

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Patienten

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung des untersuchten Kollektivs

In die Studie wurden zwischen dem 01. Dezember 1997 und dem 30. November 1998 324 Patienten aufgenommen. Von ihnen waren 124 (38 %) Frauen und 200 (62 %) Männer. Das Alter der Patienten betrug im Durchschnitt 65 Jahre (Md: 66). Der jüngste Patient war 32 Jahre und der älteste 92 Jahre (Abbildung 2a).

Von allen den Beobachtungszeitraum überlebenden 281 (86,7 %) Patienten waren 105 (37,4 %) Frauen und 176 (62,6 %) Männer. In diesem Patientenkollektiv betrug das Alter im Durchschnitt 64 Jahre (Md: 64), wobei der jüngste überlebende Patient 32 Jahre und der älteste überlebende Patient 92 Jahre alt war (Abbildung 2b).

Von den 324 Patienten sind im Beobachtungszeitraum 43 (13,3 %) verstorben (Abbildung 2c). Von ihnen waren 19 (44 %) Frauen und 24 (56 %) Männer. Das Durchschnittsalter der Verstorbenen betrug 75 Jahre (Md: 76). Der jüngste verstorbene Patient war 53 Jahre alt und der älteste 92 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter der verstorbenen Frauen lag bei 80 Jahren (Md: 81, Range: 69 - 91 Jahre). Das durchschnittliche Alter der verstorbenen Männern betrug 71 Jahre (Md: 70,5, Range: 53 - 89 Jahre).

Zusammenfassend ergibt sich, daß das Kollektiv der im Untersuchungszeitraum Verstorbenen ein höheres Durchschnittsalter hatte, wobei das Signifikanzniveau allerdings nur $p = 0,39$ beträgt. Der Anteil der Frauen in dieser Gruppe war höher als im Gesamtkollektiv (Abbildung 3) und das Alter der verstorbenen Frauen lag im Durchschnitt um 9 (Md: 10,5) Jahre höher als das der Männer.

