander zu vergleichen.

Aus diesem Grund möchten wir Sie bitten, die folgenden Fragen, die sich auf Ihr Gesundheits- bzw. Krankheitsbefinden sowie auf Ihre Lebensqualität beziehen, zu beantworten und die ausgefüllten Bögen mit dem beiliegenden Rückumschlag an uns zurückzusenden.

Ihre Angaben werden helfen, weitere wichtige und notwendige Informationen zu erhalten und die Weichen für die Zukunft zu stellen.

Insbesondere in Bezug auf die Lebensqualität werden einige Fragen auf Sie persönlich gut zutreffen, andere dagegen wenig Bedeutung für Sie besitzen; wir möchten Sie in jedem Fall bitten, möglichst alle Fragen zu beantworten, um eine weitgehende Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten.

Ihre Angaben werden selbstverständlich vertraulich behandelt.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Für eventuelle Rückfragen stehen wir Ihnen gerne freitags von 14-16 Uhr unter folgender Telefonnummer zur Verfügung: ***** (In Ausnahmefällen auch an den anderen Werktagen)

Ansprechpartner: **Herr Dr. med. F. Knebel / Herr M. Tepper**

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. G. Baumann
Klinikdirektor

M. Böhm
Ass.-Arzt

Dr. med. F. Knebel
Ass.-Arzt

M. Tepper
Doktorand



Medizinische Klinik und Poliklinik
Schwerpunkt : Kardiologie, Angiologie, Pneumologie
Direktor: Prof. Dr. med. G. Baumann
Campus Charité Mitte

Vorname : _____ Nachname : _____ geb. am : _____ Datum: _____

1) Zeitpunkt der erstmaligen Diagnose Ihrer Herzinsuffizienz:

2) Datum der erstmaligen Behandlung Ihrer Erkrankung in unserer Klinik:

3) Falls Sie jemals immunadsorbiert worden sind, geben Sie bitte den Zeitpunkt des ersten Tages Ihrer Immunadsorptionsbehandlung an:

4) Krankenhausaufenthalte bezüglich Ihrer **dilatativen Kardiomyopathie** seit der Behandlung bei uns. Bitte den Namen und Ort der jeweiligen Krankenhäuser sowie Datum und Dauer (in Tagen) der einzelnen Aufenthalte angeben.

(Fall es Ihnen nicht möglich ist, genaue Aussagen zu treffen, dann machen Sie bitte ungefähre Angaben zu den folgenden Unterfragen)

a) Nur für Patienten, die **keine** Immunadsorptionstherapie bekommen haben

× Zahl der Einweisungen: _____

× Krankenhausaufenthalte: _____

× Zahl der Krankenhaustage insgesamt: _____



Medizinische Klinik und Poliklinik
Schwerpunkt : Kardiologie, Angiologie, Pneumologie
Direktor: Prof. Dr. med. G. Baumann
Campus Charité Mitte

b) Nur für Patienten, die schon einmal **immunadsorbiert** worden sind

× Zahl der Einweisungen insgesamt: _____

× Krankenhausaufenthalte vor der Immunadsorption: _____

× Krankenhausaufenthalte wegen der Immunadsorption: _____

× Krankenhausaufenthalte nach der Immunadsorption: _____

× Zahl der Krankenhaustage insgesamt: _____



UNIVERSITÄTSKLINIKUM · MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER HUMBOLDT-
UNIVERSITÄT ZU BERLIN

Medizinische Klinik und Poliklinik
Schwerpunkt : Kardiologie, Angiologie, Pneumologie
Direktor: Prof. Dr. med. G. Baumann
Campus Charité Mitte

5) Anzahl der Besuche bei Ihrem Hausarzt (ca.) auf Grund der DCM seit Diagnosestellung:

6) Name, Anschrift und Telefonnummer Ihres Hausarztes:

7) Auflistung aller regelmäßig eingenommenen Medikamente; bitte möglichst auch Änderungen der Medikation seit Behandlung bei uns angeben:

(z.B.: Aspirin 100 1-0-1)

8) Stehen Sie aktuell auf einer Liste zur Herztransplantation, wenn ja, auf welcher, bzw. sind Sie bereits transplantiert worden, wenn ja, wo und wann?

Medizinische Klinik und Poliklinik

Schwerpunkt : Kardiologie, Angiologie, Pneumologie
Direktor: Prof. Dr. med. G. Baumann
Campus Charité Mitte

- 9) Sind Sie zur Normalisierung Ihrer Herzfunktion schon einmal defibrilliert (elektroschockbehandelt) worden, wenn ja, wann?

- 10) Ist Ihnen ein dauerhafter Defibrillator operativ eingesetzt worden, wenn ja, wann und wie oft hat dieser bisher ausgelöst?

- 11) Ist Ihnen zur Unterstützung Ihrer Herzfunktion jemals ein LV-Assist-System (künstliche Herzpumpe) operativ eingesetzt worden? Wenn ja, wann und sind Sie aktuell noch Träger dieses Unterstützungssystems?

- 12) Wie beurteilen Sie selbst Ihre momentane körperliche Leistungsfähigkeit?

- deutlich gebessert
- gebessert
- unverändert
- verschlechtert

Medizinische Klinik und Poliklinik
Schwerpunkt : Kardiologie, Angiologie, Pneumologie
Direktor: Prof. Dr. med. G. Baumann
Campus Charité Mitte

13) Bitte geben Sie an, ob und wenn ja seit wann es Ihnen schlechter geht:

- gar nicht
- sofort nach Immunadsorption bzw. konservativer Behandlung
- 3-6 Monate nach Immunadsorption bzw. konservativer Behandlung
- 7-12 Monate nach Immunadsorption bzw. konservativer Behandlung

14) Würden Sie sich ggfs. noch einmal einer Immunadsorptionsbehandlung unterziehen?

- ja
- nein
- eventuell, wenn _____

Ihre Telefonnummer für eventuelle Rückfragen: _____

2.5 Fragebögen zur Lebensqualität

2.5.1 GBB (modifiziert)

Der Giessener Beschwerdebogen ist ein Fragebogen zur Erfassung subjektiver körperlicher Beschwerden. Die Kurzform dieses Fragebogens beinhaltet als GBB-24 offiziell 24 Fragen, wobei sich jeweils 6 Items auf die Kategorien Erschöpfung, Magenbeschwerden, Gliederschmerzen sowie Herzbeschwerden beziehen. Für die Studie wurde ein modifizierter GBB-24 mit insgesamt 14 Fragen verwendet, welche sich ausschließlich auf herzspezifische Symptome beziehen. Somit ließen sich die Beschwerden der involvierten DCM-Patienten besser erfassen.

Ich fühle mich durch folgende Beschwerden <u>aktuell</u> belästigt ...		nicht 0	kaum 1	einiger- maßen 2	erheb- lich 3	stark 4
1. Schwächegefühl	GBB01					
2. Herzklopfen, Herzjagen/Herzstolpern	GBB02					
3. übermäßiges Schlafbedürfnis	GBB07					
4. Schwindelgefühl	GBB10					
5. Kloßgefühl, Enge oder Würgen im Hals	GBB20					
6. rasche Erschöpfung	GBB29					
7. Müdigkeit	GBB32					
8. Gefühl der Benommenheit	GBB36					
9. Mattigkeit	GBB42					
10. Stiche, Schmerzen oder Ziehen in der Brust	GBB45					
11. anfallsweise Atemnot	GBB52					
12. anfallsweise Herzbeschwerden	GBB56					
13. Schwere in den Beinen	ADHOC1					
14. innere Unruhe	ADHOC2					

2.5.2 ACSA

Zur Messung der globalen Lebensqualität kam der „anamnestic comparative self assessment“-Test zum Einsatz. Dieser fordert die Patienten auf, einzuschätzen, wie sehr ihre augenblickliche Lebensqualität ihrer Lebensqualität während der schönsten bzw. schlimmsten Zeit in ihrem Leben ähnelt. Die Stärke der Ähnlichkeit können die Befragten dadurch zum Ausdruck bringen, dass sie das Kreuz eher näher oder entfernter vom linken bzw. rechten Ende der Linie platzieren.

schlimmste Zeit im Leben |-----Δ-----| schönste Zeit im Leben

2.5.3 ADS-K

Der ADS-K ist die Kurzform der Allgemeinen Depressionsskala und beinhaltet 15 Fragen. Die Allgemeine Depressionsskala ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, das das Vorhandensein von depressiven Affekten, körperlichen Beschwerden, motorische Hemmungen und negativen Denkmustern bezogen auf die letzte Woche erfragt. Die Merkmale sind u.a. Verunsicherung, Erschöpfung, Hoffnungslosigkeit, Selbstabwertung, Niedergeschlagenheit, Einsamkeit, Traurigkeit, Antriebslosigkeit, Rückzug und Angst.

Während der <u>letzten Woche</u> ...	überhaupt nicht oder selten (weniger als 1 Tag) 0	manchmal (1 bis 2 Tage) 1	öfters (3 bis 4 Tage) 2	meistens, die ganze Zeit (5 bis 7 Tage) 3
01. haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen.				
02. konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl meine Freunde/Familie versuchte/n, mich aufzumuntern.				
03. hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren.				
04. war ich deprimiert/niedergeschlagen.				
05. war alles anstrengend für mich.				
06. dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag.				

07. hatte ich Angst.				
08. habe ich schlecht geschlafen.				
09. war ich fröhlich gestimmt.				
10. habe ich weniger als sonst geredet.				
11. fühlte ich mich einsam.				
12. habe ich das Leben genossen.				
13. war ich traurig.				
14. hatte ich das Gefühl, dass mich die Leute nicht leiden können.				
15. konnte ich mich zu nichts aufraffen.				

2.5.4 Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire

Der Minnesota-Selbstbeurteilungsfragebogen dient zur Ermittlung der herzspezifischen Lebensqualität. Die 21 Fragen decken physische, soziale und psychische Bereiche ab und können die aufgrund der Herzinsuffizienz gegebenenfalls vorliegenden Beeinträchtigungen im täglichen Leben aufzeigen.

Hat Ihre Herzinsuffizienz Sie im vergangenen Monat an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert, dadurch dass...

	nein	sehr wenig	wenig	mittel	stark	sehr stark
1. Schwellungen Ihrer Knöchel, Beine etc. auftraten?	0	1	2	3	4	5
2. Sie sich tagsüber hinlegen oder hinsetzen mussten, um sich auszuruhen?	0	1	2	3	4	5
3. Sie beim Gehen oder Treppensteigen Schwierigkeiten hatten?	0	1	2	3	4	5
4. Sie bei der Haus- oder Gartenarbeit Schwierigkeiten hatten?	0	1	2	3	4	5
5. Sie Schwierigkeiten hatten, außer Haus zu gehen?	0	1	2	3	4	5
6. Sie Schwierigkeiten hatten nachts gut zu schlafen?	0	1	2	3	4	5
7. Sie Schwierigkeiten hatten, mit Familie oder Freunden Kontakte zu pflegen oder gemeinsame Unternehmungen durchzuführen?	0	1	2	3	4	5
8. Sie Schwierigkeiten hatten, Ihren Lebensunterhalt zu verdienen?	0	1	2	3	4	5

9.	Sie bei Freizeitbeschäftigungen, Sport oder Hobbys Schwierigkeiten hatten?	0	1	2	3	4	5
10.	Sie in Ihrem Sexualleben beeinträchtigt waren?	0	1	2	3	4	5
11.	Sie weniger von dem essen konnten, was Sie mögen?	0	1	2	3	4	5
12.	Sie unter Kurzatmigkeit litten?	0	1	2	3	4	5
13.	Sie müde, erschöpft oder energielos waren?	0	1	2	3	4	5
14.	Sie im Krankenhaus bleiben mussten?	0	1	2	3	4	5
15.	Sie Geld für Ihre medizinische Versorgung bezahlen mussten?	0	1	2	3	4	5
16.	Sie unter Nebenwirkungen Ihrer Medikamente litten?	0	1	2	3	4	5
17.	Sie sich als Belastung für Ihre Familie oder Freunde empfanden?	0	1	2	3	4	5
18.	Sie das Gefühl hatten, weniger Kontrolle über Ihr Leben zu haben?	0	1	2	3	4	5
19.	Sie sich Sorgen machten?	0	1	2	3	4	5
20.	Sie Schwierigkeiten hatten, sich zu konzentrieren oder sich an etwas zu erinnern?	0	1	2	3	4	5
21.	Sie sich deprimiert fühlten?	0	1	2	3	4	5

2.5.5 WHOQOL-BREF

Diese Kurzform zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität der Weltgesundheitsorganisation besteht aus 26 Fragen, welche die Dimensionen physisches Wohlbefinden, psychisches Wohlbefinden, soziale Beziehungen, Umwelt und globale LQ einbeziehen.

1. Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen? sehr schlecht schlecht mittelmäßig gut sehr gut
 ① ——— ② ——— ③ ——— ④ ——— ⑤

2. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit? sehr unzufrieden unzufrieden weder noch zufrieden sehr zufrieden
 ① ——— ② ——— ③ ——— ④ ——— ⑤

In den folgenden Fragen geht es darum, wie **stark** Sie während der vergangenen **zwei Wochen** bestimmte Dinge erlebt haben.

3. Wie stark werden Sie durch Schmerzen daran gehindert, notwendige Dinge zu tun?
überhaupt nicht ein wenig mittelmäßig ziemlich äußerst
 ① ——— ② ——— ③ ——— ④ ——— ⑤

4. Wie sehr sind Sie auf medizinische Behandlung angewiesen, um das tägliche Leben zu meistern? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
5. Wie gut können Sie Ihr Leben genießen? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
6. Betrachten Sie Ihr Leben als sinnvoll? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
7. Wie gut können Sie sich konzentrieren? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
8. Wie sicher fühlen Sie sich in Ihrem täglichen Leben? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
9. Wie gesund sind die Umweltbedingungen in Ihrem Wohngebiet? ① — ② — ③ — ④ — ⑤

In den folgenden Fragen geht es darum, in welchem Umfang Sie während der vergangenen **zwei Wochen** bestimmte Dinge erlebt haben oder in der Lage waren, bestimmte Dinge zu tun.

- | | | | | | |
|--|--------------------|---------------|---------------|------------------|--------|
| | überhaupt
nicht | eher
nicht | halb-
wegs | über-
wiegend | völlig |
|--|--------------------|---------------|---------------|------------------|--------|
10. Haben Sie genug Energie für das tägliche Leben? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
11. Können Sie Ihr Aussehen akzeptieren? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
12. Haben Sie genug Geld, um Ihre Bedürfnisse erfüllen zu können? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
- | | | | | | |
|--|--------------------|---------------|---------------|------------------|--------|
| | überhaupt
nicht | eher
nicht | halb-
wegs | über-
wiegend | völlig |
|--|--------------------|---------------|---------------|------------------|--------|
13. Haben Sie Zugang zu den Informationen, die Sie für das tägliche Leben brauchen? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
14. Haben Sie ausreichend Möglichkeiten zu Freizeitaktivitäten? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
- | | | | | | |
|--|------------------|----------|------------------|-----|-------------|
| | sehr
schlecht | schlecht | mittel-
mäßig | gut | sehr
gut |
|--|------------------|----------|------------------|-----|-------------|
15. Wie gut können Sie sich fortbewegen? ① — ② — ③ — ④ — ⑤

In den folgenden Fragen geht es darum, wie **zufrieden, glücklich oder gut** Sie sich während der vergangenen **zwei Wochen** hinsichtlich verschiedener Aspekte des Lebens gefühlt haben.

- | | | | | | |
|--|---------------------|------------------|---------------|-----------|-------------------|
| | sehr
unzufrieden | unzu-
frieden | weder
noch | zufrieden | sehr
zufrieden |
|--|---------------------|------------------|---------------|-----------|-------------------|
16. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Schlaf? ① — ② — ③ — ④ — ⑤

17. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Fähigkeit, alltägliche Dinge erledigen zu können? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
18. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Arbeitsfähigkeit? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
19. Wie zufrieden sind Sie mit sich selbst? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
20. Wie zufrieden sind Sie mit Ihren persönlichen Beziehungen? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
21. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Sexualleben? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
22. Wie zufrieden sind Sie mit der Unterstützung durch Ihre Freunde? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
23. Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Wohnbedingungen? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
24. Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Möglichkeiten, Gesundheitsdienste in Anspruch zu nehmen? ① — ② — ③ — ④ — ⑤
25. Wie zufrieden sind Sie mit den Beförderungsmitteln, die Ihnen zur Verfügung stehen? ① — ② — ③ — ④ — ⑤

In der letzten Frage geht es darum, **wie oft** sich während der vergangenen **zwei Wochen** bei Ihnen negative Gefühle eingestellt haben, wie zum Beispiel Angst oder Traurigkeit.

- | | | | | | | | | | |
|---|---|---------|--------------|-----------------|---------|-------|---|---|---|
| | | niemals | nicht
oft | zeit-
weilig | oftmals | immer | | | |
| 26. Wie häufig haben Sie negative Gefühle wie Traurigkeit, Verzweiflung, Angst oder Depression? | ① | — | ② | — | ③ | — | ④ | — | ⑤ |

2.6 Statistische Analyse

Um die Signifikanz der Messgrößen zwischen der IA- und der Kontrollgruppe zu untersuchen, wurde der Mann-Whitney-U-Test (Mann und Whitney 1947) verwendet. Dies ist ein nicht-parametrischer Homogenitätstest für zwei unabhängige Stichproben, mit dessen Hilfe man überprüfen kann, ob zwei unabhängige Verteilungen A und B zur selben Grundgesamtheit gehören [SIEGEL 2001].

Die Signifikanz-Analysen innerhalb der IA- und der Kontrollgruppe wurden mittels des Wilcoxon-Testes (Wilcoxon 1945) durchgeführt, der einen nicht-parametrischen Test für zwei verbundene Stichproben darstellt [SIEGEL 2001].

Die Auswertung der verschiedenen Fragebögen hinsichtlich der gegenübergestellten Lebensqualität beider Gruppen erfolgte über den t-Test für die Mittelwertgleichheit bei unabhängigen Stichproben.

Bei den Interpretationen der einzelnen Irrtumswahrscheinlichkeiten wurden die folgenden Kriterien zu Grunde gelegt, wobei das Signifikanzniveau bei den wissenschaftlich anerkannten und allgemein gebräuchlichen 5% angesetzt ist:

Irrtumswahrscheinlichkeit	Bedeutung
$p > 0,05$	nicht signifikant
$p \leq 0,05$	signifikant
$p \leq 0,01$	sehr signifikant
$p \leq 0,001$	hoch signifikant

Um die Resultate im Ergebnisteil in anschaulicher Weise darzustellen, wurden Balkendiagramme mit Angabe der Standardabweichungen und Signifikanzen ausgewählt. Weitere Ergebnisse werden anhand von Mehrfeldertafeln verdeutlicht.