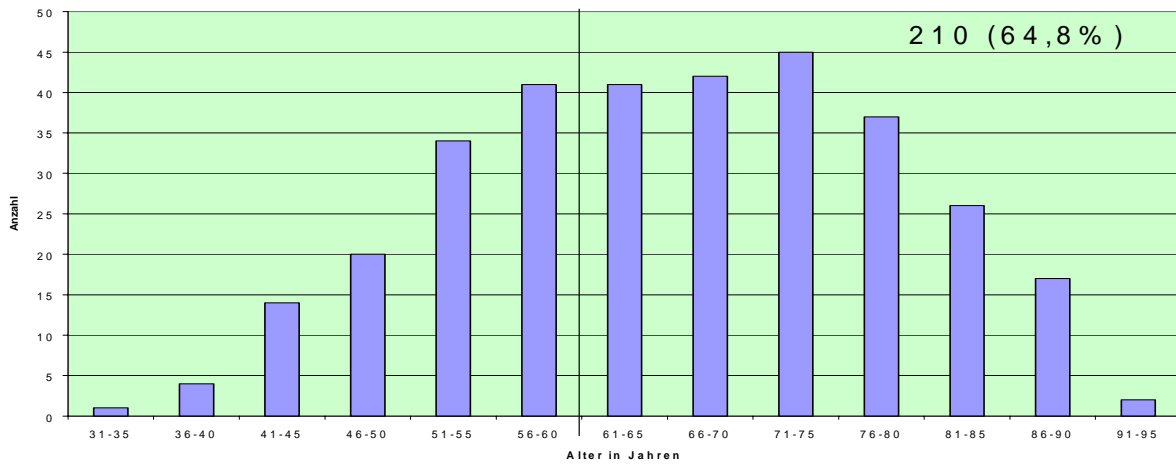


Abb. 2a: Altersverteilung aller 324 in die Studie eingeschlossenen Patienten

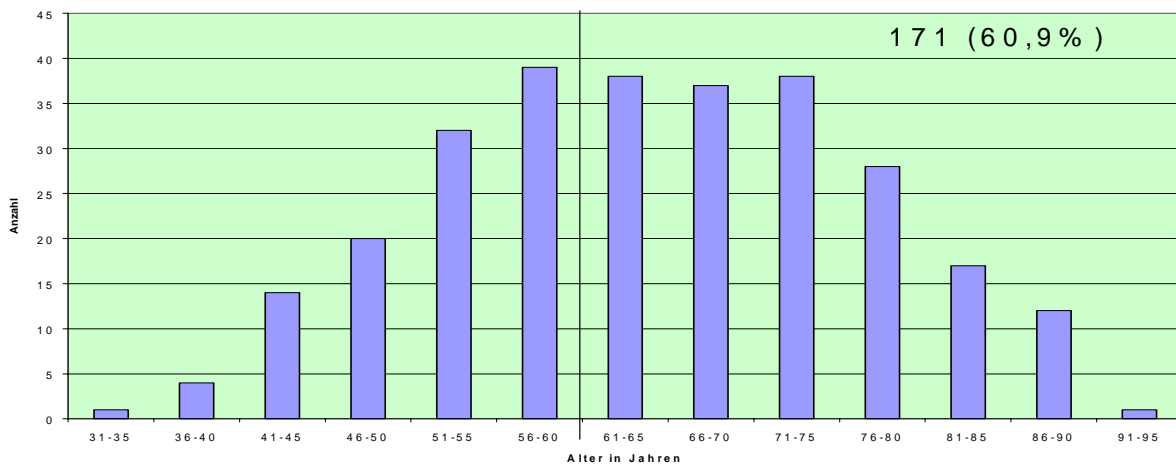


Abb. 2b: Altersverteilung der 281 überlebenden Patienten

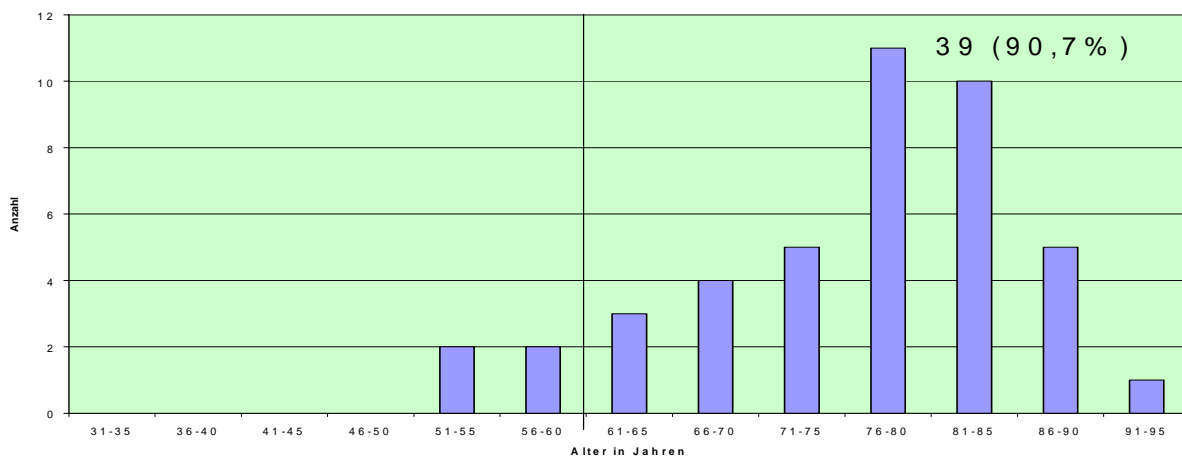


Abb. 2c: Altersverteilung der 43 verstorbenen Patienten

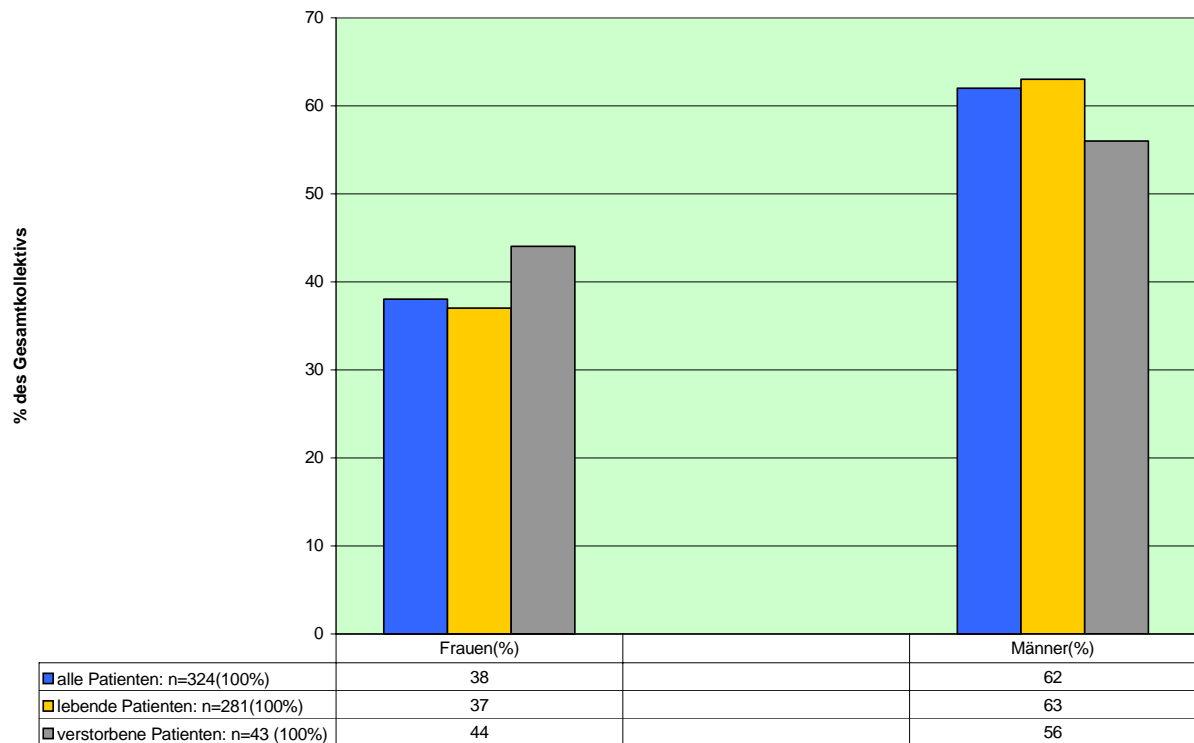


Abb. 3: Geschlechtsverteilung

3.1.2 Nicht-mikrobielle Risikofaktoren

Im Kollektiv der Überlebenden hatten mehr als die Hälfte (157 [55,9 %]) einen arteriellen Hypertonus. 43,4 % (122) hatten eine Hyperlipidämie. 36,7 % (103) waren Raucher und 42 der 281 (14,9 %) Patienten hatten einen Diabetes mellitus.

Die entsprechenden Zahlen in der Gruppe der 43 verstorbenen Patienten betragen 58,1 % (25) für den arteriellen Hypertonus, 41,9 % (18) für den Diabetes mellitus, 25,6 % (11) für die Fettstoffwechselstörungen und 23,3 % (10) für den Nikotinkonsum (Tabelle 6).

Dies bedeutet, daß ein Diabetes in der Gruppe der Verstorbenen signifikant häufiger vorlag ($p < 0,001$), während bei diesen eine Hyperlipidämie seltener ($p = 0,027$) in der Vorgeschichte angegeben wurde.

Tabelle 6: Relative Häufigkeit nicht-mikrobieller Risikofaktoren im Vergleich zwischen den überlebenden (281) und den verstorbenen Patienten (43)

| Risikofaktoren | Überlebende Patienten 281 (86,7 %) | Verstorbene Patienten 43 (13,3 %) | Signifikanz |
|-----------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| Hyperlipidämie | 122 (43,4) | 11 (25,6) | p = 0,027 |
| Arterielle Hypertonie | 157 (55,9) | 25 (58,1) | p = 0,78 |
| Nikotin | 103 (36,7) | 10 (23,3) | p = 0,086 |
| Diabetes mellitus | 42 (14,9) | 18 (41,9) | p < 0,001 |

3.1.3 Ejektionsfraktion

Von 291 der 324 untersuchten Patienten wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) mittels Koronarangiographie oder Echokardiographie bestimmt (Abbildung 4a).

Im Kollektiv der 281 überlebenden Patienten wurden bei insgesamt 269 die LVEF bestimmt. 181 (67,3 %) von ihnen hatte eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von über 50 %. Eine LVEF von weniger als 50 % wurde bei 88 (32,7 %) gemessen (Abbildung 4b).

Auch bei 22 der 43 verstorbenen Patienten konnte die LVEF bestimmt werden. Sie lag bei 72,7 % (16) unter 50 % und lediglich bei 27,3 % (6) über 50 %. (Abbildung 4c).

Zusammenfassend hatte die Gruppe der verstorbenen Patienten eine geringere linksventrikuläre Ejektionsfraktion .