Die statistischen Berechnungen wurden mittels SPSS 12.0 und Microsoft-Excel durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Morbiditätsfragebogen und erhobene klinische Parameter

3.1.1 Vergleich der Krankenhaustage pro Jahr von IA- und Kontrollgruppe

Betrachtet man die Zahl der Krankenhausaufenthaltstage in Folge der DCM pro Jahr, so zeigt sich, dass der Ausgangswert in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied aufweist. Die Krankenhaustage betragen pro Jahr für die IA-Gruppe vor IA-Therapie im Mittel 17,2 Tage ($\pm 14,1$) und für die Kontrollgruppe 17,1 Tage ($\pm 14,9$). Durch die IA-Therapie kam es dann zu einer signifikanten Verringerung der Krankenhausaufenthaltstage pro Jahr auf 4,3 Tage ($\pm 6,7$) ($p \leq 0,01$), während der Wert der Kontrollgruppe über den beobachteten Zeitraum stabil geblieben ist. -[Siehe Abb. 04]-

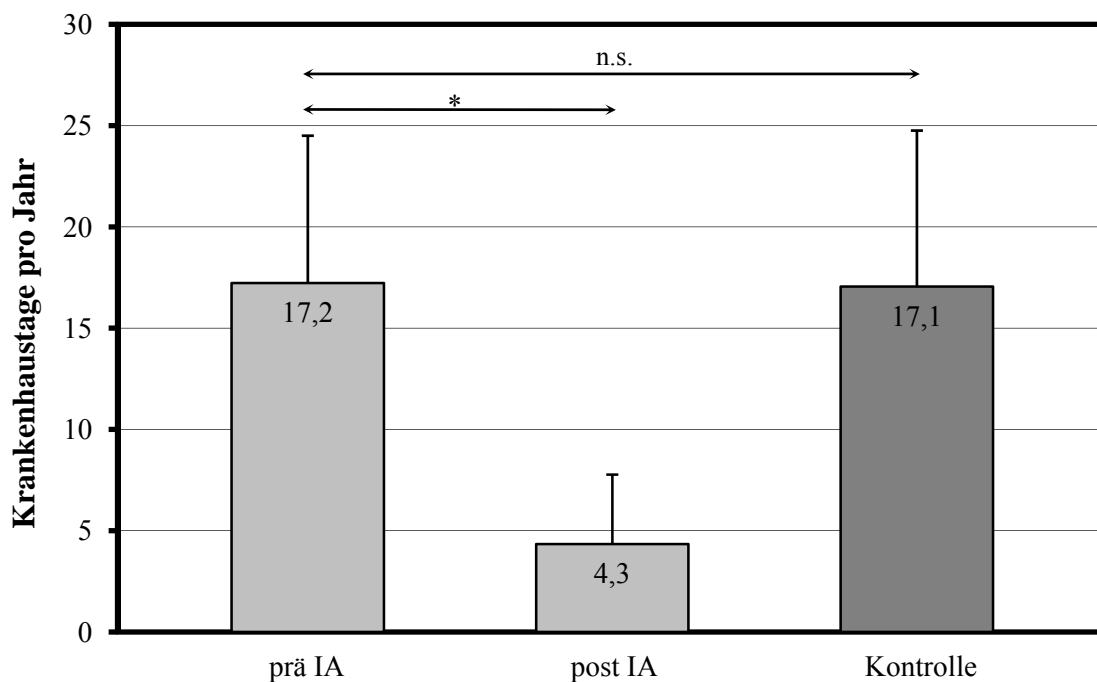


Abbildung 04: Vergleich der Krankenhaustage pro Jahr
- prä IA, post IA und Kontrolle {Mittelwerte
±Standardabweichung; $*=p \leq 0,01$ }

Die Prozedur der IA-Therapie bedingt eine festgelegte Anzahl von Tagen, in denen die Patienten stationär aufgenommen werden. Für die 4 Zyklen, denen sich die IA-Patienten unterzogen haben, sind dies im Mittel 14,5 Tage ($\pm 0,8$). In der oben genannten Kalkulation sind diese nicht mit eingerechnet. Wenn man nun diese Tage in die gesamten Krankenhaus-

aufenthaltstage der IA-Gruppe mit einbezieht, so haben die IA-Patienten immer noch einen geringeren Durchschnitt der Krankenhaustage, nämlich 11,4 Tage ($\pm 7,8$). Dies trifft mit $p=0,20$ nicht mehr die Kriterien der Signifikanz, zeigt aber eine Tendenz.

Um herauszufinden, nach welchem Zeitraum post-IA-Therapie sich die IA-Gruppe bezüglich der Krankenhausaufenthaltstage trotz eingeschlossenen, prozedural-bedingten IA-Tagen signifikant von der Kontrollgruppe unterscheidet, wurde die IA-Gruppe in zwei Untergruppen geteilt:

Die erste Gruppe ($n=8$) schließt die Patienten ein, deren IA länger als 2 Jahre zurückliegt, die IA der zweiten Gruppe ($n=9$) fand innerhalb der letzten 2 Jahre seit Fragebogenerhebung statt.

Die Krankenhausaufenthaltstage pro Jahr der ersten Gruppe betragen 7,5 ($\pm 2,4$), die der zweiten Gruppe 14,9 ($\pm 9,1$). Dies macht deutlich, dass sich 2 Jahre nach IA-Therapie selbst dann ein signifikanter Unterschied mit $p=0,03$ in den Krankenhausaufenthaltstagen zwischen IA-Gruppe und Kontrolle zeigt, wenn die prozeduralen Tage der IA-Therapie mit in die Auswertung einbezogen werden. -[Siehe Abb. 05]-

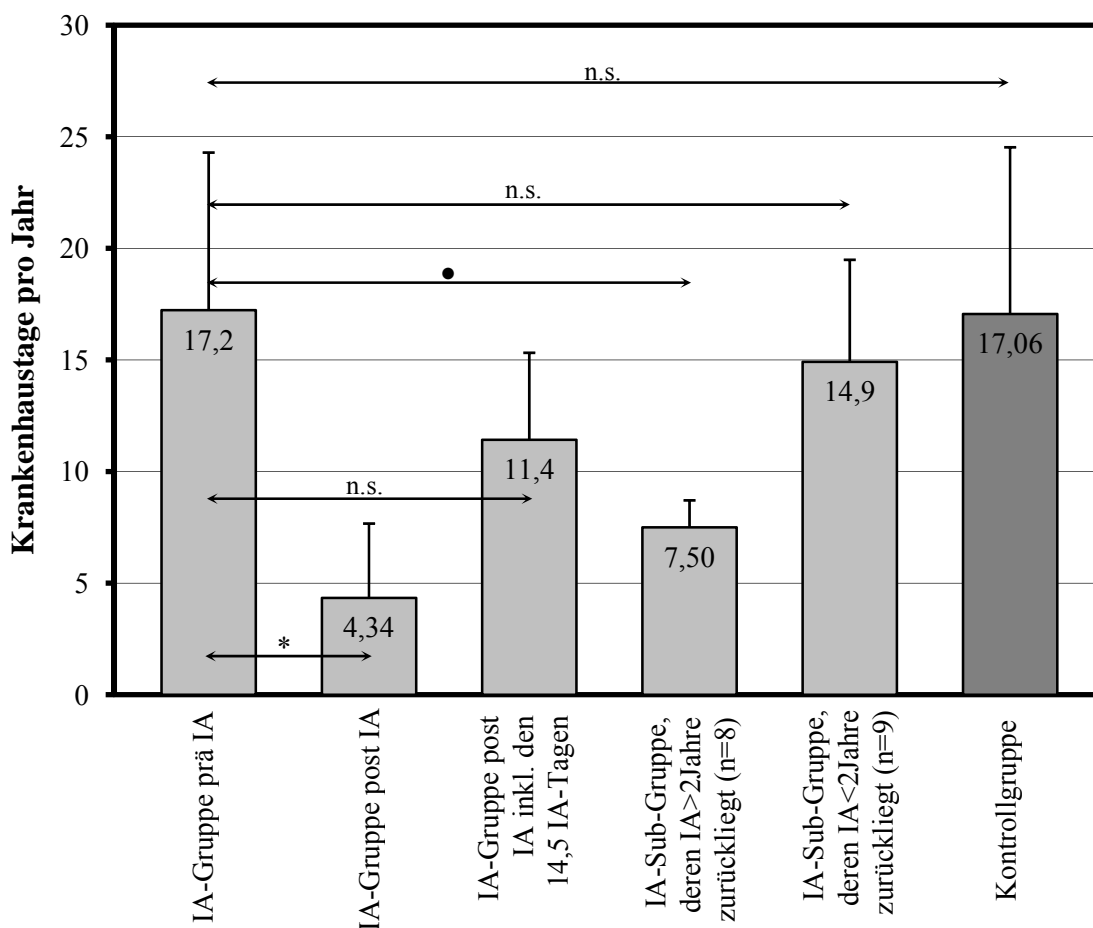


Abbildung 05: Vergleich der Krankenhaustage pro Jahr inklusive der prozeduralen IA-Tage {Mittelwerte \pm Standardabweichung; * $\triangleq p \leq 0,01$, ● $\triangleq p = 0,03$ }

Um einen Verlauf hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltstage pro Jahr in Folge der DCM bei den IA-Patienten aufzeigen zu können, wurden nun die Krankenhaustage dieser Patienten jeweils den einzelnen Jahren nach IA-Therapie zugeordnet. Es zeigte sich ein allmählicher Anstieg der durchschnittlichen Krankenhaustage von 2,9 Tagen ($\pm 6,0$) innerhalb des 1. Jahres post IA-Therapie, über 3,5 Tage ($\pm 6,4$) im 2. Jahr, über 4 Tage ($\pm 5,0$) im 3. Jahr bis hin zu 6,8 Tagen im 4. Jahr der Beobachtung nach IA-Therapie. Wenn man die oben genannten 14,5 Tage, die die Patienten aufgrund der IA im Krankenhaus verbringen mussten, mit in die Berechnung für das 1. Jahr post IA-Therapie einbezieht, so ergibt sich eine Zahl von 17,5 Krankenhaustagen pro Jahr ($\pm 6,0$). -[Siehe Abb. 06]-

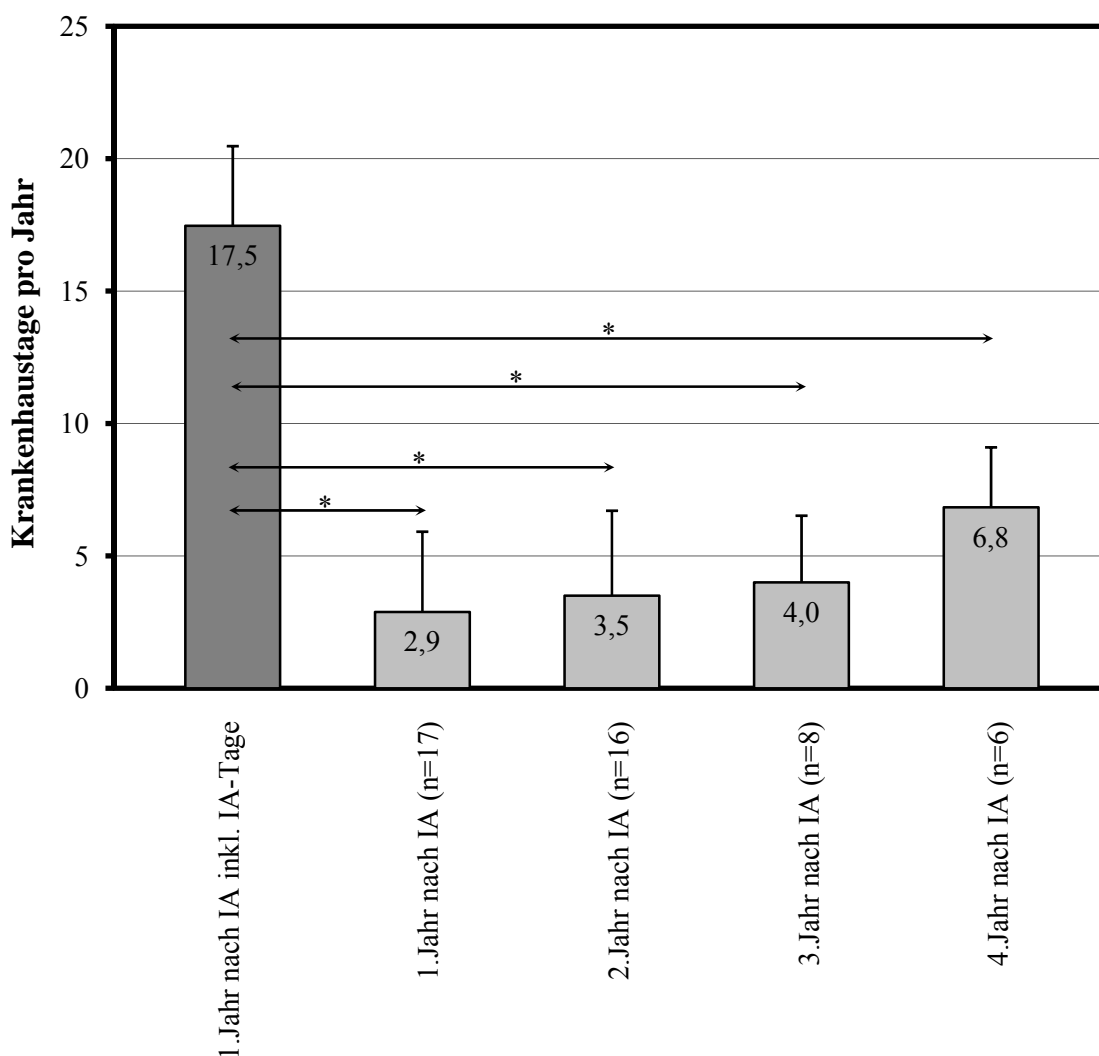


Abbildung 06: Verlauf der Krankenhaustage pro Jahr bei den IA-Patienten {Mittelwerte \pm Standardabweichung; * $p \leq 0,01$ }

3.1.2 Betrachtung der LVEF in beiden Gruppen

Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion der IA-Patienten betrug vor der IA-Therapie 19,8% ($\pm 6,4$) und verbesserte sich nach 4 Zyklen der Immunadsorption auf 25,6% ($\pm 7,0$) ($p \leq 0,01$). Die Kontrollpatienten hatten von Beginn der Studie an eine konstante LVEF von 24,6% ($\pm 5,5$). -[Siehe Abb. 07]-

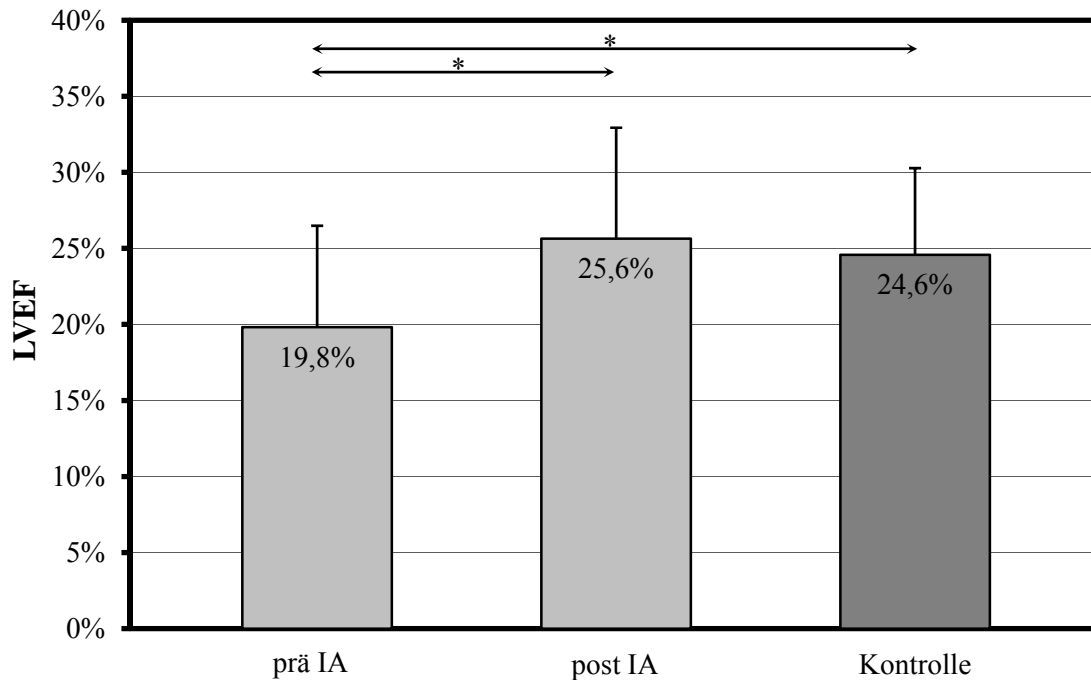


Abbildung 07: Vergleich der LVEF - prä IA, post IA und Kontrolle {Mittelwerte \pm Standardabweichung; *= $p \leq 0,01$ }

3.1.3 Einfluss der Immunadsorption auf das NYHA-Stadium

Die NYHA-Klassen sowohl in der IA- als auch in der Kontrollgruppe betrachtend lässt sich feststellen, dass beide Gruppen als Ausgangsbasis einen durchschnittlichen Wert von 2,8 aufweisen. Während es in der Kontrollgruppe im Beobachtungszeitraum zu keiner signifikanten Veränderung der NYHA-Klasse gekommen ist, kam es in der IA-Gruppe zu einer Senkung der durchschnittlichen NYHA-Klasse von 2,8 vor, auf 2,1 nach IA-Therapie. Dies bedeutet eine signifikante Verbesserung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$. Bei 12 von 17 Patienten kam es dabei zu einer Verbesserung des NYHA-Stadiums, 4 Patienten haben ihr NYHA-Stadium nicht verändert und lediglich 1 Patient hat bei diesem Parameter eine Verschlechterung erfahren. -[Siehe Abb. 08, 09 und 10]-

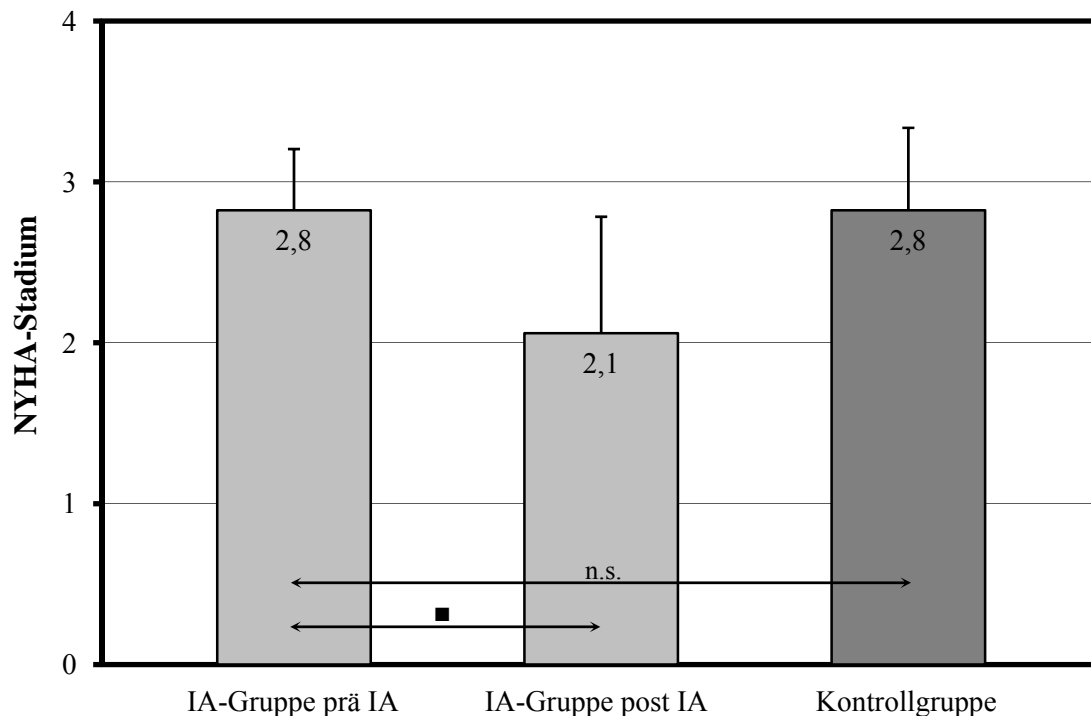


Abbildung 08: Vergleich der NYHA-Stadien
- prä IA, post IA und Kontrolle {Mittelwerte
 \pm Standardabweichung; ■= $p \leq 0,05$ }

NYHA	I	II	III	IV	Mittel	Signifikanz
Prä IA	0	3	14	0	2,8	
Post IA	3	11	2	1	2,1	$p \leq 0,05$
Kontrolle	0	4	12	1	2,8	

Abbildung 09: Verteilung der NYHA-Stadien auf die Patienten - prä IA, post IA und Kontrolle

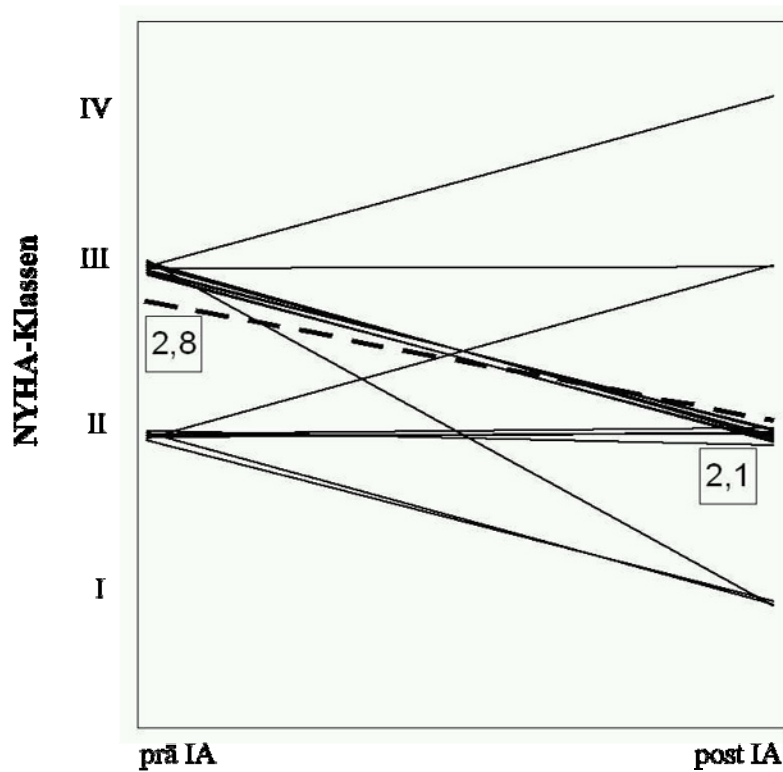


Abbildung 10: Entwicklung des NYHA-Stadiums bei den einzelnen IA-Patienten von prä zu post IA
 {--- = Durchschnittsverlauf}

3.1.4 LVEDD vor und nach IA-Therapie

In Hinblick auf den LVEDD, der bei den IA-Patienten sowohl vor als auch nach IA-Therapie gemessen wurde, kam es zu folgendem Ergebnis: Es zeigte sich nach 4 Zyklen IA-Therapie keine wesentliche Veränderung des mittleren LVEDD in Bezug zu den Werten vor der IA.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe besteht kein signifikanter Unterschied. -[Siehe Abb. 11]-

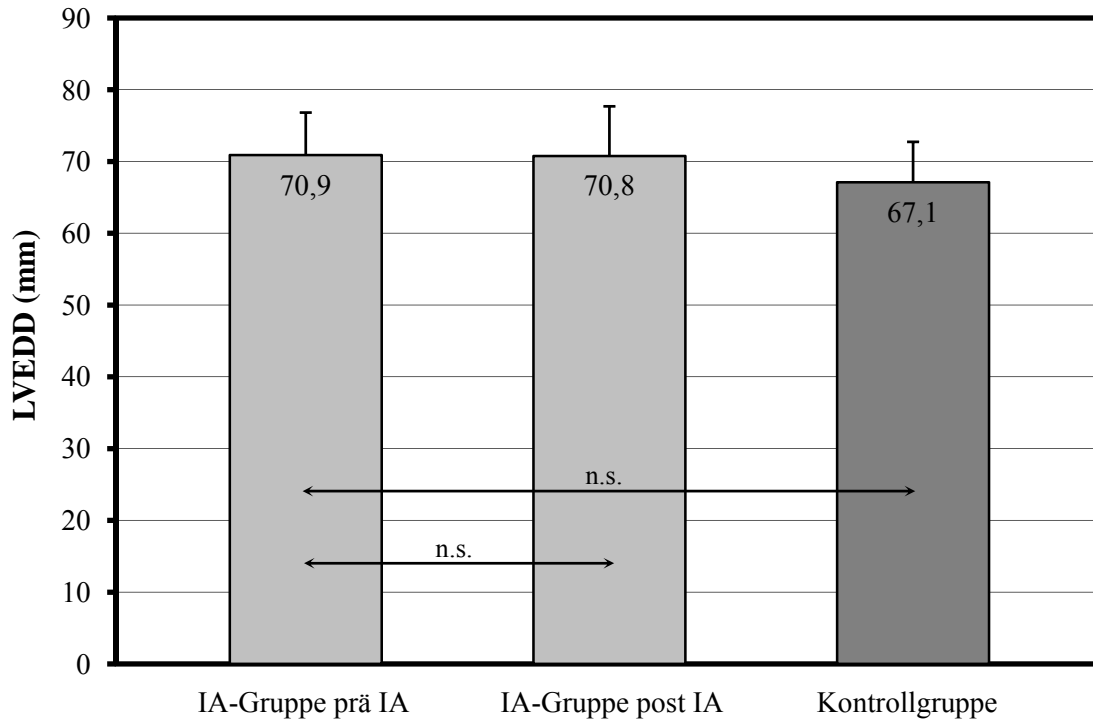


Abbildung 11: Vergleich des LVEDD - prä IA, post IA und Kontrolle

3.1.5 Vergleich der Hausarztbesuche pro Jahr in beiden Gruppen

Die durchschnittliche Anzahl an Hausarztbesuchen aufgrund der dilatativen Kardiomyopathie beträgt für die IA-Gruppe nach Immunadsorption 13,6 pro Jahr und für die Kontrollgruppe im gleichen medianen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren 9,2 pro Jahr. Bei einer Signifikanz von $p=0,085$ besteht kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen. -[Siehe Abb. 12]-

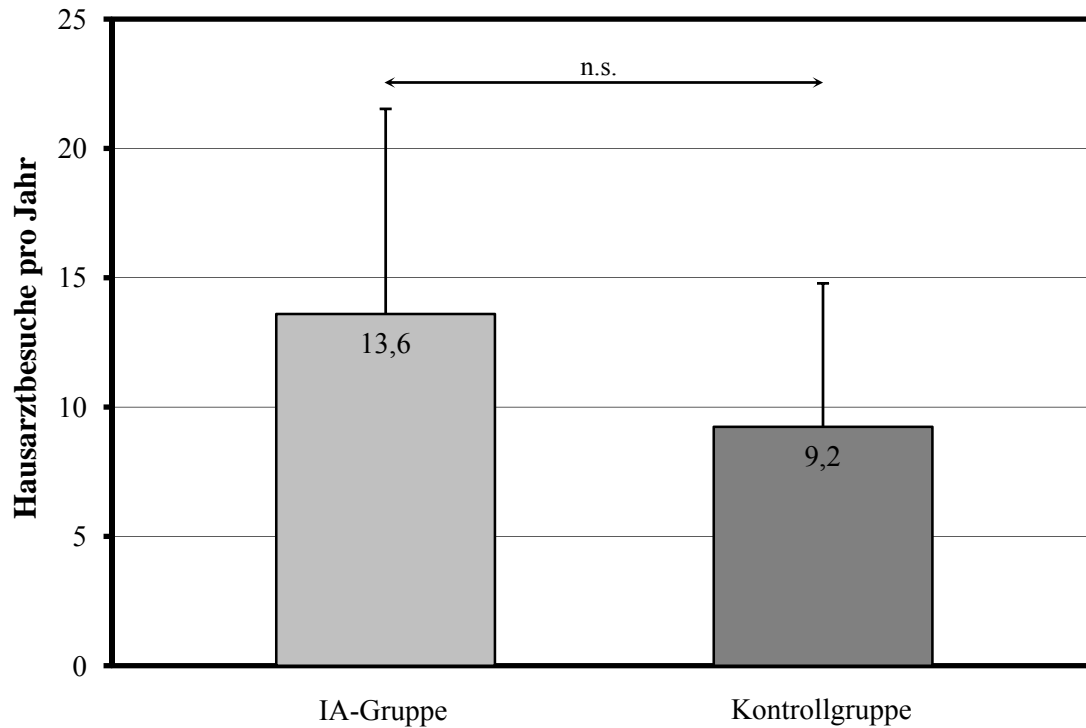


Abbildung 12: Vergleich der Hausarztbesuche pro Jahr in beiden Gruppen aufgrund der dilatativen Kardiomyopathie

3.1.6 Körperliche Leistungsfähigkeit

Die Frage nach der körperlichen Leistungsfähigkeit im Morbiditätsfragebogen bezieht sich auf den subjektiven momentanen Zustand bei Erhebung im Vergleich zur vorherigen Zeit. Die Abbildung, die die mittlere Einschätzung der Patienten wiedergibt, zeigt diesbezüglich keine wesentliche Differenz in den beiden Untersuchungsgruppen. -[Siehe Abb. 13]-

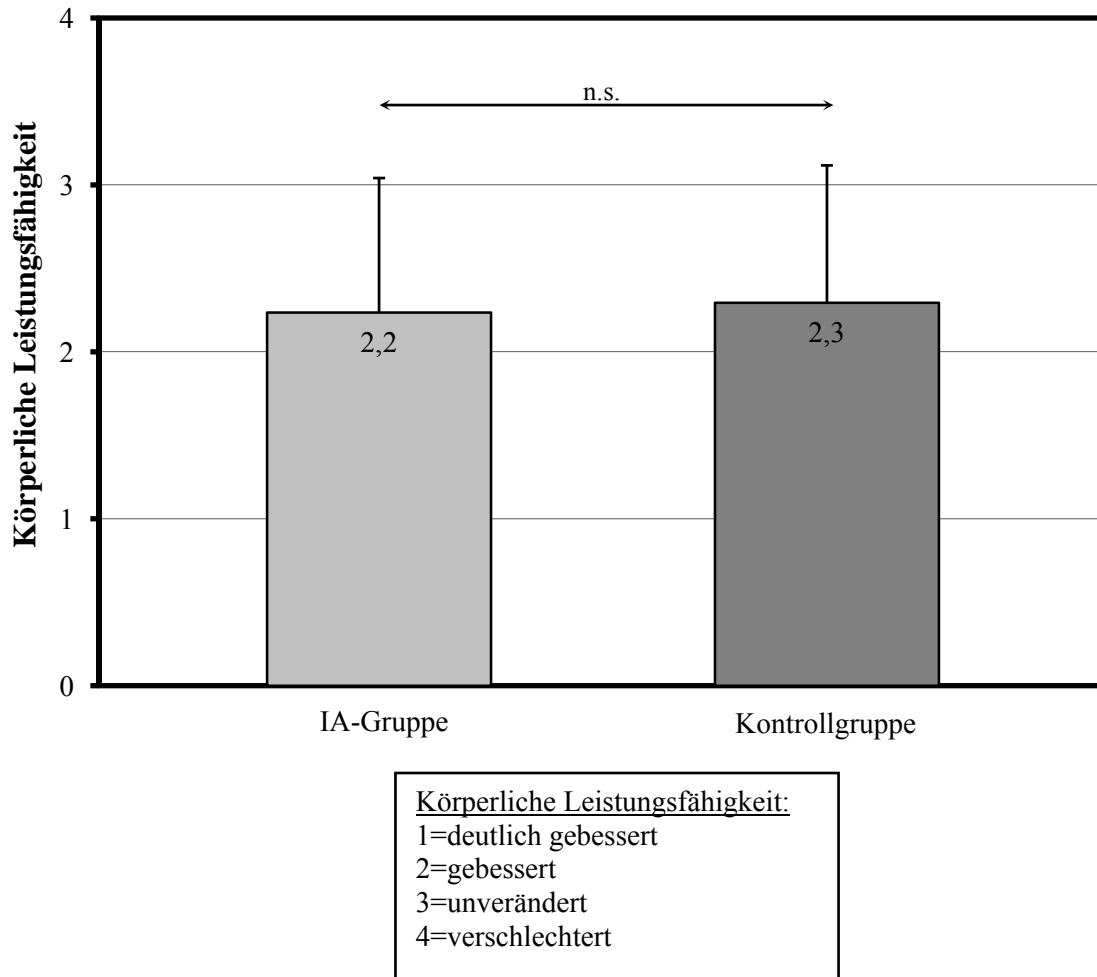


Abbildung 13: Körperliche Leistungsfähigkeit

3.1.7 Hypothetische Wiederholung der IA-Therapie

Hierbei ging es um die Frage, ob sich die IA-Patienten gegebenenfalls noch einmal einer IA-Therapie unterziehen würden. Von den 17 Patienten würden dies 2 nicht mehr wollen (11,76%), 5 Patienten gaben „eventuell“ an, sofern sich ihr Zustand verschlechtern sollte (29,41%) und 10 Patienten antworteten mit „ja“ auf diese Frage (58,82%). -[Siehe Abb. 14]-

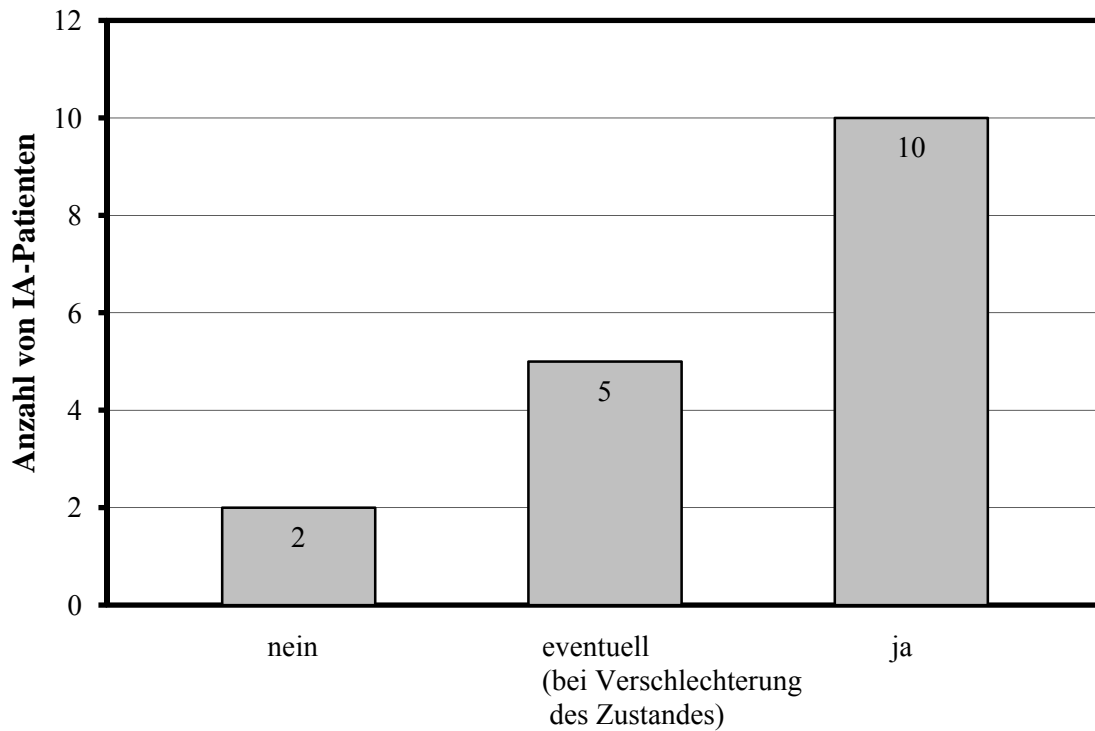


Abbildung 14: Hypothetische Wiederholung der IA-Therapie

3.1.8 Potentielle Zustandsverschlechterung post IA-Therapie

Die Frage nach einer eventuellen Verschlechterung der Symptomatik und deren zeitlichen Einordnung zur stattgefundenen IA-Therapie brachte folgende Verteilung innerhalb der 17 IA-Patienten:

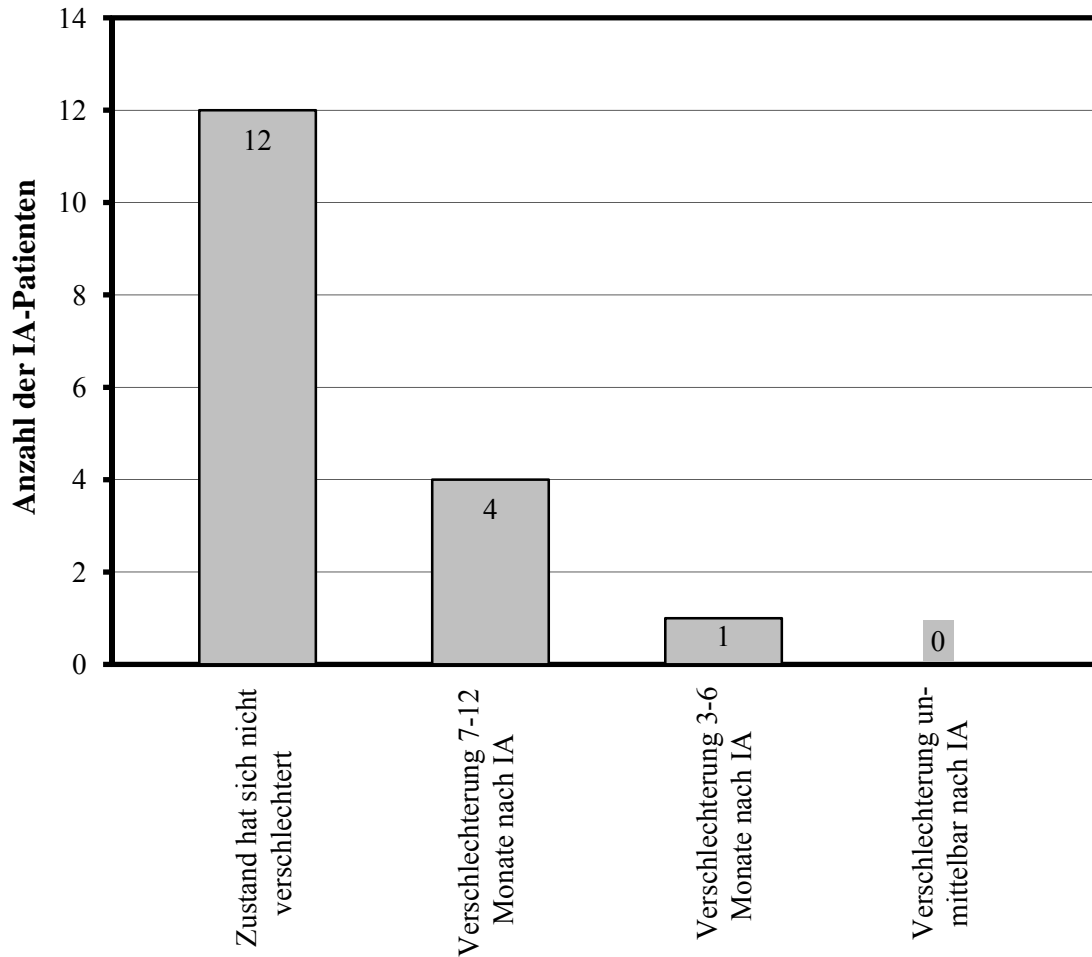


Abbildung 15: Potentielle Zustandsverschlechterung post IA-Therapie

3.2 Gesamtergebnis der Lebensqualitätsfragebögen

Bei der Auswertung der Lebensqualitätsfragebögen zeigt sich in allen 5 Typen der LQ-Fragebögen, dass es zum Zeitpunkt der Erhebung keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Lebensqualität zwischen der IA- und der Kontrollgruppe gibt. Insgesamt gesehen sind die Patienten bezüglich der Lebensqualität in beiden Gruppen deutlich eingeschränkt. Hier die Gesamtergebnisse aus den einzelnen Fragebogentypen:

		n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler des Mittelwertes	Signifi- kanz
GBB	IA-Gruppe	17	6,25	4,56	1,11	0,886
	Kontrolle	16	6,00	4,94	1,24	
ACSA	IA-Gruppe	15	3,97	2,89	0,75	0,383
	Kontrolle	16	4,84	2,56	0,64	
ADS-K	IA-Gruppe	17	11,65	6,33	1,54	0,747
	Kontrolle	16	10,75	9,32	2,33	
MINNESOTA	IA-Gruppe	17	32,59	17,48	4,24	0,895
	Kontrolle	16	31,63	23,77	5,94	
WHOQOL-BREF						
- physische LQ	IA-Gruppe	17	56,41	17,05	4,14	0,539
	Kontrolle	16	60,60	21,63	5,41	
- psychische LQ	IA-Gruppe	17	65,69	11,56	2,80	0,93
	Kontrolle	16	66,15	17,93	4,48	
- soziale Beziehungen	IA-Gruppe	17	59,80	10,31	2,50	0,788
	Kontrolle	16	61,46	22,13	5,53	
- Umwelt	IA-Gruppe	17	73,48	13,09	3,17	0,236
	Kontrolle	16	68,16	12,09	3,02	
- globale LQ	IA-Gruppe	17	47,79	21,30	5,17	0,647
	Kontrolle	16	51,47	24,95	6,05	

Abbildung 16: Gesamtergebnis der Lebensqualitätsfragebögen

3.2.1 Einzelergebnisse GBB

Die Skala reicht von 0 „nicht“, über 1 „kaum“, 2 „einigermaßen“, 3 „erheblich“ bis 4 „stark“. Angegeben sind die Mittelwerte aus der IA- und der Kontrollgruppe für die einzelnen Antworten.

Ich fühle mich durch folgende Beschwerden aktuell belästigt...

01. Schwächegefühl

IA(17): 1,41 K(17): 1,35 p>0,05

02. Herzklopfen, Herzjagen/Herzstolpern

IA(17): 1,29 K(15): 1,47 p>0,05

03. Übermäßiges Schlafbedürfnis

IA(16): 1,19 K(16): 1,06 p>0,05

04. Schwindelgefühl

IA(16): 1,31 K(15): 1,13 p>0,05

05. Kloßgefühl, Enge oder Würgen im Hals

IA(17): 0,41 K(15): 0,6 p>0,05

06. Rasche Erschöpfbarkeit

IA(16):2,06 K(16): 1,94 p>0,05

07. Müdigkeit

IA(17): 1,29 K(17): 1,12 p>0,05

08. Gefühl der Benommenheit

IA(17): 0,76 K(14): 0,93 p>0,05

09. Mattigkeit

IA(17): 1,59 K(16): 1,38 p>0,05

10. Stiche, Schmerzen oder Ziehen in der Brust

IA(17): 1,24 K(15): 1,27 p>0,05

11. Anfallsweise Atemnot

IA(17): 0,88 K(16): 0,94 p>0,05

12. Anfallsweise Herzbeschwerden

IA(16): 0,88 K(16): 1,38 p>0,05

13. Schwere in den Beinen

IA(17): 1,00 K(16): 1,31 p>0,05

14. Innere Unruhe

IA(16): 1,06 K(17): 1,65 p>0,05

3.2.2 Einzelergebnisse ACSA

schlimmste Zeit im Leben |-----Δ-----| schönste Zeit im Leben

Setzt man die „schlimmste Zeit im Leben“ mit 0 an und die „schönste Zeit“ mit 100, so ergeben sich im Mittel nachfolgende Ergebnisse für die beiden Vergleichsgruppen. Die Zeit für die IA-Patienten vom ersten IA-Zyklus bis zur Fragebogenerhebung beträgt im Mittel exakt 3,0 Jahre.

IA(15): 39,19 K(16): 46,35 p>0,05

3.2.3 Einzelergebnisse ADS-K

Ankreuzen konnten die Patienten zwischen 0 „überhaupt nicht oder selten - weniger als 1 Tag“, 1 „manchmal - 1 bis 2 Tage“, 2 „öfters - 3 bis 4 Tage“ und 3 „meistens oder die ganze Zeit - 5 bis 7 Tage“. Angegeben sind wieder die Mittelwerte aus der IA- und der Kontrollgruppe.

Während der letzten Woche...

01. haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen.

IA(17): 0,77 K(16): 0,63 p>0,05

02. konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl meine Freunde/Familie versuchten, mich aufzumuntern.

IA(17): 0,94 K(15): 0,53 p>0,05

03. hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren.

IA(17): 0,82 K(16): 0,75 p>0,05

04. war ich deprimiert/niedergeschlagen.

IA(17): 0,53 K(16): 0,44 p>0,05

05. war alles anstrengend für mich.

IA(17): 1,41 K(16): 1,13 p>0,05

06. dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag.

IA(17): 0,24 K(16): 0,38 p>0,05

07. hatte ich Angst.

IA(17): 0,41 K(16): 0,44 p>0,05

08. habe ich schlecht geschlafen.

IA(17): 1,12 K(17): 1,18 p>0,05

09. war ich fröhlich gestimmt.

IA(17): 1,53 K(16): 1,50 p>0,05

10. habe ich weniger als sonst geredet.

IA(17): 0,71 K(16): 0,56 p>0,05

11. fühlte ich mich einsam.

IA(16): 0,13 K(16): 0,44 p>0,05

12. habe ich das Leben genossen.

IA(17): 1,35 K(16): 1,25 p>0,05

13. war ich traurig.

IA(17): 0,65 K(16): 0,44 p>0,05

14. hatte ich das Gefühl, dass mich die Leute nicht leiden können.

IA(17): 0,12 K(16): 0,19 p>0,05

15. konnte ich mich zu nichts aufraffen.

IA(17): 0,71 K(16): 0,56 p>0,05

3.2.4 Einzelergebnisse Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire

Die Antwortmöglichkeiten waren 0 „nein“, 1 „sehr wenig“, 2 „wenig“, 3 „mittel“, 4 „stark“ und 5 „sehr stark“. Als Ergebnisse sind die Mittelwerte beider Gruppen aufgezeigt.

Hat Ihre Herzinsuffizienz Sie im vergangenen Monat an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert, dadurch dass...

01. Schwellungen Ihrer Knöchel, Beine etc. auftraten?

IA(17): 0,59 K(17): 1,06 p>0,05

02. Sie sich tagsüber hinlegen oder hinsetzen mussten, um sich auszuruhen?

IA(17): 1,88 K(17): 2,06 p>0,05

03. Sie beim Gehen oder Treppensteigen Schwierigkeiten hatten?

IA(17): 2,41 K(17): 2,41 p>0,05

04. Sie bei der Haus- oder Gartenarbeit Schwierigkeiten hatten?

IA(16): 3,06 K(17): 2,48 p>0,05

05. Sie Schwierigkeiten hatten, außer Haus zu gehen?

IA(17): 1,82 K(17): 1,35 p>0,05

06. Sie Schwierigkeiten hatten, nachts gut zu schlafen?

IA(16): 1,81 K(17): 2,18 p>0,05

07. Sie Schwierigkeiten hatten, mit Familie oder Freunden Kontakte zu pflegen oder gemeinsame Unternehmungen durchzuführen?

IA(17): 1,24 K(15): 0,93 p>0,05

08. Sie Schwierigkeiten hatten, Ihren Lebensunterhalt zu verdienen?

IA(15): 0,73 K(14): 1,14 p>0,05

09. Sie bei Freizeitbeschäftigungen, Sport oder Hobbys Schwierigkeiten hatten?

IA(16): 3,00 K(15): 1,93 p>0,05

10. Sie in Ihrem Sexualleben beeinträchtigt waren?

IA(17): 3,12 K(15): 3,13 p>0,05

11. Sie weniger von dem essen konnten, was Sie mögen?

IA(16): 1,38 K(16): 1,31 p>0,05

12. Sie unter Kurzatmigkeit litten?

IA(16): 1,81 K(16): 1,50 p>0,05

13. Sie müde, erschöpft oder energielos waren?

IA(17): 1,94 K(16): 2,06 p>0,05

14. Sie im Krankenhaus bleiben mussten?

IA(16): 0,44 K(16): 0,31 $p > 0,05$

15. Sie Geld für Ihre medizinische Versorgung bezahlen mussten?

IA(16): 0,81 K(16): 1,31 $p > 0,05$

16. Sie unter Nebenwirkungen Ihrer Medikamente litten?

IA(17): 1,88 K(15): 1,27 $p > 0,05$

17. Sie sich als Belastung für Ihre Familie oder Freunde empfanden?

IA(17): 0,76 K(16): 0,94 $p > 0,05$

18. Sie das Gefühl hatten, weniger Kontrolle über Ihr Leben zu haben?

IA(17): 0,76 K(16): 1,06 $p > 0,05$

19. Sie sich Sorgen machten?

IA(16): 1,38 K(16): 1,94 $p > 0,05$

20. Sie Schwierigkeiten hatten, sich zu konzentrieren oder sich an etwas zu erinnern?

IA(17): 1,59 K(16): 1,63 $p > 0,05$

21. Sie sich deprimiert fühlten?

IA(17): 1,12 K(15): 1,13 $p > 0,05$

3.2.5 Einzelergebnisse WHOQOL-BREF

Hierbei konnten sich die Patienten jeweils zwischen 5 Antwortalternativen entscheiden. Auch hier sind wieder die Mittelwerte der einzelnen Antworten für beide Gruppen dargestellt.

Für die erste Frage gilt: 1 „sehr schlecht“, 2 „schlecht“, 3 „mittelmäßig“, 4 „gut“, 5 „sehr gut“

01. Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?

IA(17): 2,94 K(17): 3,00 $p > 0,05$

Für Frage 2 gilt: 1 „sehr unzufrieden“, 2 „unzufrieden“, 3 „weder noch“, 4 „zufrieden“,
5 „sehr zufrieden“

02. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?

IA(17): 2,88 K(17): 3,12 $p > 0,05$

In den folgenden Fragen geht es darum, wie stark Sie während der vergangenen zwei Wochen bestimmte Dinge erlebt haben.

Alternativen zum Antworten waren: 1 „überhaupt nicht“, 2 „ein wenig“, 3 „mittelmäßig“,
4 „ziemlich“, 5 „äußerst“

03. Wie stark werden Sie durch Schmerzen daran gehindert, notwendige Dinge zu tun?

IA(17): 1,88 K(16): 2,19 $p > 0,05$

04. Wie sehr sind Sie auf medizinische Behandlung angewiesen, um das tägliche Leben zu meistern?

IA(16): 3,00 K(16): 2,69 $p > 0,05$

05. Wie gut können Sie Ihr Leben genießen?

IA(17): 3,12 K(17): 3,06 p>0,05

06. Betrachten Sie Ihr Leben als sinnvoll?

IA(17): 3,82 K(16): 3,81 p>0,05

07. Wie gut können Sie sich konzentrieren?

IA(17): 3,53 K(16): 3,56 p>0,05

08. Wie sicher fühlen Sie sich in Ihrem täglichen Leben?

IA(17): 3,35 K(16): 3,69 p>0,05

09. Wie gesund sind die Umweltbedingungen in Ihrem Wohngebiet?

IA(16): 4,00 K(17): 3,35 p>0,05

In den folgenden Fragen geht es darum, in welchem Umfang Sie während der vergangenen zwei Wochen bestimmte Dinge erlebt haben oder in der Lage waren, bestimmte Dinge zu tun.

10. Haben Sie genug Energie für das tägliche Leben?

IA(17): 3,65 K(16): 3,63 p>0,05

11. Können Sie Ihr Aussehen akzeptieren?

IA(17): 4,18 K(16): 4,06 p>0,05

12. Haben Sie genug Geld, um Ihre Bedürfnisse erfüllen zu können?

IA(17): 3,41 K(16): 3,19 p>0,05

13. Haben Sie Zugang zu den Informationen, die Sie für das tägliche Leben brauchen?

IA(17): 4,47 K(16): 4,25 p>0,05

14. Haben Sie ausreichend Möglichkeiten zu Freizeitaktivitäten?

IA(17): 3,35 K(16): 3,81 p>0,05

15. Wie gut können Sie sich fortbewegen?

IA(17): 3,29 K(17): 3,35 p>0,05

In den folgenden Fragen geht es darum, wie zufrieden, glücklich oder gut Sie sich während der vergangenen zwei Wochen hinsichtlich verschiedener Aspekte des Lebens gefühlt haben.

16. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Schlaf?

IA(17): 3,12 K(17): 2,88 p>0,05

17. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Fähigkeit, alltägliche Dinge erledigen zu können?

IA(17): 3,18 K(16): 3,69 p>0,05

18. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Arbeitsfähigkeit?

IA(16): 2,44 K(15): 3,07 p>0,05

19. Wie zufrieden sind Sie mit sich selbst?

IA(17): 3,47 K(16): 3,69 p>0,05

20. Wie zufrieden sind Sie mit Ihren persönlichen Beziehungen?

IA(16): 4,25 K(16): 3,94 p>0,05

21. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Sexualleben?

IA(17): 2,12 K(16): 2,56 p>0,05

22. Wie zufrieden sind Sie mit der Unterstützung durch Ihre Freunde?

IA(17): 3,94 K(16): 3,88 p>0,05

23. Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Wohnbedingungen?

IA(17): 4,47 K(16): 3,81 p>0,05

24. Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Möglichkeiten, Gesundheitsdienste in Anspruch zu nehmen?

IA(17): 4,06 K(16): 3,75 p>0,05

25. Wie zufrieden sind Sie mit den Beförderungsmitteln, die Ihnen zur Verfügung stehen?

IA(17): 4,12 K(17): 3,88 p>0,05

In der letzten Frage geht es darum, wie oft sich während der vergangenen zwei Wochen bei Ihnen negative Gefühle eingestellt haben, wie zum Beispiel Angst oder Traurigkeit.

26. Wie häufig haben Sie negative Gefühle wie Traurigkeit, Verzweiflung, Angst oder Depression?

IA(17): 2,41 K(15): 2,40 p>0,05

4. Diskussion

Die in bisherigen Studien nachgewiesenen Effekte einer Immunadsorptionstherapie bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie belegen vor allem eine akute Verbesserung der hämodynamischen Situation und zudem auch eine positive Beeinflussung des immunologischen Geschehens. Bis zum jetzigen Zeitpunkt gab es noch keine Untersuchungen darüber, ob eine IA-Therapie auch in Bezug auf die Morbidität einen Zugewinn für die Patienten erbringen kann. Die in dieser Promotionsarbeit vorgelegten Ergebnisse zeigen nun zum ersten Mal, dass die mittels IA-Therapie behandelten Patienten auch in dieser Hinsicht profitieren können. Außerdem wird in dieser Studie auch deutlich, dass die Methode der IA-Behandlung auch zu längerfristig anhaltenden Therapieerfolgen führt. In diesem Kapitel der Dissertation werden die Ergebnisse nun im Einzelnen diskutiert und in einen gesamtwissenschaftlichen Kontext gestellt.

4.1 IA-Therapie: Hospitalisierung und klinische Parameter

Dies ist die erste Studie, die untersucht, ob eine IA-Therapie bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie einen positiven Einfluss auf die Zahl der Krankenhausaufenthaltstage hat. Die Ergebnisse machen deutlich, dass eine Immunadsorption in der Lage ist, die Hospitalisationstage bei DCM-Patienten zu senken, auch wenn der genaue Mechanismus dieses Effektes vorerst hypothetisch bleibt. Zu vermuten ist, dass dies über die Entnahme der kardiodepressiven Autoantikörper und einer daraus resultierenden Kontraktilitätssteigerung der Kardiomyozyten zu Stande kommt. Dafür würde der in-vitro-Nachweis sprechen, dass das IA-Eluat eine Reduzierung der intrazellulären Kalziumkonzentration und Kontraktilität der Kardiomyozyten induzieren kann [FELIX et al. 2002, STAUDT Y et al. 2006]. In dieser Promotionsarbeit wurde außerdem auch eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion durch die Immunadsorptionstherapie nachgewiesen, ein weiterer Hinweis darauf, dass die Eliminierung der Autoantikörper eine Steigerung der Kontraktilität der Herzzellen auslösen kann. Die verbesserte Herzleistung könnte so zum beobachteten Absinken der NYHA-Klasse geführt haben, die Leistungssteigerung wäre dann eine Erklärung für die signifikant reduzierte Anzahl an Krankenhausaufenthaltstagen bei den IA-Patienten. Auf der anderen Seite lassen sich die bis dato beobachteten positiven hämodynamischen Effekte einer IA-Therapie nicht nur bei antikörperpositiven Patienten feststellen, auch antikörpernegative Patienten zeigten in einer

vergleichenden Studie ähnliche Ergebnisse [MOBINI et al. 2003]. Dies macht deutlich, dass die durch eine Immunadsorption erzielten Wirkungen entweder nicht direkt an die bloße Eliminierung der Autoantikörper gekoppelt sind oder aber verschiedene Wirkmechanismen einer IA-Therapie zu Grunde liegen müssen. Inwieweit die kardiotropen Autoantikörper tatsächlich an der Pathogenese beteiligt sind oder aber Epiphänomene immunologischer Reaktionen auf die Nekrose von Herzmuskelzellen sind, ist noch nicht abschließend geklärt. Zumindest aber für eine Subgruppe von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie scheinen die Autoantikörper für die Krankheitsentstehung und -progression verantwortlich zu sein. Ihre Entfernung reguliert das aktivierte Immunsystem herunter, schwächt die Entzündungszeichen ab und verursacht eine Erholung des betroffenen Gewebes [MOBINI et al. 2004, CHEN et al. 2006], woraus deutlich wird, dass sie nicht nur als bloße Marker des Autoimmunprozesses anzusehen sind. Neben der Entfernung kardiotoxischer Antikörper wird als mögliches Wirkprinzip, zumindest für die Kombination von Immunadsorption mit anschließender Immunglobulinsubstitution, auch eine Modulation der zellvermittelten Immunität und des Zytokinmetabolismus diskutiert [STAUDT et al. 2001].