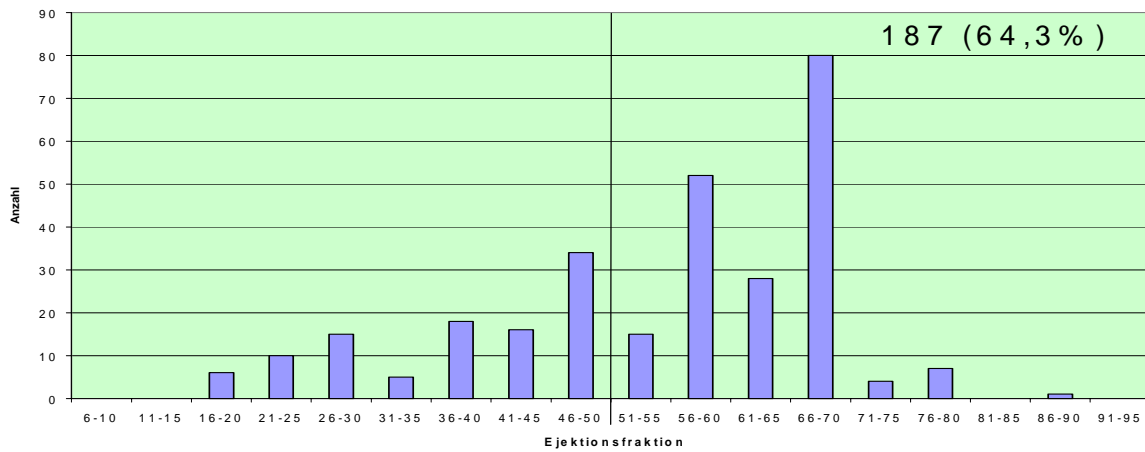


Abb. 4a: Ejektionsfraktion der 291 entsprechend untersuchten Patienten

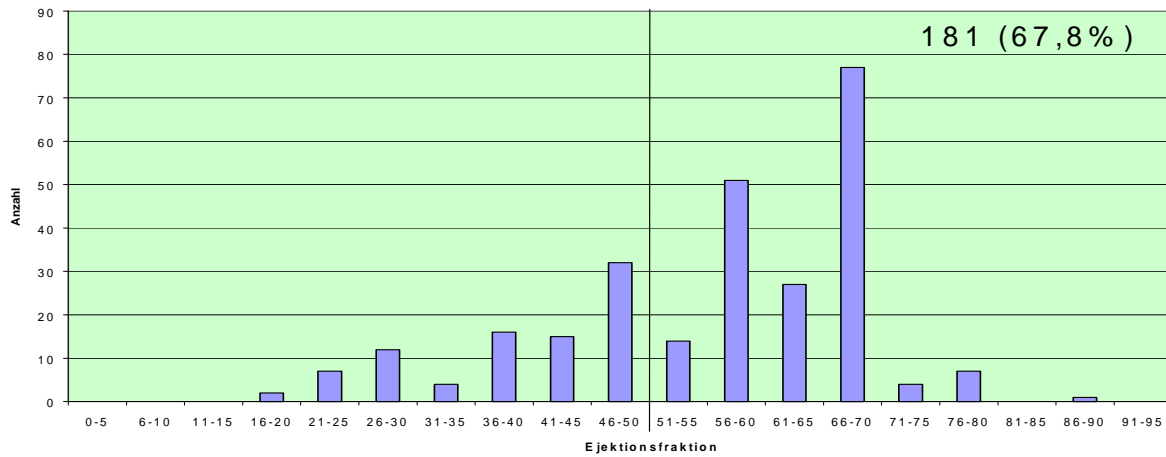


Abb. 4b: Ejektionsfraktion der 269 überlebenden Patienten

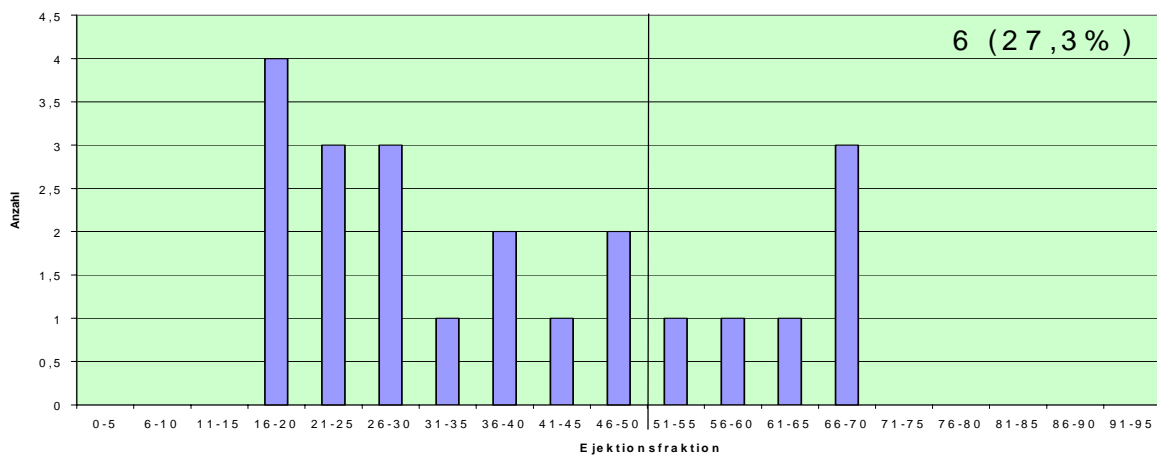


Abb. 4c: Ejektionsfraktion der 22 verstorbenen Patienten

3.1.4 Chlamydien-spezifische serologische Parameter

3.1.4.1 Chlamydia LPS-rELISA; IgA und IgG

Für den Nachweis von IgA- und IgG-Antikörpern mit Spezifität für Chlamydien wurde ein ELISA-Test auf der Basis von rekombinantem Chlamydien-LPS verwendet.

Von allen 324 Patientenseren waren 114 (35,2 %) im IgA-rELISA positiv (Index > 1) und 210 (64,8 %) negativ (Abbildung 5a). Bei den 281 überlebenden Patienten wurden 188 (66,9 %) Seren negativ und 93 (33,9 %) positiv bewertet (Abbildung 5b). In den 43 Seren der verstorbenen Patienten fanden sich bei 21 (48,8 %) gattungsspezifische IgA-Antikörper (51,2 % / n = 22; negativ) (Abbildung 5c).

Im IgG-rELISA waren von allen untersuchten Patientenseren 226 (69,8 %) positiv und 98 (30,2 %) negativ (Abbildung 6a). In den Seren der 281 überlebenden Patienten fanden sich bei 198 (70,5 %) gattungsspezifische IgG-Antikörper (29,5 % / n = 83; negativ) (Abbildung 6b). Bei den 43 verstorbenen Patienten wurden 28 (65,1 %) positiv und 15 (34,9 %) negativ bewertet (Abbildung 6c).