Ob die positiven immunologischen und hämodynamischen Effekte alleine für die Reduzierung der Krankenhaustage und die Verbesserung der LVEF und des NYHA-Stadiums verantwortlich sind, bleibt zu hinterfragen. Immerhin denkbar könnte auch die Möglichkeit sein, dass die Immunadsorptionspatienten während ihrer im Schnitt 14,5 IA-Behandlungstage über den Therapiezeitraum von 3 Monaten auch global behandelt wurden und sich dies ebenfalls positiv auf die genannten Parameter ausgewirkt hat. Ganz ausschließen lässt sich dies nicht, allerdings würde dies nicht den positiven Krankenhaustageverlauf über den durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren erklären, zumal die IA- und die Kontrollgruppe hinsichtlich der optimalen Herzinsuffizienzmedikation nicht voneinander abweichen. Auch die Anzahl der im relevanten Zeitraum stattgefundenen Besuche beim Hausarzt unterscheidet sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen, so dass sich in diesem Bereich im Vergleich zur jeweils anderen Gruppe eine erhöhte Versorgung ausschließen lässt. Inwieweit eine mögliche Erwartungshaltung der IA-Patienten hinsichtlich dieser neuartigen Therapiemethode der Immunadsorption eine Rolle im Untersuchungsergebnis spielt, lässt sich im Rahmen dieses Studiendesigns nicht nachweisen.

Fakt ist, dass die durchschnittlichen Krankenhaustage pro Jahr durch die erfolgte IA-Therapie von 17,2 auf 4,34 Tage signifikant reduziert werden konnten. Im Verlauf zeigt sich dabei ein steter Wiederanstieg der Krankenhaustage von 2,9 im ersten Jahr post IA auf 3,5 im zweiten, 4,0 im dritten und 6,8 Tage im letzten Beobachtungsjahr. Daraus leitet sich die Frage ab, ob diese Entwicklung auf dem fortschreitenden Verlauf der Erkrankung beruht oder aber auf der nachlassenden Wirkung der mit der Zeit immer länger zurückliegenden IA-Therapie. Da die Krankenhaustage der Kontrollgruppe im Untersuchungszeitraum von 4 Jahren in den einzelnen Jahren konstant blieben, mit im Mittel 17,06 Tagen, lässt sich der ansteigende Effekt der IA-Gruppe nicht mit der Krankheitsentwicklung erklären. Auf der anderen Seite zeigen die Ergebnisse selbst im 4. Jahr nach erfolgter IA-Therapie mit 6,8 Krankenhaustagen pro Jahr im Vergleich zur Kontrollgruppe immer noch eine signifikante Verbesserung, woraus sicherlich eine nachhaltige Wirkung der Immunadsorptionstherapie abzuleiten ist. Ob es Sinn machen würde, eine solche IA-Therapie zu einem bestimmten Zeitpunkt zu wiederholen, kann erst durch die Analyse eines längeren Beobachtungszeitraumes bestimmt werden, ist aber zweifelsfrei eine interessante und wichtige Fragestellung für zukünftige Studien.

Jedenfalls lässt sich mit den in dieser Studie gewonnenen Ergebnissen bereits zeigen, ab welchem Zeitpunkt eine IA-Therapie auch zu einer signifikanten Reduzierung der Hospitalisationstage führt, selbst wenn man die 14,5 therapiebedingten Krankenhaustage mit in die Ergebnisse einfließen lässt. Diese Grenze ist bei 2 Jahren anzusiedeln. Liegt die stattgefundene IA-Therapie länger zurück (Subgruppe mit n=8), so zeigt sich mit dem Durchschnitt von 7,5 Krankenhaustagen pro Jahr im Vergleich zur Kontrollgruppe mit ihren 17,1 Tagen eine signifikante Verbesserung. Die 14,5 IA-Behandlungstage sind dabei selbstverständlich alle in das erste Erfassungsjahr, in dem auch die Therapie stattgefunden hat, eingerechnet, relativieren sich dann aber mit der Zeit. Betrachtet man hingegen die Subgruppe an IA-Patienten, deren Behandlung weniger als 2 Jahre zurückliegt (n=9), so kommen diese Patienten inklusive der IA-Tage auf einen Durchschnitt von 14,9 Tagen pro Jahr im Krankenhaus. Dies zeigt eine positive Tendenz, trifft aber gegenüber den 17,06 Tagen der Kontrollgruppe noch nicht die Kriterien der Signifikanz. Deutlich heraus stellt sich bei diesen Überlegungen aber vor allem, dass die IA-Therapie, neben den in früheren Studien belegten akuten und kurzzeitigen Effekten, wie sie in der Einleitung dargestellt sind, eben auch als Therapiemethode mit länger anhaltenden Wirkungen zu verstehen ist, zumindest über den Beobachtungszeitraum von 4 Jahren und wahrscheinlich auch darüber hinaus. Dies gilt zumindest für die hier untersuchte Reduzierung der Krankenhaustage.

Die Verbesserung der LVEF und des NYHA-Stadiums belegen die Ergebnisse für den Zeitpunkt unmittelbar nach Abschluss der IA-Behandlung, d.h. 3 Monate nach Beginn des 1. Zyklus'. Ob diese Parameter auch darüber hinaus günstig beeinflusst wurden und wie es sich generell mit deren Entwicklung im Langzeitverlauf verhält, war nicht Inhalt dieser Arbeit. Eine andere Studie zu diesem Thema weist nach einem 1-Jahres-follow-up bei den IA-Patienten eine anhaltende Verbesserung des NYHA-Stadiums und einen Anstieg der LVEF von durchschnittlich 22,3% auf 37,9% nach [MULLER et al. 2000].

Was den LVEDD angeht, so zeigte die hier vorgelegte Arbeit keine Veränderung des linksventrikulären Durchmessers, ebenfalls untersucht nach den 3 Monaten der IA-Behandlung. Gemessen wurde der LVEDD prä IA und unmittelbar nach dem letzten IA-Zyklus. Hingegen konnten wiederum Muller et al. in ihrer follow-up-Studie von 2000 eine Senkung des LVEDD bei den IA-Patienten innerhalb eines Jahres von 14,5% feststellen [MULLER et al. 2000]. Aus der gemeinsamen Betrachtung dieser beiden Ergebnisse lässt sich ablesen, dass eine IA-Therapie also durchaus in der Lage ist, den LVEDD zu reduzieren, allerdings bedarf es offensichtlich eines längeren Zeitraumes als 3 Monate, bis es zum reversen Remodeling kommt. Interessant wäre es gewesen, zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung, also im Durchschnitt 3 Jahre nach der Immunadsorptionsherapie, noch einmal eine Untersuchung bezüglich des LVEDD durchgeführt zu haben, um zu sehen, wie es sich mit den Werten über diesen längeren Zeitraum verhält. Im Rahmen dieser Arbeit war dies allerdings nicht realisierbar, die Fragestellung sollte aber in einer zukünftigen Studie aufgegriffen werden, ebenso wie der Langzeitverlauf der LVEF und des NYHA-Stadiums.

Auch über die Mortalität kann diese Arbeit keine Aussage treffen, da nur die Patienten mit einbezogen wurden, die die 4-jährige Beobachtungszeit überlebt haben. Aus diesem Grund kann man nicht sagen, dass die eingeschlossenen Patienten zu 100% repräsentativ für alle jemals in unserer Klinik immunadsorbierten Patienten sind, aber genauso wenig lässt sich ein Selektionseffekt bei der Kontrollgruppe ausschließen, die auf die gleiche Weise ausgewählt wurde und ebenfalls nur aus Patienten besteht, die zwischen 1997 und 2001 am Leben waren. Was die Mortalitätsraten angeht, so gibt es aus dem Jahr 2004 eine Studie, die bei immunadsorbierten Patienten einen deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zu herkömmlich behandelten Patienten aufzeigt. In der dortigen IA-Gruppe lag die 5-Jahres-Mortalität bei 18%, wohingegen in der Vergleichsgruppe 59% im selben Zeitraum verstarben [HESSEL et al. 2004].

4.2 IA-Therapie: Einfluss auf die Lebensqualität

Als Ergebnis der Untersuchung der Lebensqualität zwischen den IA- und den Kontrollpatienten kann diese Studie in keinem der 5 verwendeten LQ-Fragebögen einen Unterschied feststellen. In beiden Gruppen ist die LQ gleichermaßen deutlich eingeschränkt. Dies überrascht insofern, als die IA-Patienten durch die Therapie nachgewiesenermaßen sowohl eine signifikante Verbesserung in Hinsicht auf die Krankenhausaufenthaltsstage pro Jahr erfuhren, als auch bei den Vergleichen der LVEF und des NYHA-Stadiums. Die LVEF stieg dabei von durchschnittlich 19,8% auf 25,6% an, das NYHA-Stadium verbesserte sich von durchschnittlich 2,8 prä auf 2,1 post IA. Somit ist zu fragen, warum sich diese deutlich verbesserten Parameter nicht positiv auf die Lebensqualitätswerte ausgewirkt haben.

Eine Ursache wäre, dass die genannten Parameter keinen oder wenn nur einen sehr geringen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Immerhin ist die Lebensqualität ein stark multidimensionales Konstrukt und wie andere Studien gezeigt haben, durch psychische Symptome wie beispielsweise Depressions- und Angstzustände stärker zu beeinflussen als durch körperliche Einschränkungen [ROSE M 2002, CARELS 2004]. So wäre denkbar, dass eine Immunadsorption zwar einen positiven Einfluss auf die Hämodynamik und die Morbidität besitzt, das Empfinden von Angst und Depression davon allerdings weitestgehend unbeeinflusst bleibt. In früheren Studien konnte allerdings nachgewiesen werden, dass bei herzinsuffizienten Patienten ein Zusammenhang zwischen dem NYHA-Stadium und der Lebensqualität besteht [JUENGER et al. 2002, PARAJON et al. 2004, HOBBS et al. 2002]. Eine Korrelation zwischen der LVEF, dem Alter oder der Krankheitsdauer der Patienten und ihrer Lebensqualität wurde nicht belegt [GORKIN et al. 1993, DRACUP et al. 1992, JUENGER et al. 2002]. In der hier behandelten Studie kam es trotz der besagten NYHA-Verbesserung nicht zu einem Anstieg der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe. Als Nachteil ist allerdings dabei anzusehen, dass die Lebensqualitätserhebung nicht zum gleichen Zeitpunkt wie die Erfassung des NYHA-Stadiums stattgefunden hat. Das NYHA-Stadium wurde vor und nach der IA-Therapie bestimmt, der LQ-Fragebogen von den Patienten im Mittel 3 Jahre nach IA-Therapie beantwortet. Somit ist es möglich, dass der positive Effekt der IA-Therapie auf das NYHA-Stadium zwar auch, genau wie bei den bereits bestehenden und zuvor genannten Studien zu einer Verbesserung der Lebensqualität geführt hat, diese aber mangels unmittelbarer Befragung nach Therapieende nicht erfasst wurde. Daraus würde sich allerdings auch schließen lassen, dass ein eventueller Gewinn an Lebensqualität nicht über die Dauer von 3 Jahren Bestand hätte, denn den Vergleich der

Lebensqualität der beiden Gruppen 3 Jahre nach IA-Therapie liefert diese Studie wiederum. Unterstützt wird diese These auch von dem Resultat auf die Frage nach der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung. Hier unterschieden sich beide Gruppen nicht voneinander.

Aussagekräftiger wäre es gewesen, beide Daten zum gleichen Zeitpunkt zu erheben. Bestenfalls hätten die IA-Patienten den LQ-Fragebogen vor der IA-Behandlung, unmittelbar danach und 3 Jahre später ausgefüllt, die Kontrollpatienten dementsprechend zur selben Zeit. Zudem wäre es sicherlich von Vorteil gewesen, hätte man nochmal 3 Jahre nach IA-Therapie das NYHA-Stadium der Patienten bestimmt. Insgesamt wären so auch die Verläufe der für diese Fragestellung relevanten Messdaten zu erfassen gewesen und man hätte dadurch zu differenzierteren Aussagen bezüglich der verbesserten Parameter im Zusammenhang mit der Lebensqualität kommen können.

Insgesamt gesehen kann man die Ergebnisse der LQ-Fragebögen aber auch von einem anderen Blickwinkel betrachten, indem man feststellt, dass das neue Therapieverfahren der Immunadsorption nach 3 Jahren Beobachtungszeit nicht zu einer Verschlechterung der Lebensqualität geführt hat, was ein ebenso wichtiges Kriterium bei der Beurteilung dieser noch neuen und sehr vielversprechenden Therapiemethode ist.

4.3 IA-Therapie: Ökonomische Aspekte und Vergleich zu alternativen Therapien

Um einzuschätzen, ob sich das Immunadsorptionsverfahren bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie tatsächlich als gängiges Therapieverfahren etablieren und auch als Brücke zwischen einer herkömmlichen medikamentös-symptomatischen Behandlung und der Herztransplantation als ultima-ratio-Therapie dienen kann, ist es notwendig, die Vor- und Nachteile dieser Methode zu betrachten.

Zunächst ist festzustellen, dass bei keinem der insgesamt 72 Patienten, die zwischen 1997 und 2001 an der Charité immunadsorbiert worden sind, irgendwelche Nebenwirkungen zu verzeichnen waren. Alle Patienten haben die 4 Immunadsorptionszyklen gut vertragen und konnten nach jedem Zyklus jeweils ohne Komplikationen wieder nach Hause entlassen werden. Prozedural bedingte Infektionen wurden nicht beobachtet, obwohl potentiell vor allem während

der Phase des Antikörperentzugs kurzfristig ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht. Insgesamt ist das Verfahren aber als risikoarm einzustufen.

Als Nachteil ist die Tatsache anzusehen, dass die Patienten im Durchschnitt 14,5 Tage für die Behandlung auf der medizinischen Intensivstation aufgenommen werden mussten, was einerseits einen nicht geringen Aufwand für die Patienten bedeutet und auf der anderen Seite hohe Behandlungskosten verursacht, die sich aus der stationären Aufnahme auf der medizinischen Intensivstation sowie aus der Behandlung selbst ergeben.

Eine Kostenanalyse bezüglich der Immunadsorption gegenüber herkömmlicher Behandlung hat Hessel et al. 2004 durchgeführt. In beiden Gruppen verursachen die Krankenhaustage sowie die Medikamententherapie ca. 90% des Gesamtaufwandes. Die Kosten für eine IA-Behandlung über 4 Zyklen belaufen sich auf 28.432 Euro, wobei man feststellen muss, dass sich der Preis deutlich verringern ließe, könnten die benötigten IA-Säulen in höheren Stückzahlen produziert werden. Bei den direkten Medizinkosten über 5 Jahre, unter die alle medizinischen Kosten exklusive des Produktionsausfalles der Patienten fallen, liegen die IA-Patienten bei 118.642 Euro, die Kontrollpatienten durchschnittlich bei 75.451 Euro. Die verlängerten Überlebenszeiten bei den IA-Patienten verursachen allerdings per se verlängerte Behandlungszeiten und damit auch höhere direkte Gesamtkosten, was in diese Kalkulation mit einbezogen ist. Betrachtet man im Vergleich hierzu die durchschnittlichen Jahreskosten pro Patient, so liegen diese für IA-Patienten bei 24.857 Euro und für die Kontrollpatienten bei 28.875 Euro [HESSEL et al. 2004]. Dies zeigt, dass sich durch eine IA-Therapie die jährlichen Behandlungskosten längerfristig sogar reduzieren lassen, wobei dabei die reduzierten Krankenhausaufenthaltstage, wie sie durch die hier vorgelegte Arbeit belegt sind, eine große Rolle spielen. Ob das Verfahren in Zukunft auf einer mit 1.400 Euro Tagesgeldkosten relativ teuren Intensivstation durchgeführt werden muss oder aber auch auf einer vergleichsweise günstigen Normalstation mit 200 Euro Tagesgeldkosten praktiziert werden kann [CLADE 2004], wäre zumindest aus ökonomischer Sicht zu überprüfen.

Um einen Vergleich zu den Kosten für eine Herztransplantation anzustellen, hier folgende Gegenüberstellung. Der Preis für eine Herztransplantation selbst wird mit ca. 50.000 Euro beziffert. Die kompletten Kosten inklusive Transplantation und allen diesbezüglichen Behandlungen über 3 Jahre betragen 171.828 Euro [OOSTERBRINK et al. 2005]. Neben den Kosten sieht die Herztransplantationssituation in Deutschland wie folgt aus: Pro Jahr werden etwa 400 Herzen transplantiert, wobei zusätzliche Operationen durch fehlende Spenderherzen

limitiert werden. Damit kein Patient auf der Wartliste versterben müsste, würden etwa 900 Spenderherzen pro Jahr benötigt, die durchschnittliche Wartezeit für die Patienten auf der Transplantationsliste bis zur OP beträgt 6-12 Monate [DSO 2007]. Untersuchungen zur Pathologie zeigen, dass rund 46% der Herztransplantationen auf dilatative Kardiomyopathien zurückzuführen sind; die Erkrankung nimmt somit die erste Stelle als Ursache für diesen Eingriff ein [AGOZZINO et al. 1999]. Die 1-Jahres-Überlebensraten liegen dabei bei ca. 80%, die 5-Jahres-Überlebensraten bei etwa 67% [DSO 2007]. Allerdings gibt es auch kritische Betrachtungen zum Erfolg der Transplantationen, die besagen, dass lediglich bei den Hochrisikopatienten eine Reduzierung der Mortalität gegeben ist, nicht jedoch bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko [DENG et al. 2000]. Trotz allem wird deutlich, dass ein höherer Bedarf an Transplantationen aufgrund dilatativer Kardiomyopathien vorhanden ist, dieser aber durch die seit etwa 20 Jahren stagnierenden Zahlen an Organspenden nicht gedeckt werden kann. Daraus ergibt sich bereits die Notwendigkeit, Therapiealternativen bzw. -ergänzungen zur Verfügung zu haben, sowohl als „bridge to recovery“ als auch als „bridge to transplant“ oder „destination therapy“. Die positiven Ergebnisse der Immunadsorption und auch die der mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme (assist devices) zeigen, dass diese Therapieformen hierbei eine wichtige Rolle spielen können. Für die Immunadsorption gilt im Vergleich zur Herztransplantation, aber auch zur Implantation eines assist-device, dass die Behandlung relativ günstig, kosteneffektiv, weder invasiv noch chirurgisch und wie bereits erwähnt als risikoarm anzusehen ist. Auch wird sie von den Patienten selbst als durchaus positiv angesehen. 88,24% der in diese Studie involvierten IA-Patienten würden sich zum Zeitpunkt der Befragung oder aber bei Verschlechterung ihres Zustandes erneut mittels einer IA-Therapie behandeln lassen.