Dies bedeutet, daß in der Gruppe der verstorbenen Patienten mit 48,8 % ein deutlich höherer Anteil gattungsspezifischer IgA-Antikörper aufwies als in der Gesamtpopulation (35,2 %) bzw. in der Gruppe der überlebenden Patienten (33,9 %). Beim gattungsspezifischen IgG waren solche Unterschiede nicht nachweisbar (69,8 % vs. 70,5 % vs. 65,1 %).

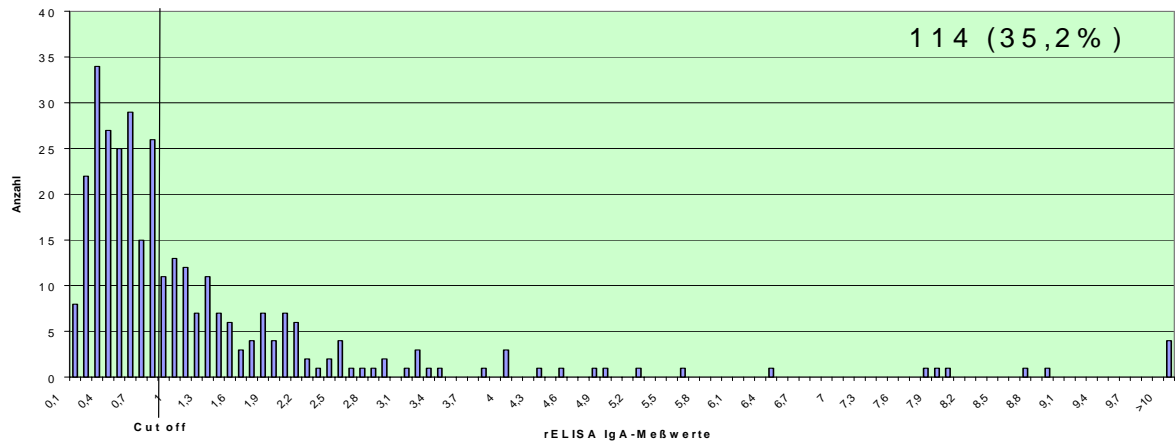


Abb. 5a: Häufigkeitsverteilung der rELISA IgA-Meßwerte aller 324 untersuchten Patienten

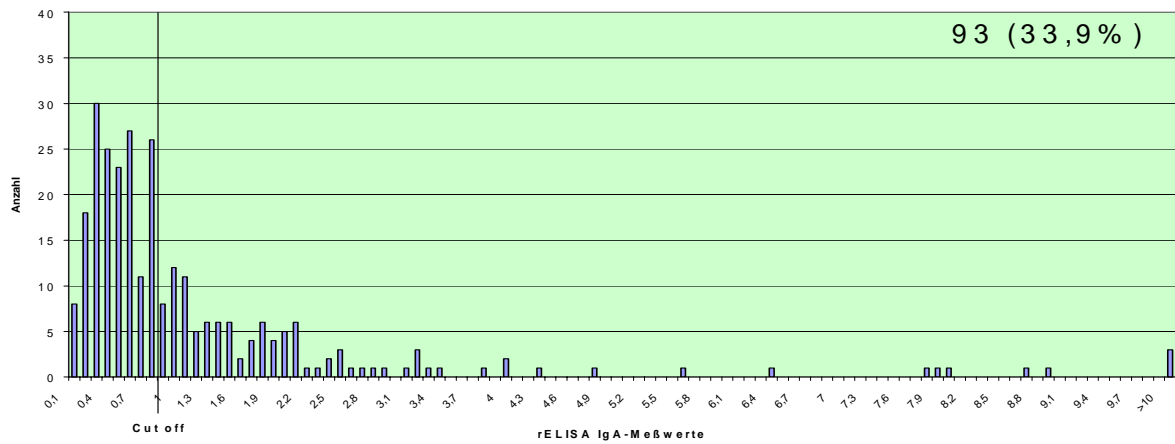


Abb. 5b: Häufigkeitsverteilung der rELISA IgA-Meßwerte der 281 überlebenden Patienten

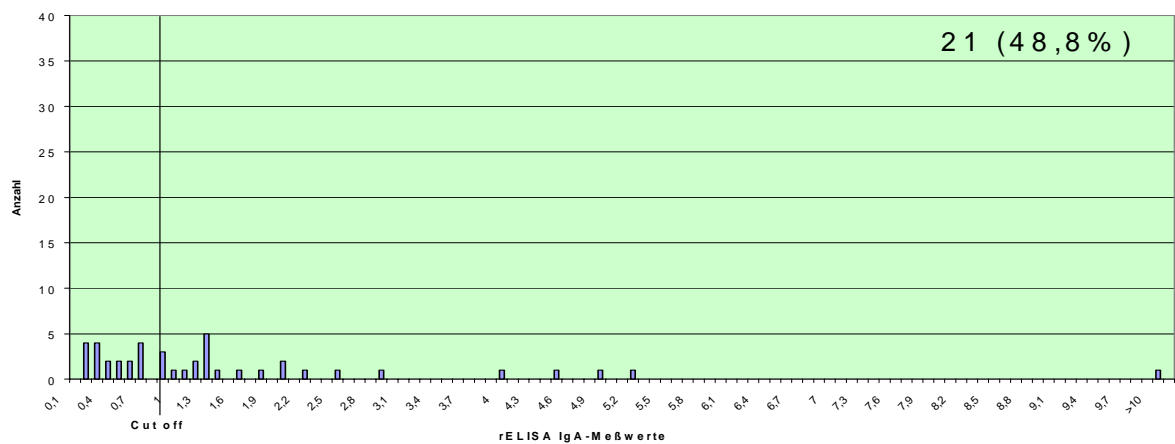


Abb. 5c: Häufigkeitsverteilung der rELISA IgA-Meßwerte der 43 verstorbenen Patienten