4.4 Ausblick und Chancen der Immunadsorptionstherapie bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie

Betrachtet man sämtliche bis dato veröffentlichte Studien zum Thema Immunadsorption bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, so stimmen die Ergebnisse zuversichtlich, dass die Immunadsorption auf breiter Ebene ein Verfahren werden kann, welches die eben beschriebene Lücke zwischen der in erster Linie medikamentösen Therapie und einer Herztransplantation bzw. assist-device-Implantation ausfüllen kann. Sowohl die Verbesserung der hämodynamischen Situation als auch die Abmilderung des kardialen Entzündungsprozesses und die Senkung der

Hospitalisationsrate und Mortalität zeigen deutlich, welche Möglichkeiten in der Immunadsorptionstherapie liegen. Ein Manko sind die noch relativ geringen Patientenzahlen, auf die sich bisherige Studien beziehen. Bislang gab es noch keine Untersuchung, die mehr als 45 Patienten eingeschlossen hat, was darauf zurückzuführen ist, dass die Immunadsorption in den Anfängen lediglich in zwei Zentren, der Universitätsklinik Charité in Berlin und der Ernst-Moritz-Arndt-Universität in Greifswald, erforscht wurde und die in Frage kommenden Patienten somit bisher sehr limitiert waren. Wünschenswert wäre es in Zukunft, größere bzw. multizentrische Studien durchführen zu können, um die Ergebnisse zum einen auf eine breitere Basis zu stellen und zum anderen die Forschung soweit voranzutreiben, dass man zu noch präziseren Kenntnissen über die Wirkung und Wirkungsweise der Immunadsorptionstherapie gelangen kann. Die genaue Rolle der kardiotropen Antikörper zu entschlüsseln ist dabei mit Sicherheit von großer Bedeutung, ebenso wie mögliche alternative Wirkmechanismen aufzudecken, sowie die Effekte aus Langzeitsicht intensiver zu untersuchen. Was letzteren Punkt betrifft, so liegt die Pilotstudie der IA-Therapie nun immerhin 10 Jahre zurück, die ersten sich anschließenden Studien haben auch bereits vor 7 Jahren stattgefunden, so dass man zum jetzigen Zeitpunkt schon detailliertere Erkenntnisse über einen solchen Zeitraum gewinnen könnte.

Auch über die Qualität und Quantität des Verfahrens selbst wäre es lohnenswert, weiterführend zu forschen. So gibt es noch keine Studie, die untersucht hat, ob die Patienten von einer eventuellen Wiederholung der Immunadsorption nach einer gewissen Zeit profitieren könnten. Dass primär vielleicht ein IA-Zyklus und nicht deren 4 als ausreichend anzusehen ist, wurde bereits dargelegt.

Insgesamt gesehen sind sicherlich auch vermehrte Untersuchungen von weiblichen Immunadsorptionspatienten anzustreben. Die Daten hierzu sind bisher recht gering, so dass man noch keine Aussagen zu differenzierten geschlechtsspezifischen Auswirkungen der Immunadsorptionsbehandlung machen kann.

5. Zusammenfassung

Mittels einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie untersucht diese Promotionsarbeit die Auswirkungen einer Immunadsorptionstherapie [IA-Therapie] auf Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. Hintergrund dieses therapeutischen Ansatzes ist das Wissen um kardiale Autoantikörper, die bei einem Großteil der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie vorhanden sind und bei der Pathogenese dieser Erkrankung eine wichtige Rolle zu spielen scheinen. Durch das Immunadsorptionsverfahren können diese Antikörper gezielt gebunden und extrahiert werden, so dass die Patienten in ihrem Krankheitsverlauf davon profitieren.

Bei dieser Studie stehen zum einen der Einfluss der IA-Behandlung auf die Morbidität und Lebensqualität der Patienten im Fokus, zum anderen wird überprüft, ob die Therapie einen Gewinn hinsichtlich des NYHA-Stadiums, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers erbringen kann.

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden 34 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, chronischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-III, sowie einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von unter 35% in die Studie eingeschlossen und deren Ergebnisse eines entsprechend entwickelten Fragebogens zusammen mit den klinisch gewonnenen Patientendaten ausgewertet. 17 dieser Personen erhielten zwischen 1997 und 2000 eine Immunadsorptionstherapie, die anderen 17 Patienten stellten die Kontrollgruppe dar und wurden bis auf die IA-Therapie gleichermaßen nach internationalen Behandlungsrichtlinien versorgt. Beide Gruppen differierten nicht hinsichtlich Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer, NYHA-Stadium, Herzfrequenz, Blutdruck, LVEDD, der Medikation und ihrer Krankenhausaufenthaltstage pro Jahr aufgrund der dilatativen Kardiomyopathie. Die Erfassung der Fragebogenergebnisse erfolgte im Mittel 3,0 Jahre nach Immunadsorption.

Die Resultate dieser Studie belegen, dass eine IA-Therapie die Krankenhausaufenthaltstage infolge der dilatativen Kardiomyopathie pro Jahr und Patient signifikant reduzieren kann (von durchschnittlich 17,2 Tagen vor IA auf 4,3 Tage nach IA [$p \leq 0,01$]). Um zu analysieren, ab welchem Zeitpunkt nach Immunadsorption eine signifikante Absenkung der Hospitalisationstage auch dann noch besteht, wenn man die 14,5 durch die IA hervorgerufenen Krankenhaustage mit in die Kalkulation einbezieht, wurden die IA-Patienten in zwei Subgruppen aufgeteilt.

So konnte gezeigt werden, dass sich diese 14,5 Tage, welche sich über die 3 Behandlungsmonate verteilen, ab dem Zeitpunkt von 2 Jahren post IA insoweit relativiert haben, dass selbst inklusive dieser immunadsorptionsbedingten Krankenhausaufenthalte eine signifikante Reduzierung der Hospitalisationstage zu Stande kommt (Senkung von 17,2 Tagen vor IA auf 7,5 Tage nach IA [$p \leq 0,03$]).

Das NYHA-Stadium und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zeigen sich in der Gegenüberstellung prä zu post Immunadsorption ebenfalls signifikant verbessert (NYHA-Stadium prä IA 2,8 zu post IA 2,1 [$p \leq 0,05$] und LVEF prä IA 19,8% zu post IA 25,6% [$p \leq 0,01$]).

Der Vergleich der Lebensqualität in beiden Gruppen wurde mit Hilfe von 5 verschiedenen Instrumenten durchgeführt (ACSA, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, modifizierter GBB, ADS-K und WHOQOL-BREF), mit denen sich die verschiedenen Aspekte der Lebensqualität erfassen lassen. Sowohl die Patienten der IA- als auch die der Kontrollgruppe weisen dabei starke Einschränkungen in allen Bereichen der Lebensqualität auf. Ein Unterschied bei den Immunadsorptionspatienten im Vergleich zu den Kontrollpatienten ließ sich 3 Jahre nach IA-Therapie allerdings nicht nachweisen.

Insgesamt zeigt die hier dargelegte Studie, dass eine Immunadsorptionstherapie bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie sowohl zu einer hämodynamischen und klinischen Verbesserung als auch zu einer Verringerung der Hospitalisationstage führt. Diese und auch die Ergebnisse anderer Arbeiten zum Thema machen Hoffnung, dass sich das noch relativ neue Therapieverfahren in Zukunft etablieren kann und es dann ein Bindeglied darstellt, zwischen bisheriger, vor allem medikamentöser Therapie und einer Herztransplantation als letztmöglicher Behandlungsoption.

6. Literaturverzeichnis

Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G, Paraskevaïdis J, Koniavitou K, Coats AJ, Kremastinos DT - Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure - *J Am Coll Cardiol*. 2002 Feb 20;39(4):653-63.

Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT - New aspects for the role of physical training in the management of patients with chronic heart failure - *Int J Cardiol*. 2003 Jul;90(1):1-14. Review.

AFI - Atrial fibrillation investigators - Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials - *Arch Intern Med*. 1994 Jul 11;154(13):1449-57.

Agozzino L, Thomopoulos K, Esposito S, Agozzino M, De Vivo F, Maiello C, Cotrufo M - Pathology of heart transplantation.(Morphological study of 1246 endomyocardial biopsies from 167 transplanted hearts). Causes of early, intermediate, and late deaths - *Pathologica*. 1999 Apr;91(2):89-100. Italian.

AIRE Study Investigators. (Acute Infarction Ramipril Efficacy) - Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure – *Lancet*. 1993 Oct 2;342(8875):821-8.

AIRE Extension Study (AIREX) - Hall AS, Murray GD, Ball SG - Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction - *Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1493-7.

Anker SD, Coats AJ - How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH - *Int J Cardiol*. 2002 Dec;86(2-3):123-30.

Ansari AA, Neckelmann N, Villinger F, Leung P, Danner DJ, Brar SS, Zhao S, Gravanis MB, Mayne A, Gershwin ME, et al. - Epitope mapping of the branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase dihydrolipoyl transacylase (BCKD-E2) protein that reacts with sera from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Immunol*. 1994 Nov 15;153(10):4754-65.

Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Muller F, Andreassen AK, Nordoy I, Aass H, Espevik T, Simonsen S, Froland SS, Gullestad L - Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy - *Am J Cardiol*. 1999 Feb 1;83(3):376-82.

AVID Investigators (Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators) - A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997 Nov 27;337(22):1576-83.

Azuma A, Matsuo A, Nakamura T, Kawasaki T, Yamamoto K, Hyogo M, Hirata A, Hirasaki S, Shima T, Sugihara H, Kunishige H, Kuribayashi T, Nakagawa M - Improved survival of idiopathic dilated cardiomyopathy in the 1990s - *Jpn Circ J*. 1999 May;63(5):333-8.

Baba A, Yoshikawa T, Ogawa S - Autoantibodies produced against sarcolemmal Na-K-ATPase: possible upstream targets of arrhythmias and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy - *J Am Coll Cardiol*. 2002 Sep 18;40(6):1153-9.

Badorff C, Noutsias M, Kuhl U, Schultheiss HP - Cell-mediated cytotoxicity in hearts with dilated cardiomyopathy: correlation with interstitial fibrosis and foci of activated T lymphocytes - *J Am Coll Cardio*. 1997 Feb;29(2):429-34.

Badorff C, Berkely N, Mehrotra S, Talhouk JW, Rhoads RE, Knowlton KU - Enteroviral protease 2A directly cleaves dystrophin and is inhibited by a dystrophin-based substrate analogue - *J Biol Chem*. 2000 Apr 14;275(15):11191-7.

Badorff C, Knowlton KU - Dystrophin disruption in enterovirus-induced myocarditis and dilated cardiomyopathy: from bench to bedside - *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 2004 May;193(2-3):121-6. Epub 2003 Aug 12.

- Bahler RC - Assessment of prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy - *Chest*. 2002 Apr;121(4):1016-9.
- Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A - Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome - *Circulation*. 1999 Mar 9;99(9):1173-82.
- Benzer W, Höfer S - Effekte der kardiologischen Rehabilitation auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten nach einem kardialen Ereignis - *Journal für Kardiologie* 2004; 11 (11): 463-468
- Berensztein CS, Lerman J, Suarez LD - Is there a clinical value of endomyocardial biopsy and immune-suppressive treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy? Study by meta analysis - *Medicina (B Aires)*. 1991;51(4):315-21.
- Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, Banner NR, Khaghani A, Yacoub MH - Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure - *N Engl J Med*. 2006 Nov 2;355(18):1873-84.
- Boura P, Lefkos N, Boudonas G, Kountouras J, Zacharioudaki E, Efthimiadis A, Tsapas G - Antigenic stimulation in T-cell cultures in cardiomyopathies: differences in cytokine profiles - *Eur J Immunoge*. 1999 Aug;26(4):285-91.
- Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, Whitmore J, Soran OZ, Feldman AM, Mann DL - Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure - *Circulation*. 2001 Feb 27;103(8):1044-7.
- Brater DC - Benefits and risks of torasemide in congestive heart failure and essential hypertension - *Drug Saf*. 1996 Feb;14(2):104-20. Review.
- Caforio AL, Stewart JT, Bonifacio E, Burke M, Davies MJ, McKenna WJ, Bottazzo GF - Inappropriate major histocompatibility complex expression on cardiac tissue in dilated cardiomyopathy. Relevance for autoimmunity? - *J Autoimmun*. 1990 Apr;3(2):187-200.
- Caforio AL, Grazzini M, Mann JM, Keeling PJ, Bottazzo GF, McKenna WJ, Schiaffino S - Identification of alpha- and beta-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy - *Circulation*. 1992 May;85(5):1734-42.
- Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, McKenna WJ - Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance - *Eur J Heart Fail*. 2002 Aug;4(4):411-7. Review.
- Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, Meng X, Joo KS, Banerjee A, Harken AH - Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function - *Crit Care M*. 1999 Jul;27(7):1309-18.
- Calabrese F, Carturan E, Chimenti C, Pieroni M, Agostini C, Angelini A, Crosato M, Valente M, Boffa GM, Frustaci A, Thiene G - Overexpression of tumor necrosis factor (TNF)alpha and TNFalpha receptor I in human viral myocarditis: clinicopathologic correlations - *Mod Pathol*. 2004 Sep;17(9):1108-18.
- Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG - The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study - *Eur J Heart Fail*. 2005 Mar 2;7(2):243-51.
- CAPRICORN Investigators - Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial - *Lancet*. 2001 May 5;357(9266):1385-90.
- CARE-HF - Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators - The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure - *N Engl J Med*. 2005 Apr 14;352(15):1539-49. Epub 2005 Mar 7.
- Carels RA - The association between disease severity, functional status, depression and daily quality of life in congestive heart failure patients - *Qual Life Res*. 2004 Feb;13(1):63-72.
- Castro Beiras A, Monserrat L, Hermida M - Familial Dilated Cardiomyopathy: Current Status and Clinical Benefits of Basic Research - *Rev Esp Cardiol*. 2003 Jul;56(Supl.1):7-12. English, Spanish.

Cecconi C, Curello S, Bachetti T, Corti A, Ferrari R - Tumor necrosis factor in congestive heart failure: a mechanism of disease for the new millennium? - *Prog Cardiovasc Dis*. 1998 Jul-Aug;41(1 Suppl 1):25-30.

Chan AK, Sanderson JE, Wang T, Lam W, Yip G, Wang M, Lam YY, Zhang Y, Yeung L, Wu EB, Chan WW, Wong JT, So N, Yu CM - Aldosterone receptor antagonism induces reverse remodeling when added to angiotensin receptor blockade in chronic heart failure - *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 14;50(7):591-6. Epub 2007 Jul 30.

Chen J, Larsson L, Haugen E, Fedorkova O, Angwald E, Waagstein F, Fu M - Effects of autoantibodies removed by immunoadsorption from patients with dilated cardiomyopathy on neonatal rat cardiomyocytes - *Eur J Heart Fail*. 2006 Aug;8(5):460-7. Epub 2006 Feb 8.

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

CIBIS-II Investigators and Committees - The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):9-13.

Clade H - Krankenhaus-Management: Kompetenzzentren sind zukunftsträchtig - *Deutsches Ärzteblatt* 101, Ausgabe 41 vom 08.10.2004, Seite A-2724 / B-2296 / C-2203

Colucci WS, Koliass TJ, Adams KF, Armstrong WF, Ghali JK, Gottlieb SS, Greenberg B, Klibaner MI, Kukin ML, Sugg JE; REVERT Study Group - Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation*. 2007 Jul 3;116(1):49-56. Epub 2007 Jun 18.

COMPANION - Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators - Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure - *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2140-50.

CONSENSUS Trial Study Group (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) - Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure - *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1429-35.

COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) - Milton Packer, MD; Michael B. Fowler, MD; Ellen B. Roecker, PhD; Andrew J.S. Coats, MD; Hugo A. Katus, MD; Henry Krum, MB, BS, PhD; Paul Mohacsi, MD; Jean L. Rouleau, MD; Michal Tendera, MD; Christoph Staiger, MD; Terry L. Holclaw, PhD; Ildiko Amann-Zalan, MD; David L. DeMets, PhD - Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure - *Circulation*. 2002 Oct 22;106(17):2194-9.

DAAF Trial Group. (Digitalis in Acute Atrial Fibrillation) - Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized placebo-controlled multicentre trial in 239 patients - *E. Heart J*. 1997 Apr;18(4):649-54.

Dec G W, Fuster V - Idiopathic dilated cardiomyopathy - *N Engl J Med*. 1994 Dec 8;331(23):1564-75. Review.

DEFINITE - Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators - Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy - *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2151-8.

Deng MC, De Meester JM, Smits JM, Heinecke J, Scheld HH - Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. Comparative Outcome and Clinical Profiles in Transplantation (COCPIT) Study Group - *BMJ*. 2000 Sep 2;321(7260):540-5.

DIG - Digitalis Investigation Group - The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure - *N Engl J Med*. 1997 Feb 20;336(8):525-33.

Di Lenarda A, Pinamonti B, Mestroni L, Salvi A, Sabbadini G, Gregori D, Perkan A, Zecchin M, Carniel E, Bussani R, Silvestri F, Morgera T, Camerini F, Sinagra G; Gruppo di Studio sulle Malattie del Miocardio - The natural history of dilated cardiomyopathy: a review of the Heart Muscle Disease Registry of Trieste - *Ital Heart J Suppl*. 2004 Apr;5(4):253-66. Italian.

Dobre D, van Jaarsveld CH, deJongste MJ, Haaijer Ruskamp FM, Ranchor AV - The effect of beta-blocker therapy on quality of life in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis - *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Feb;16(2):152-9. Review.

Dobre D, van Jaarsveld CH, Ranchor AV, Arnold R, de Jongste MJ, Haaijer Ruskamp FM - Evidence-based treatment and quality of life in heart failure - *J Eval Clin Pract.* 2006 Jun;12(3):334-40.

Dorffel WV, Felix SB, Wallukat G, Brehme S, Bestvater K, Hofmann T, Kleber FX, Baumann G, Reinke P - Short-term hemodynamic effects of immunoabsorption in dilated cardiomyopathy - *Circulation.* 1997 Apr 15;95(8):1994-7.

Dorffel WV, Wallukat G, Dorffel Y, Felix SB, Baumann G - Immunoabsorption in idiopathic dilated cardiomyopathy, a 3-year follow-up - *Int J Cardiol.* 2004 Dec;97(3):529-34.

Dracup K, Walden JA, Stevenson LW, Brecht ML - Quality of life in patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 1992 Mar-Apr;11(2 Pt 1):273-9.

DSO - Deutsche Stiftung Organtransplantation - Herztransplantationen 2007 - www.dso.de

Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett JH, Alvarez LG, Fass SM, Grayburn PA, Hatfield BA, Marcoux LG, Malloy CR - Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study - *J Am Coll Cardiol.* 1994 Nov 1;24(5):1310-20.

ELITE II 1999 - Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B - Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study - *J Card Fail.* 1999 Jun;5(2):146-54.

ELITE II 2000 - Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B - Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - *Lancet.* 2000 May 6;355(9215):1582-7.

Felix SB, Staudt A, Landsberger M, Grosse Y, Stangl V, Spielhagen T, Wallukat G, Wernecke KD, Baumann G, Stangl K - Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoabsorption - *J Am Coll Cardiol.* 2002 Feb 20;39(4):646-52.

Felix SB, Staudt A, Dorffel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, Docke WD, Morgera S, Neumayer HH, Wernecke KD, Wallukat G, Stangl K, Baumann G - Hemodynamic effects of immunoabsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study - *J Am Coll Cardiol.* 2000 May;35(6):1590-8.

Figulla HR - Transformation of myocarditis and inflammatory cardiomyopathy to idiopathic dilated cardiomyopathy: facts and fiction - *Med Microbiol Immunol (Berl).* 2004 May;193(2-3):61-4. Epub 2003 Nov 01.

Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moya L, Braunwald E - Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000 May 6;355(9215):1575-81.

Fu LX, Magnusson Y, Bergh CH, Liljeqvist JA, Waagstein F, Hjalmarson A, Hoebeke J - Localization of a functional autoimmune epitope on the muscarinic acetylcholine receptor-2 in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy - *J Clin Invest.* 1993 May;91(5):1964-8.

Fu ML, Hoebeke J, Matsui S, Matoba M, Magnusson Y, Hedner T, Herlitz H, Hjalmarson A - Autoantibodies against cardiac G-protein-coupled receptors define different populations with cardiomyopathies but not with hypertension - *Clin Immunol Immunopathol.* 1994 Jul;72(1):15-20.

Fu ML, Schulze W, Wallukat G, Hjalmarsen A, Hoebeke J - A synthetic peptide corresponding to the second extracellular loop of the human M2 acetylcholine receptor induces pharmacological and morphological changes in cardiomyocytes by active immunization after 6 months in rabbits - *Clin Immunol Immunopathol.* 1996 Feb;78(2):203-7. Erratum in: *Clin Immunol Immunopathol* 1996 Jul;80(1):101.

Garg R, Yusuf S - Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials - *JAMA.* 1995 May 10;273(18):1450-6.

Gauntt CJ, Higdon AL, Arizpe HM, Tamayo MR, Crawley R, Henkel RD, Pereira ME, Tracy SM, Cunningham MW - Epitopes shared between coxsackievirus B3 (CVB3) and normal heart tissue contribute to CVB3-induced murine myocarditis - *Clin Immunol Immunopathol.* 1993 Aug;68(2):129-34.

Gavazzi A, De Maria R, Porcu M, Beretta L, Casazza F, Castelli G, Luvini M, Parodi O, Recalcati F, Renosto G, et al. - Dilated cardiomyopathy: a new natural history? The experience of the Italian Multicenter Cardiomyopathy Study (SPIC) - *G Ital Cardiol.* 1995 Sep;25(9):1109-25. Italian.

Goerss JB, Michels VV, Burnett J, Driscoll DJ, Miller F, Rodeheffer R, Tajik AJ, Schaid D - Frequency of familial dilated cardiomyopathy - *Eur Heart J.* 1995 Dec;16 Suppl O:2-4.

Gorkin L, Norvell NK, Rosen RC, Charles E, Shumaker SA, McIntyre KM, Capone RJ, Kostis J, Niaura R, Woods P, et al. - Assessment of quality of life as observed from the baseline data of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial quality-of-life substudy - *Am J Cardiol.* 1993 May 1;71(12):1069-73.

Grady KL, Jalowiec A, White-Williams C - Improvement in quality of life in patients with heart failure who undergo transplantation - *J Heart Lung Transplant.* 1996 Aug 15(8):749-57.

Grimm W, Maisch B - Sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy -- therapeutic options. *Herz.* 2002 Dec;27(8):750-9. Review.

Gundersen T, Wiklund I, Swedberg K, Amtorp O, Remes J, Nilsson B - Effects of 12 weeks of ramipril treatment on the quality of life in patients with moderate congestive heart failure: results of a placebo-controlled trial. Ramipril Study Group - *Cardiovasc Drugs Ther.* 1995 Aug;9(4):589-94.

Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, Riede U, Schlierf G, Kubler W, Schuler G - Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles - *J Am Coll Cardiol.* 1995 May;25(6):1239-49.

Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, Schoene N, Schuler G - Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial - *JAMA.* 2000 Jun 21;283(23):3095-101.

Harcombe AA, Sharples L, Large SR, Wallwork J, Weissberg PL, Joysey V - HLA antigen frequencies in end-stage idiopathic and ischaemic cardiomyopathy - *Int J Cardiol.* 1999 Jan;68(1):31-7.

Heo S, Moser DK, Lennie TA, Zambroski CH, Chung ML - A comparison of health-related quality of life between older adults with heart failure and healthy older adults - *Heart Lung.* 2007 Jan-Feb;36(1):16-24.

Hessel FP, Wegner C, Muller J, Glaveris C, Wasem J - Economic evaluation and survival analysis of immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy - *Eur J Health Econ.* 2004 Feb;5(1):58-63.

Holzinger C, Schollhammer A, Imhof M, Reinwald C, Kramer G, Zuckermann A, Wolner E, Steiner G - Phenotypic patterns of mononuclear cells in dilated cardiomyopathy - *Circulation.* 1995 Nov 15;92(10):2876-85.

Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Davis RC, Hare R, Davies MK - Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population - *Eur Heart J.* 2002 Dec;23(23):1867-76.

- HOPE-Study-Investigators (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) - Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients - *N E J Med.* 2000 Jan 20;342(3):145-53.
- Hoppe UC, Erdmann E - Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung) - *Z Kardiol* 90:218-237 (2001)
- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ - The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official report—1999 - *J Heart Lung Transpl.* 1999 Jul;18(7):611-26.
- Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schonian U, Maisch B - The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results - *Herz.* 2000 May;25(3):279-85.
- Jahns R, Boivin V, Hein L, Triebel S, Angermann CE, Ertl G, Lohse MJ - Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy - *J Clin Invest.* 2004 May;113(10):1419-29.
- Jane-wit D, Tuohy VK - Autoimmune cardiac-specific T cell responses in dilated cardiomyopathy - *Int J Cardiol.* 2006 Sep 10;112(1):2-6. Epub 2006 Jul 21. Review.
- Jane-wit D, Altuntas CZ, Johnson JM, Yong S, Wickley PJ, Clark P, Wang Q, Popovic ZB, Penn MS, Damron DS, Perez DM, Tuohy VK - Beta1-adrenergic receptor autoantibodies mediate dilated cardiomyopathy by agonistically inducing cardiomyocyte apoptosis - *Circulation.* 2007 Jul 24;116(4):399-410. Epub 2007 Jul 9.
- Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI - Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study (X-SOLVD) - *Lancet.* 2003 May 31;361(9372):1843-8.
- Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, Haass M - Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables - *Heart.* 2002 Mar;87(3):235-41.
- Kallwellis-Opara A, Dorner A, Poller WC, Noutsias M, Kuhl U, Schultheiss HP, Pauschinger M - Autoimmunological features in inflammatory cardiomyopathy - *Clin Res Cardiol.* 2007 Jul;96(7):469-80. Epub 2007 May 22.
- Kalra PR, Moon JC, Coats AJ - Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? - *Int J Cardiol.* 2002 Oct;85(2-3):195-7.
- Kanda T, Yokoyama T, Suzuki T, Murata K - Functional abnormalities of circulating natural killer cell subpopulations in patients with dilated cardiomyopathy - *Tohoku J Exp Med.* 1992 Nov;168(3):529-37.
- Keeling PJ, Goldman JH, Slade AK, Elliott PM, Caforio AL, Poloniecki J, McKenna WJ - Prognosis of idiopathic dilated cardiomyopathy - *J Card Fail.* 1995 Dec;1(5):337-45.
- Keogh AM, Baron DW, Hickie JB - Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation - *Am J Cardiol.* 1990 Apr 1;65(13):903-8.
- Kitaoka H, Matsumura Y, Yamasaki N, Kondo F, Furuno T, Doi Y - Long-term prognosis of patients with mildly dilated cardiomyopathy - *Circ J.* 2002 Jun;66(6):557-60.
- Konstadoulakis MM, Kroumbouzou H, Tsiamis E, Trikas A, Toutouzas P - Clinical significance of antibodies against tropomyosin, actin and myosin in patients with dilated cardiomyopathy - *J Clin Lab Immunol.* 1993;40(2):61-7.
- Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators - Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial - *JAMA.* 2007 Mar 28;297(12):1319-31. Epub 2007 Mar 25.

- Kosar F, Varol E, Ileri M, Ayaz S, Hisar I, Kisacik H - Circulating cytokines and complements in chronic heart failure - *Angiology*. 1999 May;50(5):403-8.
- Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J, Medina N, Yushak M, Horn E, Katz SD, et al. - Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure - *Circulation*. 1995 Sep 15;92(6):1499-506.
- Kueth F, Braun RK, Foerster M, Schlenker Y, Sigusch HH, Kroegel C, Figulla HR - Immunopathogenesis of dilated cardiomyopathy. Evidence for the role of TH2-type CD4+T lymphocytes and association with myocardial HLA-DR expression - *J Clin Immunol*. 2006 Jan;26(1):33-9.
- Kuhl U, Melzner B, Schafer B, Schultheiss HP, Strauer BE - The Ca-channel as cardiac autoantigen - *Eur Heart J*. 1991 Aug;12 Suppl D:99-104.
- Kuhl U, Schultheiss HP - Treatment of chronic myocarditis with corticosteroids - *Eur Heart J*. 1995 Dec;16 Suppl O:168-72.
- Kuhl U, Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP - Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy - *Heart*. 1996 Mar;75(3):295-300.
- Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP - Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction - *Circulation*. 2003 Jun 10;107(22):2793-8. Epub 2003 May 27.
- Kveiborg B, Major-Petersen A, Christiansen B, Torp-Pedersen C - Carvedilol in the treatment of chronic heart failure: lessons from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial - *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(1):31-7.
- Latif N, Baker CS, Dunn MJ, Rose ML, Brady P, Yacoub MH - Frequency and specificity of antiheart antibodies in patients with dilated cardiomyopathy detected using SDS-PAGE and western blotting - *J Am Coll Cardiol*. 1993 Nov 1;22(5):1378-84.
- Latif N, Taylor PM, Khan MA, Yacoub MH, Dunn MJ - The expression of heat shock protein 60 in patients with dilated cardiomyopathy - *Basic Res Cardiol*. 1999 Apr;94(2):112-9.
- Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP - Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials - *Circulation*. 1998 Sep 22;98(12):1184-91.
- LIDO Study (Levosimendan Infusion versus Dobutamine) - Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, Lehtonen L - Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure - *Lanc*. 2002 Jul 20;360(9328):196-202.
- Limas CJ, Limas C, Kubo SH, Olivari MT - Anti-beta-receptor antibodies in human dilated cardiomyopathy and correlation with HLA-DR antigens - *Am J Cardiol*. 1990 Feb 15;65(7):483-7.
- Limas CJ, Limas C - Beta-adrenoceptor antibodies and genetics in dilated cardiomyopathy-an overview and review - *Eur Heart J*. 1991 Aug;12 Suppl D:175-7. Review.
- Limas CJ, Goldenberg IF, Limas C - Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with dilated cardio-myopathy. Correlation with disease severity and cardiac autoantibodies - *Circulation*. 1995 Feb 1;91(3):631-4.
- Limas CJ - Autoimmunity in dilated cardiomyopathy and the major histocompatibility complex - *Int J Cardiol*. 1996 May;54(2):113-6. Review.
- Limas CJ, Hasikidis C, Iakovou J, Kroupis C, Haidaroglou A, Cokkinos DV - Prognostic significance of soluble interleukin-2 receptor levels in patients with dilated cardiomyopathy - *Eur J Clin Invest*. 2003 Jun;33(6):443-8.
- Limas CJ, Iakovis P, Anyfantakis A, Kroupis C, Cokkinos DV - Familial clustering of autoimmune diseases in patients with dilated cardiomyopathy - *Am J Cardiol*. 2004 May 1;93(9):1189-91.

- Liu C, Chen J, Liu K - Immunosuppressive treatment for inflammatory cardiomyopathy: meta-analysis of randomized controlled trials - *Int Heart J.* 2005 Jan;46(1):113-22.
- Liu HR, Zhao RR, Zhi JM, Wu BW, Fu ML - Screening of serum autoantibodies to cardiac beta1-adrenoceptors and M2-muscarinic acetylcholine receptors in 408 healthy subjects of varying ages - *Autoimmunity.* 1999;29(1):43-51.
- Louis A, Cleland JG, Crabbe S, Ford S, Thackray S, Houghton T, Clark A - Clinical Trials Update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001 - *Eur J Heart Fail.* 2001 Jun;3(3):381-7. Review.
- Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Kinoshita M - High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure – *J Am Coll Cardiol.* 2000 Nov 1;36(5):1587-93.
- Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F, Hjalmarson A, Hoebeke J - Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the beta 1-adrenoceptor with positive chronotropic effect *Circulation.* 1994 Jun;89(6):2760-7.
- Maisch B, Ristic AD, Hufnagel G, Pankuweit S - Pathophysiology of viral myocarditis: the role of humoral immune response - *Cardiovasc Pathol.* 2002 Mar-Apr;11(2):112-22. Review.
- Marriott JB, Goldman JH, Keeling PJ, Baig MK, Dalglish AG, McKenna WJ - Abnormal cytokine profiles in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and their asymptomatic relatives- *Heart* 1996 Mar;75(3):287-90.
- Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE - A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators - *N Engl J Med.* 1995 Aug 3;333(5):269-75.
- Mason JW - Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link – *Cardiov. Res.* 2003 Oct 15;60(1):5-10
- Matsui S, Fu M, Hayase M, Katsuda S, Yamaguchi N, Teraoka K, Kurihara T, Takekoshi N - Transfer of rabbit autoimmune cardiomyopathy into severe combined immunodeficiency mice - *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003 Dec;42 Suppl 1:S99-103.
- Matsui S, Larsson L, Hayase M, Katsuda S, Teraoka K, Kurihara T, Murano H, Nishikawa K, Fu M - Specific removal of beta1-adrenoceptor autoantibodies by immunoabsorption in rabbits with autoimmune cardiomyopathy improved cardiac structure and function - *J Mol Cell Cardiol.* 2006 Jul;41(1):78-85. Epub 2006 Jun 14.
- Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S - Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy - *Br Heart J.* 1994 Dec;72(6):561-6.
- Matsumori A - Molecular and immune mechanisms in the pathogenesis of cardiomyopathy--role of viruses, cytokines, and nitric oxide - *Jpn Circ J.* 1997 Apr;61(4):275-91. Review.
- Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Poder P, Kivikko M; SURVIVE Investigators - Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial - *JAMA.* 2007 May 2;297(17):1883-91.
- McDonald KM, Garr M, Carlyle PF, Francis GS, Hauer K, Hunter DW, Parish T, Stillman A, Cohn JN - Relative effects of alpha 1-adrenoceptor blockade, converting enzyme inhibitor therapy, and angiotensin II subtype 1 receptor blockade on ventricular remodeling in the dog - *Circulation.* 1994 Dec;90(6):3034-46.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, Tsuyuki RT, White M, Rouleau J, Latini R, Maggioni A, Young J, Pogue J - Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators - *Circulation.* 1999 Sep 7;100(10):1056-64.

- McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, Gass A, Janosko K, Tokarczyk T, Kessler P, Mann DL, Feldman AM - Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy - *Circulation*. 2001 May 8;103(18):2254-9.
- MERIT-HF - Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure - *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2001-7.
- Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ, Burnett JC, Rodeheffer RJ, Chesebro JH, Tazelaar HD - The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy - *N Engl J Med*. 1992 Jan 9;326(2):77-82.
- Michels VV, Driscoll DJ, Miller FA, Olson TM, Atkinson EJ, Olswold CL, Schaid DJ - Progression of familial and non-familial dilated cardiomyopathy: long term follow up - *Heart*. 2003 Jul;89(7):757-61.
- MIRACLE Study Group (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) - Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J - Cardiac resynchronization in chronic heart failure - *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346(24):1845-53.
- Miric M, Vasiljevic J, Bojic M, Popovic Z, Keserovic N, Pesic M - Long-term follow up of patients with dilated heart muscle disease treated with human leucocytic interferon alpha or thymic hormones initial results. *Heart*. 1996 Jun;75(6):596-601.
- Mobini R, Staudt A, Felix SB, Baumann G, Wallukat G, Deinum J, Svensson H, Hjalmarson A, Fu M - Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy - *J Autoimmun*. 2003 Jun;20(4):345-50.
- Mobini R, Maschke H, Waagstein F - New insights into the pathogenesis of dilated cardiomyopathy: possible underlying autoimmune mechanisms and therapy - *Autoimmun Rev*. 2004 Jun;3(4):277-84. Review.
- Muller J, Wallukat G, Dandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S, Nissen E, Kunze R, Hetzer R - Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy - *Circulation*. 2000 Feb 1;101(4):385-91.
- MUSTIC study (MULTisite STimulation in cardiomyopathy) - Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC - Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure - *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jul 3;40(1):111-8.
- Narula J, Kolodgie FD, Virmani R - Apoptosis and cardiomyopathy - *Curr Opin Cardiol*. 2000 May;15(3):183-8.
- Noutsias M, Pauschinger M, Kuhl U, Schultheiss HP - Myocarditis and dilated cardiomyopathy. New methods in diagnosis and therap - *MMW Fortschr Med*. 2002 Apr 4;144(14):36-40. German.
- Noutsias M, Pauschinger M, Schultheiss H, Kuhl U - Phenotypic characterization of infiltrates in dilated cardiomyopathy - diagnostic significance of T-lymphocytes and macrophages in inflammatory cardiomyopathy - *Med Sci Monit*. 2002 Jul;8(7):CR478-87.
- Olbrich HG - Epidemiology-etiology of dilated cardiomyopathy - *Z Kardiol*. 2001;90 Suppl 1:2-9. Review.
- Omerovic E, Bollano E, Andersson B, Kujacic V, Schulze W, Hjalmarson A, Waagstein F, Fu M - Induction of cardiomyopathy in severe combined immunodeficiency mice by transfer of lymphocytes from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy - *Autoimmunity*. 2000 Dec;32(4):271-80.
- Oostenbrink JB, Kok ET, Verheul RM - A comparative study of resource use and costs of renal, liver and heart transplantation - *Transpl Int*. 2005 Apr;18(4):437-43.
- Osa A, Almenar L, Palencia M, Puig N, Chirivella M, Montoro J - Antigens of the major histocompatibility system in ischemic heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy - *Clin Cardiol*. 1999 Apr;22(4):292-6.