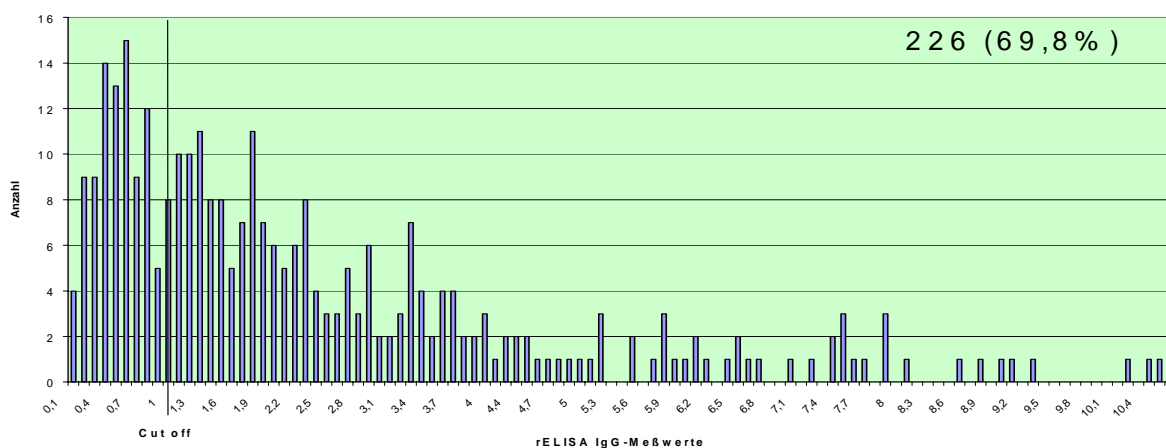


Abb. 6a: Häufigkeitsverteilung der rELISA IgG-Meßwerte aller 324 untersuchten Patienten

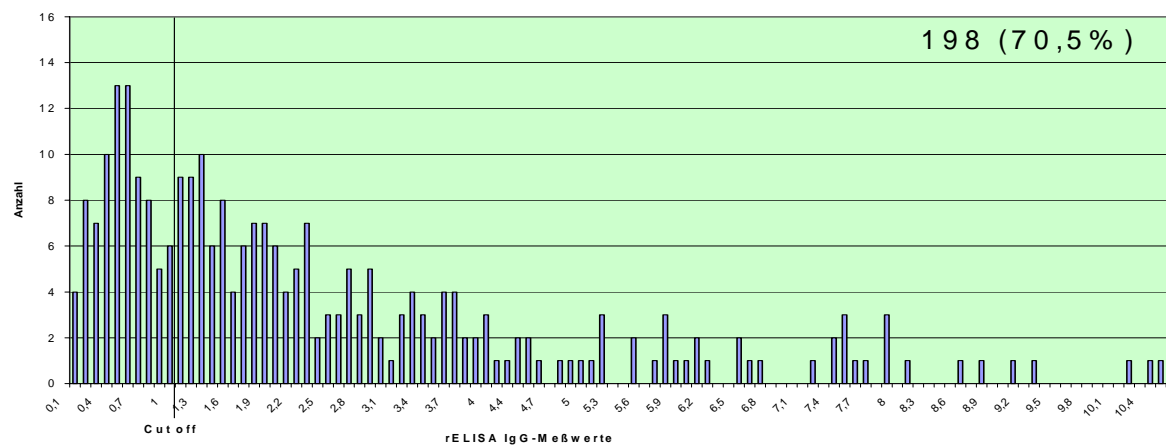


Abb. 6b: Häufigkeitsverteilung der rELISA IgG-Meßwerte der 281 überlebenden Patienten

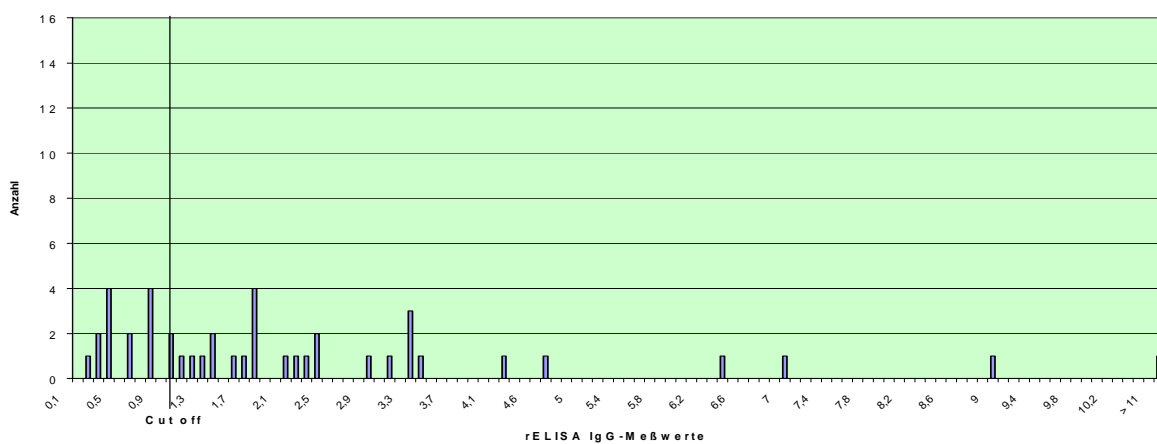


Abb. 6c: Häufigkeitsverteilung der rELISA IgG-Meßwerte der 43 verstorbenen Patienten

Auch eine Auswertung mittels Moving Averages (Abbildung 7) machte den Zusammenhang zwischen dem IgA-Titer und der Letalität deutlich. Kardialer Tod nach 30 Tagen trat bei rELISA IgA-Indize > 1 deutlich häufiger auf .