- Osterziel KJ, Scheffold T, Perrot A, Dietz R - Genetics of dilated cardiomyopathy - *Z Kardio*. 2001 Jul;90(7):461-9.
- Osterziel KJ, Perrot A - Molecular basis of heart failure and dilated cardiomyopathy - *Herz*. 2002 Dec;27(8):816-8.
- Otto A, Stahle I, Klein R, Berg PA, Pankuweit S, Brandsch R - Anti-mitochondrial antibodies in patients with dilated cardiomyopathy (anti-M7) are directed against flavoenzymes with covalently bound FAD - *Clin Exp Immunol*. 1998 Mar;111(3):541-7.
- Pagani FD, Baker LS, Hsi C, Knox M, Fink MP, Visner MS - Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor-alpha in conscious dogs - *J Clin Invest*. 1992 Aug;90(2):389-98.
- Packer M, Gheorghiadu M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, Smith LK, Van Voorhees L, Gourley LA, Jolly MK - Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study - *N Engl J Med*. 1993 Jul 1;329(1):1-7.
- Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, Swedberg K - Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) - *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):920-6.
- Pankuweit S, Hufnagel G, Eckhardt H, Herrmann H, Uttecht S, Maisch B - Cardiotropic DNA viruses and bacteria in the pathogenesis of dilated cardiomyopathy with or without inflammation - *Med Klin (Munich)*. 1998 Apr 15;93(4):223-8. Review. German.
- Pankuweit S, Portig I, Maisch B - Pathophysiology of cardiac inflammation: molecular mechanisms - *Herz*. 2002 Nov;27(7):669-76.
- Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, Portig I, Hufnagel G, Maisch B - Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens - *Hum Pathol*. 2003 May;34(5):497-503.
- Pankuweit S, Ruppert V, Maisch B - Inflammation in Dilated Cardiomyopathy - *Herz*. 2004 Dec;29(8):788-793.
- Parajon T, Lupon J, Gonzalez B, Urrutia A, Altimir S, Coll R, Prats M, Valle V - Use of the Minnesota Living With Heart Failure Quality of Life Questionnaire in Spain - *Rev Esp Cardiol*. 2004 Feb;57(2):155-60. Spanish.
- Park SJ, Tector A, Piccioni W, Raines E, Gelijns A, Moskowitz A, Rose E, Holman W, Furukawa S, Frazier OH, Dembitsky W - Left ventricular assist devices as destination therapy: A new look at survival - *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Jan;129(1):9-17.
- Pauschinger M, Noutsias M, Kuhl U, Schultheiss HP - Antiviral therapy in viral heart disease - *Herz*. 2004 Sep;29(6):618-23. Review. German.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J - The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators (RALES) - *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial - *Lanc*. 2003 Jul 5;362(9377):7-13.
- Rakar S, Sinagra G, Di Lenarda A, Poletti A, Bussani R, Silvestri F, Camerini F - Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. The Heart Muscle Disease Study Group - *Eur Heart J*. 1997 Jan;18(1):117-23.
- Remme WJ, and K. Swedberg (Chairpersons), J. Cleland, H. Dargie, H. Drexler, F. Follath, A. Gavazzi, A. Haverich, A. Hoes, T. Jaarsma, M. Komajda, J. Korewicki, S. Levy, J.L. Lopez-Sendon, M. Nieminen, L. Piérard, L. Tavazzi, P.K. Toutouzas - The treatment of heart failure (European Society of Cardiology) - *European Heart Journal* 22, 1527-1560: 2001

Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyrfas I, Martin I, Nordet P - Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies - *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):841-2.

Riegger GA, Bouzo H, Petr P, Munz J, Spacek R, Pethig H, von Behren V, George M, Arens H - Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators - *Circulation*. 1999 Nov 30;100(22):2224-30.

Roig E, Orus J, Pare C, Azqueta M, Filella X, Perez-Villa F, Heras M, Sanz G - Serum interleukin-6 in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy - *Am J Cardiol*. 1998 Sep 1;82(5):688-90, A8.

Ronnblom LE, Forsberg H, Evrin PE - Increased level of HLA-DR-expressing T lymphocytes in peripheral blood from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy - *Cardiology*. 1991;78(3):161-7.

Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL - Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group - Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure - *N Engl J Med*. 2001 Nov 15;345(20):1435-43.

Rose M - Messung der Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen - Habilitationsschrift 2002

Rose M, Kohler K, Kohler F, Sawitzky B, Fliege H, Klapp BF - Determinants of the quality of life of patients with congenital heart disease - *Qual Life Res*. 2005 Feb;14(1):35-43.

Rose M - Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen – in Ravens Sieberer U, Cieza A: Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin. ecomed, Landsb. (2000), 159-176.

Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerut EK, Porter CB, Proulx G, Qian C, Block AJ - Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial - *Lancet*. 2000 Aug 19;356(9230):615-20

Sanderson JE, Koech D, Iha D, Ojiambo HP - T-lymphocyte subsets in idiopathic dilated cardiomyopathy - *Am J Cardiol*. 1985 Mar 1;55(6):755-8.

Sanderson JE, Chan SK, Yip G, Yeung LY, Chan KW, Raymond K, Woo KS - Beta-blockade in heart failure: a comparison of carvedilol with metoprolol - *J Am Coll Cardiol*. 1999 Nov 1;34(5):1522-8.

San Martin MA, Garcia A, Rodriguez FJ, Terol I - Dilated cardiomyopathy and autoimmunity: an overview of current knowledge and perspective - *Rev Esp Cardiol*. 2002 May;55(5):514-24. Review. Spanish.

Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, Kataoka K, Ito H, Matsumori A, Sasayama S, Takatsu Y - Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes - *Circulation*. 2001 Jan 23;103(3):369-74.

SAVE Investigators (Survival and ventricular enlargement trial) - Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al. - Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction - *N Engl J Med*. 1992 Sep 3;327(10):669-77.

SCD-HeFT - Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH - Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators - Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure - *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):225-37. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 May 19;352(20):2146.

Schimke I, Muller J, Priem F, Kruse I, Schon B, Stein J, Kunze R, Wallukat G, Hetzer R - Decreased oxidative stress in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy one year after immunoglobulin adsorption - *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jul;38(1):178-83.

Schimke I, Muller J, Dandel M, Gremmels HD, Bayer W, Wallukat B, Wallukat G, Hetzer R - Reduced oxidative stress in parallel to improved cardiac performance one year after selective removal of anti-beta 1-adrenoreceptor autoantibodies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: data of a preliminary study - *J Clin Apher*. 2005 Oct;20(3):137-42.

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 Mar;81(3):959-69.

Schwimmbeck PL, Badorff C, Rohn G, Schulze K, Schultheiss HP - The role of sensitized T-cells in myocarditis and dilated cardiomyopathy - *Int J Cardiol*. 1996 May;54(2):117-25. Review.

Siegel S – Nichtparametrische statistische Methoden – Klotz-Verlag, Eschborn; 5. Auflage - 2001

Sigusch HH, Lehmann MH, Reinhardt D, Henke A, Zell R, Leipner C, Figulla HR - Chemotactic activity of serum obtained from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy - *Pharmazie*. 2006 Aug;61(8):706-9.

Skvortsov AA, Mareev Viu, Nasonova SN, Sychev AV, Arbolishvili GN, Baklanova NA, Masenko VP, Belenkov IuN - Is triple combination of different neurohormonal modulators recommended for treatment of mild-to-moderate congestive heart failure patients? (Results of Sadko-CHF study) - *Ter Arkh*. 2006;78(8):14-20.

Solomon SD, Skali H, Bourgoun M, Fang J, Ghali JK, Martelet M, Wojciechowski D, Ansmite B, Skards J, Laks T, Henry D, Packer M, Pfeffer MA; OVERTURE Investigators - Effect of angiotensin-converting enzyme or vasopeptidase inhibition on ventricular size and function in patients with heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) echocardiographic study - *Am Heart J*. 2005 Aug;150(2):257-62.

SOLVD Investigators. (Studies of Left Ventricular Dysfunction) - Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure - *N Engl J Med*. 1991 Aug 1;325(5):293-302.

SOLVD Investigators. (Studies of Left Ventricular Dysfunction) - Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions - *N Engl J Med*. 1992 Sep 3;327(10):685-91. Erratum in: *N Engl J Med* 1992 Dec 10;327(24):1768.

Spilker B - Introduction to the field of Quality of life trials - Philadelphia 1996

Staudt A, Schaper F, Stangl V, Plagemann A, Bohm M, Merkel K, Wallukat G, Wernecke KD, Stangl K, Baumann G, Felix SB - Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution - *Circulation*. 2001 Jun 5;103(22):2681-6.

Staudt A, Bohm M, Knebel F, Grosse Y, Bischoff C, Hummel A, Dahm JB, Borges A, Jochmann N, Wernecke KD, Wallukat G, Baumann G, Felix SB - Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy - *Circulation*. 2002 Nov 5;106(19):2448-53.

Staudt A, Landsberger M, Staudt Y, Felix SB - Cytokines--causes, players or bystanders in heart failure - *Herz*. 2002 Nov;27(7):691-8. Review. German.

Staudt A, Staudt Y, Dorr M, Bohm M, Knebel F, Hummel A, Wunderle L, Tiburecy M, Wernecke KD, Baumann G, Felix SB - Potential role of humoral immunity in cardiac dysfunction of patients suffering from dilated cardiomyopathy - *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18;44(4):829-36.

Staudt A, Dorr M, Staudt Y, Bohm M, Probst M, Empen K, Plotz S, Maschke HE, Hummel A, Baumann G, Felix SB - Role of immunoglobulin G3 subclass in dilated cardiomyopathy: results from protein A immunoadsorption - *Am Heart J*. 2005 Oct;150(4):729-36.

Staudt A, Staudt Y, Hummel A, Empen K, Dorr M, Trimpert C, Birkenmeier K, Kuhl U, Noutsias M, Russ D, Felix SB - Effects of immunoadsorption on the nt-BNP and nt-ANP plasma levels of patients suffering from dilated cardiomyopathy - *Ther Apher Dial*. 2006 Feb;10(1):42-8.

Staudt A, Hummel A, Ruppert J, Dorr M, Trimpert C, Birkenmeier K, Krieg T, Staudt Y, Felix SB - Immunoabsorption in dilated cardiomyopathy: 6-month results from a randomized study - *Am Heart J*. 2006 Oct;152(4):712.e1-6.

Staudt A, Eichler P, Trimpert C, Felix SB, Greinacher A - Fc(gamma) receptors IIa on cardiomyocytes and their potential functional relevance in dilated cardiomyopathy - *J Am Coll Cardiol*. 2007 Apr 24;49(16):1684-92. Epub 2007 Apr 6.

Staudt Y, Mobini R, Fu M, Felix SB, Kuhn JP, Staudt A - Beta1-adrenoceptor antibodies induce apoptosis in adult isolated cardiomyocytes - *Eur J Pharmacol*. 2003 Apr 11;466(1-2):1-6.

Staudt Y, Trimpert C, Birkenmeier K, Krieg T, Bemmman T, Beug D, Felix SB, Staudt A - Effects of antibodies obtained from patients with dilated cardiomyopathy on the function of isolated rat hearts - *Eur J Clin Invest*. 2006 Feb;36(2):85-90.

Stephoe A, Mohabir A, Mahon NG, McKenna WJ - Health related quality of life and psychological wellbeing in patients with dilated cardiomyopathy - *Heart*. 2000 Jun;83(6):645-50.

Taylor MR, Carniel E, Mestroni L - Cardiomyopathy, familial dilated - *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Jul 13;1:27.

Tazelaar HD, Billingham ME - Leukocytic infiltrates in idiopathic dilated cardiomyopathy. A source of confusion with active myocarditis - *Am J Surg Pathol*. 1986 Jun;10(6):405-12.

Testa, M. A. und Simonson, D. C. (1996) - Assessment of quality-of-life outcomes - *N.Engl.J.Med.* (Band 334), Nr. 13, Seite 835-840.

Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, Mann DL - Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart - *Circulation*. 1996 Feb 15;93(4):704-11.

TRACE Study Group. (Trandolapril Cardiac Evaluation) - Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC - A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction *N Engl J Med*. 1995 Dec 21;333(25):1670-6.

Tsolkas P - Zentrumsdialyse Lüneburg – Anwendungsgebiete der Immunadsorption - 2007

Turesson C - Endothelial expression of MHC class II molecules in autoimmune disease - *Curr Pharm Des*. 2004;10(2):129-43. Review.

Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, Painchaud CA, Ghazzi M, Thomas I, Ghali JK, Selaru P, Chanoine F, Pressler ML, Konstam MA - Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure - *Circulation*. 2001 Nov 13;104(20):2417-23.

Udelson JE, McGrew FA, Flores E, Ibrahim H, Katz S, Koshkarian G, O'Brien T, Kronenberg MW, Zimmer C, Orlandi C, Konstam MA - Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction - *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jun 5;49(22):2151-9. Epub 2007 May 18.

VAL-HEFT - Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators - A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure - *N Engl J Med*. 2001 Dec 6;345(23):1667-75. Summary for patients in: *J Card Fail*. 2002 Apr;8(2):56-8

Walden JA, Stevenson LW, Dracup K, Hook JF, Moser DK, Hamilton M, Fonarow GC - Extended comparison of quality of life between stable heart failure patients and heart transplant recipients - *J Heart Lung Transplant*. 1994 Nov-Dec;13(6):1109-18.

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

- Wallukat G, Wollenberger A, Morwinski R, Pitschner HF - Anti-beta 1-adrenoceptor autoantibodies with chronotropic activity from the serum of patients with dilated cardiomyopathy: mapping of epitopes in the first and second extracellular loops - *J Mol Cell Cardiol*. 1995 Jan;27(1):397-406. Erratum in: *J Mol Cell Cardiol* 1995 Nov;27(11):2529.
- Wallukat G, Muller J, Podlowski S, Nissen E, Morwinski R, Hetzer R - Agonist-like beta-adrenoceptor antibodies in heart failure - *Am J Cardiol*. 1999 Jun 17;83(12A):75H-79H. Review.
- Wallukat G, Fu HM, Matsui S, Hjalmarson A, Fu ML - Autoantibodies against M2 muscarinic receptors in patients with cardiomyopathy display non-desensitized agonist-like effects - *Life Sci*. 1999;64(6-7):465-9.
- Wallukat G, Nissen E, Morwinski R, Muller J - Autoantibodies against the beta- and muscarinic receptors in cardiomyopathy - *Herz*. 2000 May;25(3):261-6. Review.
- Wang WZ, Zhao RR, Wu BW, Jin XH, Zhu L, Hjalmarson A, Fu ML - Effects of anti-peptide antibodies against human M2 muscarinic receptors on cardiac function in rats in vivo - *Blood Press Suppl*. 1996;3:25-7.
- Wang Q, Liao Y, Gong F, Mao H, Zhang J - Possible association of HLA-DRB1 gene with the autoantibody against myocardial mitochondria ADP/ATP carrier in dilated cardiomyopathy - *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2002;22(3):231-2, 245.
- Wang Z, Liao Y, Dong J, Li S, Wang J, Fu ML - Clinical significance and pathogenic role of anti-cardiac myosin autoantibody in dilated cardiomyopathy - *Chin Med J (Engl)*. 2003 Apr;116(4):499-502.
- Wessely R, Henke A, Zell R, Kandolf R, Knowlton KU - Low-level expression of a mutant coxsackieviral cDNA induces a myocytopathic effect in culture: an approach to the study of enteroviral persistence in cardiac myocytes - *Circulation*. 1998 Aug 4;98(5):450-7.
- Wiklund I, Waagstein F, Swedberg K, Hjalmarsson A - Quality of life on treatment with metoprolol in dilated cardiomyopathy: results from the MDC trial. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy trial - *Cardiovasc Drugs Ther*. 1996 Jul;10(3):361-8.
- Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilczewski P, Niklewski T, Zembala M, Polonski L, Rozek MM, Wodniecki J - Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results - *Circulation*. 2001 Jul 3;104(1):39-45.
- Zhang WG, Ma AQ, Wei J, Feng QM, Liu ZQ - Study of autoantibodies against the adenine nucleotide translocator in idiopathic dilated cardiomyopathy - *Blood Press Suppl*. 1996;3:45-8.
- Zwaka TP, Manolov D, Ozdemir C, Marx N, Kaya Z, Kochs M, Hoher M, Hombach V, Torzewski J - Complement and dilated cardiomyopathy: a role of sublytic terminal complement complex-induced tumor necrosis factor-alpha synthesis in cardiac myocytes - *Am J Pathol*. 2002 Aug;161(2):449-57.

7. Anhang

Publikationen und Kongressbeiträge im Rahmen des Promotionsvorhabens

Knebel F, Böhm M, Staudt A, Borges AC, Tepper M, Jochmann N, Wernicke KD, Felix S, Baumann G - Reduction of morbidity by immunoadsorption therapy in patients with dilated cardiomyopathy - Int J Cardiol. 2004 Dec; 97(3):517-20

Knebel F, Böhm M, Tepper M, Staudt A, Jochmann N, Felix S, Baumann G - Immunadsorption mit nachfolgender Immunglobulinsubstitution reduziert die Morbidität von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie - Poster - 109. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 2003

Knebel F, Böhm M, Tepper M, Staudt A, Jochmann N, Felix S, Baumann G - Immunadsorption mit nachfolgender Immunglobulinsubstitution reduziert die Morbidität von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie - Intensiv- und Notfallmedizin 2002; 39 (4)

Knebel F, Staudt A, Böhm M, Tepper M, Fotuhi P, Felix S, Baumann G - Immunoadsorption with subsequent IgG substitution reduces morbidity in patients with dilated cardiomyopathy - Poster - 2002 International Symposium: New aspects in inflammatory cardiomyopathy, Berlin, 18-20 Jan.2002, C8

Knebel F, Staudt A, Böhm M, Tepper M, Felix S, Baumann G - Immunoadsorption with subsequent IgG substitution reduces morbidity in patients with dilated cardiomyopathy - Poster and Abstract - Heart Failure Update Meeting Oslo. Eur J Heart Failure 2002

Lebenslauf

Name	Mirko Tepper
Geburtsdatum /-ort	07.11.1972 in Frankfurt am Main
Eltern	Jürgen Tepper, Diplom-Ingenieur für Elektrotechnik Angela Tepper, geb. Schick, Kindererzieherin
1979-1983	Wilhelm-Busch Grundschule in Maintal bei Frankfurt am Main
1983-1992	Helmholtz-Gymnasium in Frankfurt am Main bis zum Abitur 1992
1992-1993	Zivildienst als Rettungssanitäter beim Malteser Hilfsdienst in Frankfurt am Main
1993-1995	Hauptberufliche Tätigkeit als Rettungssanitäter beim Malteser Hilfsdienst in Frankfurt am Main
1995-1998	Vorklinischer Abschnitt des Humanmedizinstudiums an der Freien Universität Berlin
1998-2003	Klinischer Abschnitt des Humanmedizinstudiums an der Humboldt-Universität Berlin
1999-2001	Famulaturen: → Allgemeinmedizin in der Gemeinschaftspraxis Loga & Will/Berlin → Innere Medizin im Masterton Hospital/Neuseeland → Akupunktur-Ausbildung im Huguo Hospital Beijing/China
2002-2003	Praktisches Jahr: → Innere Medizin - Kardiologie - im Krankenhaus Lichtenberg/Berlin → Chirurgie - Allgemeinchirurgische Station - im St. Joseph Krankenhaus/Berlin → Pädiatrie - Allgemeinpädiatrische Station - im Klinikum Neukölln/Berlin
2003	Abschluss des Humanmedizinstudiums mit der Ärztlichen Prüfung

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Gert Baumann danke ich für die Überlassung des Themas.

Mein ganz spezieller Dank gilt Herrn Dr. med. Fabian Knebel, der mich über die gesamte Promotionszeit hinweg stets mit bester fachlicher Kompetenz, mit großem Engagement und vor allem mit besonderer Geduld unterstützt hat. Vielen Dank für diese wirklich hervorragende Betreuung, die nicht besser hätte sein können!

Desweiteren danke ich Frau Dr. med. Kerstin Köhler und Herrn Dr. med. Matthias Rose aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik der Charité für die fruchtende Zusammenarbeit im Bereich der Lebensqualitätsforschung.

Außerdem ein Dank an Herrn Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke vom Institut für Medizinische Biometrie der Charité für die Beratung in Sachen Statistik.

Vielen Dank auch an alle Patienten, die bereit waren, sich an dieser Studie zu beteiligen und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zudem einen freundschaftlichen Dank an Dr. Andreas Hess für den fachübergreifenden und stets motivierenden Austausch. Ein ebensolcher Dank auch an Harald Städele als verlässliche Stütze in allen Lebenslagen und vor allem auch an Philipp Brachmann für die tiefe und durch nichts zu ersetzende Freundschaft.

Ein riesiger Dank und alles Liebe vor allem auch an meine wundervollen Eltern Angela und Jürgen Tepper, deren Liebe und Unterstützung mich stets getragen hat und die mir so unendlich viel Kraft gegeben haben - Danke!