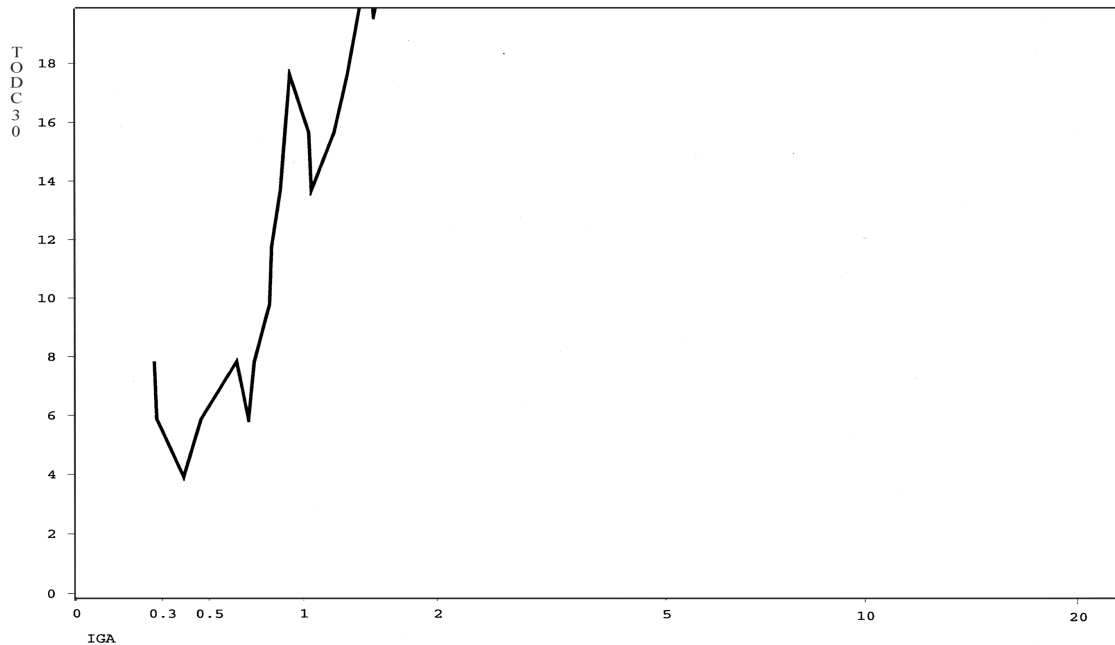


Abb. 7: Moving Average-Analyse für rELISA IgA

C. trachomatis IgA-pELISA

Um bei positivem IgA-Nachweis Kreuzreaktionen mit *Chlamydia trachomatis* zu erkennen, wurden die IgA-positiven Seren hinsichtlich *C. trachomatis*-spezifischer Antikörper im *C. trachomatis* IgA-pELISA untersucht. Von den 114 im *Chlamydia*-IgA-rELISA positiven Seren zeigten nur 10 auch ein schwach bzw. grenzwertig positives Ergebnis im *C. trachomatis* IgA-Nachweis. Nur ein Serum ergab einen eindeutig positiven *C. trachomatis* IgA-Nachweis.

3.1.4.2 Chlamydia pneumoniae Westernblot

Bei dem Chlamydien Westernblot handelt es sich um ein Verfahren zum Nachweis gattungsspezifischer Antikörper gegen Chlamydien.

Bei 300 der 324 untersuchten Patienten erfolgte eine Untersuchung auf Chlamydia pneumoniae-spezifische Antikörper im WB (bei 24 lag nicht ausreichend Untersuchungsmaterial vor).

Die Häufigkeitsverteilung der positiven Banden ist in Abbildung 8a dargestellt. Beim IgA-Nachweis wurde die Chlamydia pneumoniae-spezifische Bande bei den 300 untersuchten Seren am häufigsten (193 [64,3 %]) und die LPS''-Bande (11 [3,7 %]) am seltensten nachgewiesen. Ein weitgehend vergleichbares Bandenmuster fand sich auch bei den 259 untersuchten Seren der überlebenden Patienten (Abbildung 8b) sowie in den Seren der 41 verstorbenen Patienten (Abbildung 8c).

Beim Vergleich der Häufigkeitsverteilung der positiven IgG WB-Banden zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten fielen Unterschiede bei den beiden Chlamydien-spezifischen Antigenen und hsp 60 auf (Abbildung 9b und Abbildung 9c). Bei den verstorbenen Patienten wurde die spezifische Bande in 73,2 % (30), die spezifische Bande "Spez'" 53,7 % (22) in und die hsp 60-Bande in 43,9 % (18) nachgewiesen.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, daß sich geringe Unterschiede im Verteilungsmuster der WB-Banden lediglich im IgG-WB, nicht jedoch im IgA-WB fanden.

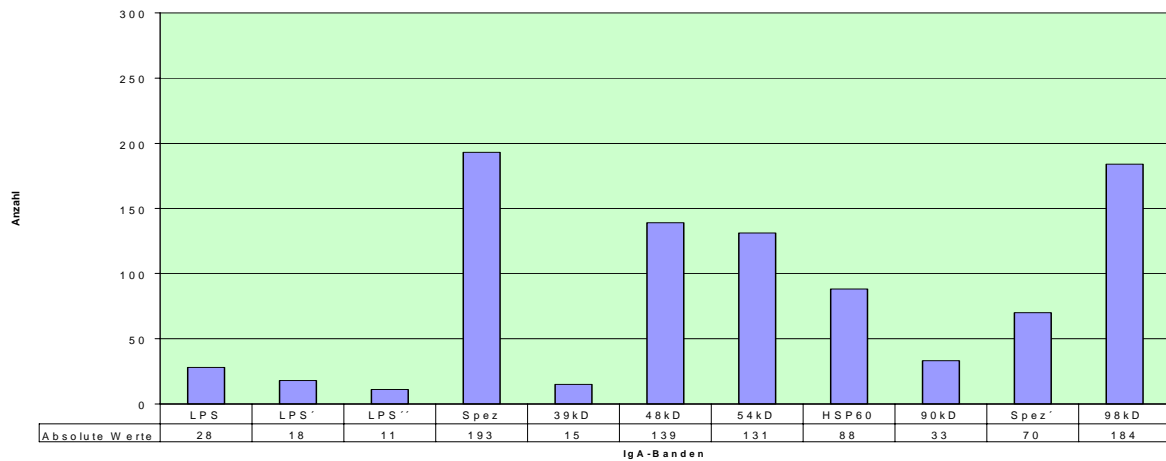


Abb. 8a: Reaktive Banden im IgA-Westernblot aller 300 untersuchten Patienten

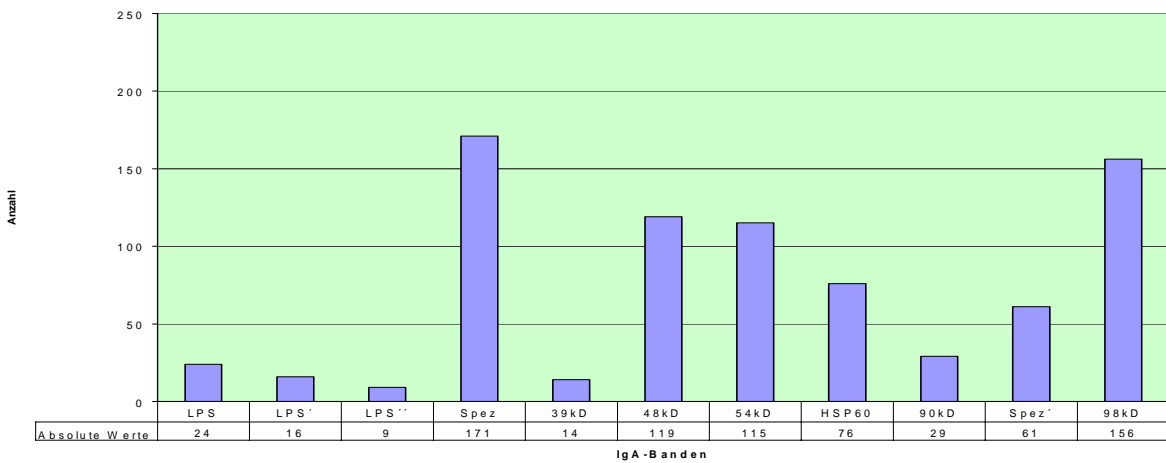


Abb. 8b: Reaktive Banden im IgA-Westernblot der 259 überlebenden Patienten

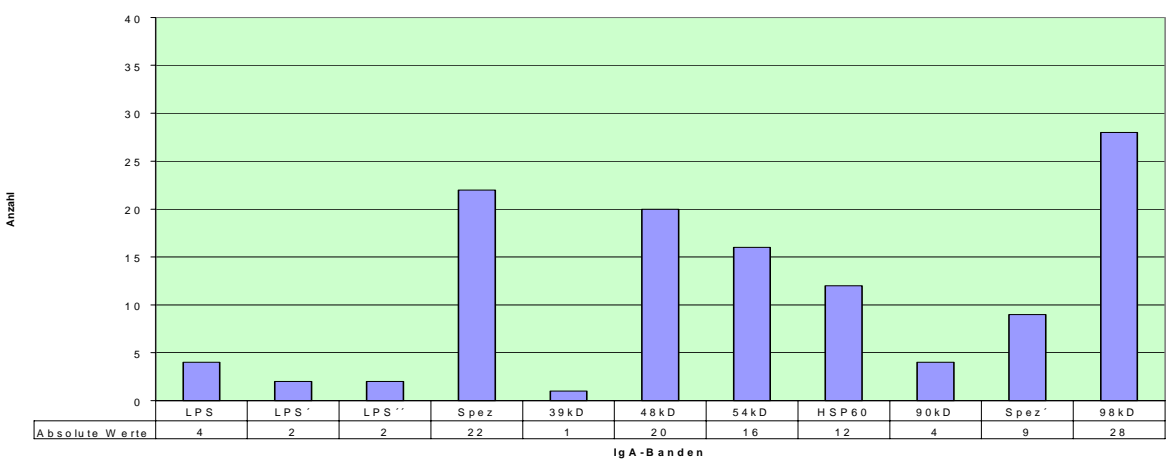


Abb. 8c: Reaktive Banden im IgA-Westernblot der 41 verstorbenen Patienten

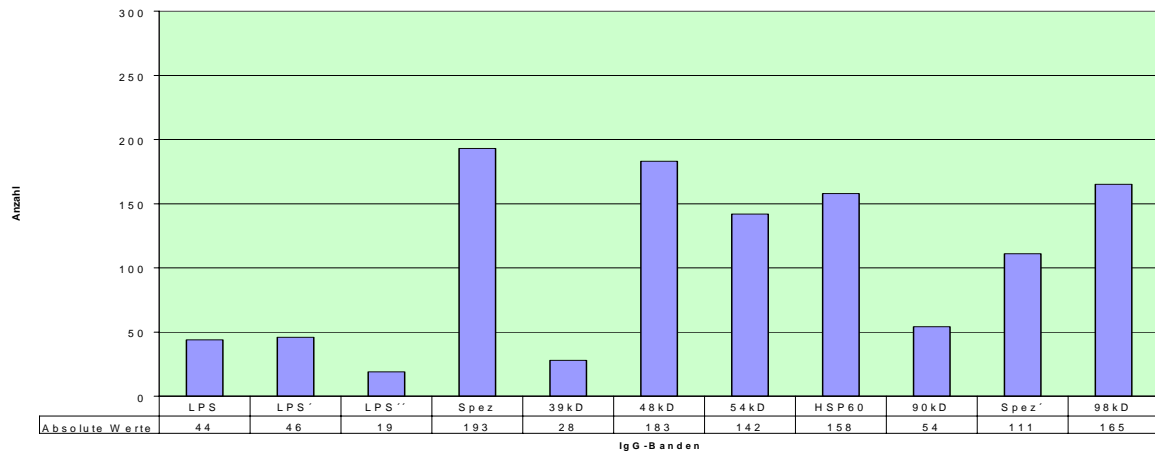


Abb. 9a: Reaktive Banden im IgG-Westernblot aller 300 untersuchten Patienten

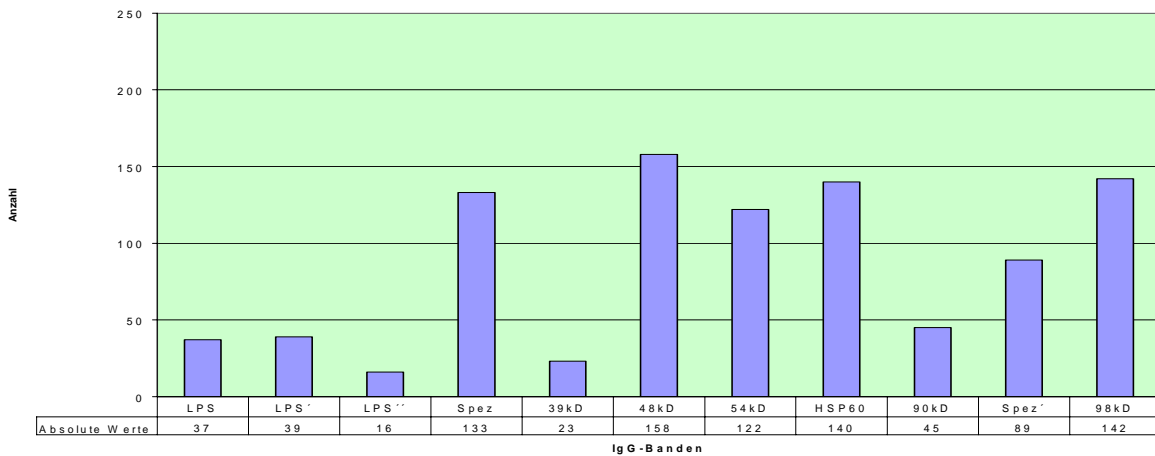


Abb. 9b: Reaktive Banden im IgG-Westernblot der 259 überlebenden Patienten

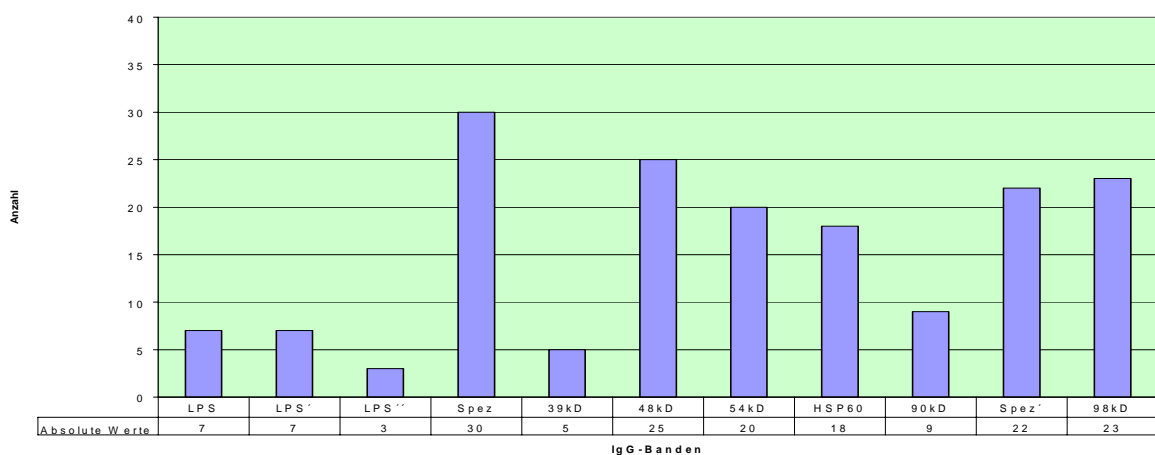


Abb. 9c: Reaktive Banden im IgG-Westernblot der 41 verstorbenen Patienten

3.1.4.3 Korrelation zwischen rELISA und Westernblot

Chlamydien-spezifische IgA- und IgG-Antikörper wurden in der vorliegenden Arbeit nicht nur mittels rELISA sondern auch mittels WB nachgewiesen. Die Kriterien für die Bewertung des rELISA und des Westernblots wurden in den Legenden unter den Tabellen dargelegt.

Bei 24 der 324 untersuchten Patienten erfolgte keine Bestimmung von Chlamydia pneumoniae-spezifischen Antikörpern mittels WB, da nicht ausreichend Untersuchungsmaterial vorlag.

Von allen 300 untersuchten Patientenseren waren 143 (47,7 %) im IgA-rELISA und IgA-WB negativ. 32 (10,7 %) der 300 untersuchten Seren zeigten in beiden Testen positive Resultate. Bei 125 Seren war das Ergebnis uneinheitlich (Tabelle 7a). Eine weitgehend vergleichbare Verteilung fand sich bei den 259 Seren der überlebenden Patienten (Tabelle 7b). Dagegen war der Anteil der in beiden Testen negativ reagierenden Seren bei den 41 verstorbenen Patienten mit 34,1 % geringer und der Anteil, der in beiden Testen positiven Seren mit 17,1 % höher als im Kollektiv der Überlebenden (Tabelle 7c).

Bei der entsprechenden Betrachtung der IgG rELISA- und WB-Ergebnisse war der Anteil der in beiden Testen positiven Seren in der Gruppe der Verstorbenen niedriger (41,5 % vs. 54,1 %) (Tabelle 8a, Tabelle 8b und Tabelle 8c).

Es muß jedoch festgestellt werden, daß zwischen beiden Chlamydien-spezifischen Testverfahren eine mäßige Korrelation besteht.

Tabelle 7a: IgA WB von allen 300 untersuchten Patienten

| IgA $n_{\text{gesamt}} = 300$ Patienten | rELISA - | rELISA + |
|--|-----------------|----------------|
| WB - | 143 (47,7 %) | 72 (24 %) |
| WB + | 53 (17,7 %) | 32 (10,7 %) |

Tabelle 7b: IgA WB von den 259 überlebenden Patienten

| IgA $n_{\text{lebende}} = 259$ Patienten | rELISA - | rELISA + |
|---|-----------------|----------------|
| WB - | 129 (49,8 %) | 58 (22,4 %) |
| WB + | 47 (18,1 %) | 25 (9,6 %) |

Tabelle 7c: IgA WB von den 41 verstorbenen Patienten

| IgA $n_{\text{verstorbene}} = 41$ Patienten | rELISA - | rELISA + |
|--|----------------|----------------|
| WB - | 14 (34,1 %) | 14 (34,1 %) |
| WB + | 6 (14,6 %) | 7 (17,1 %) |

Def. **IgA:**

- WB (≥ 4 Banden mit ≥ 20 % [ohne HSP60, max. 1LPS-Bande])
- rELISA ($x > 1$ pos., $1 \geq \Rightarrow$ neg.)

Tabelle 8a: IgG WB von allen 300 untersuchten Patienten

| IgG $n_{\text{gesamt}} = 300$ Patienten | rELISA - | rELISA + |
|--|----------------|-----------------|
| WB - | 34 (11,3 %) | 51 (17 %) |
| WB + | 58 (19,3 %) | 157 (52,3 %) |

Tabelle 8b: IgG WB von den 259 überlebenden Patienten

| IgG $n_{\text{lebende}} = 259$ Patienten | rELISA - | rELISA + |
|---|----------------|-----------------|
| WB - | 29 (11,2 %) | 41 (15,8 %) |
| WB + | 49 (18,9 %) | 140 (54,1 %) |

Tabelle 8c: IgG WB von den 41 verstorbenen Patienten

| IgG $n_{\text{verstorbene}} = 41$ Patienten | rELISA - | rELISA + |
|--|---------------|-----------------|
| WB - | 5 (12,2 %) | 10 (24,4, %) |
| WB + | 9 (22 %) | 17 (41,5 %) |

Def. **IgG**: - WB (≥ 3 Banden mit ≥ 20 % [ohne HSP60, max. 1LPS-Bande])
 - rELISA ($x > 1$ pos., $1 \geq \Rightarrow$ neg.)

3.2 Zusammenhang zwischen Chlamydien-spezifischen serologischen Parametern und dem Krankheitsverlauf

- Endpunkt kardialer Tod

3.2.1 Überlebenszeitanalyse

Um den Zusammenhang zwischen den serologischen Parametern und dem Endpunkt "kardialen Tod" zu ermitteln wurden statistische Analysen vorgenommen.

Im univariaten Cox-Modell zeigte das Chlamydien-spezifische IgA (rELISA) einen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,005$) mit dem Auftreten eines schwerwiegenden koronaren Ereignisses, das zum Tod des Patienten führte. Dieser war insbesondere innerhalb der ersten 30 Tage zu beobachten. Im Gegensatz dazu hatten IgA negative Patienten ($IgA < 1$) ein geringeres Risiko einen kardialen Tod zu erleiden (Abbildung 10). Für das Chlamydien-spezifische IgG ergab die Analyse keine signifikanten Unterschiede im outcome (Abbildung 11). Wurden beide Parameter parallel in ein Cox-Modell eingeführt, so bestätigte sich weiterhin ein erhöhtes Risiko für Patienten mit IgA-Werten über 1,0, während erhöhte IgG-Werte mit einer Risikominderung verbunden waren (Tabelle 9). Wurde zusätzlich für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion adjustiert, so wurde der IgA-Effekt noch deutlicher, während der IgG-Effekt nicht mehr signifikant war (Tabelle 10).

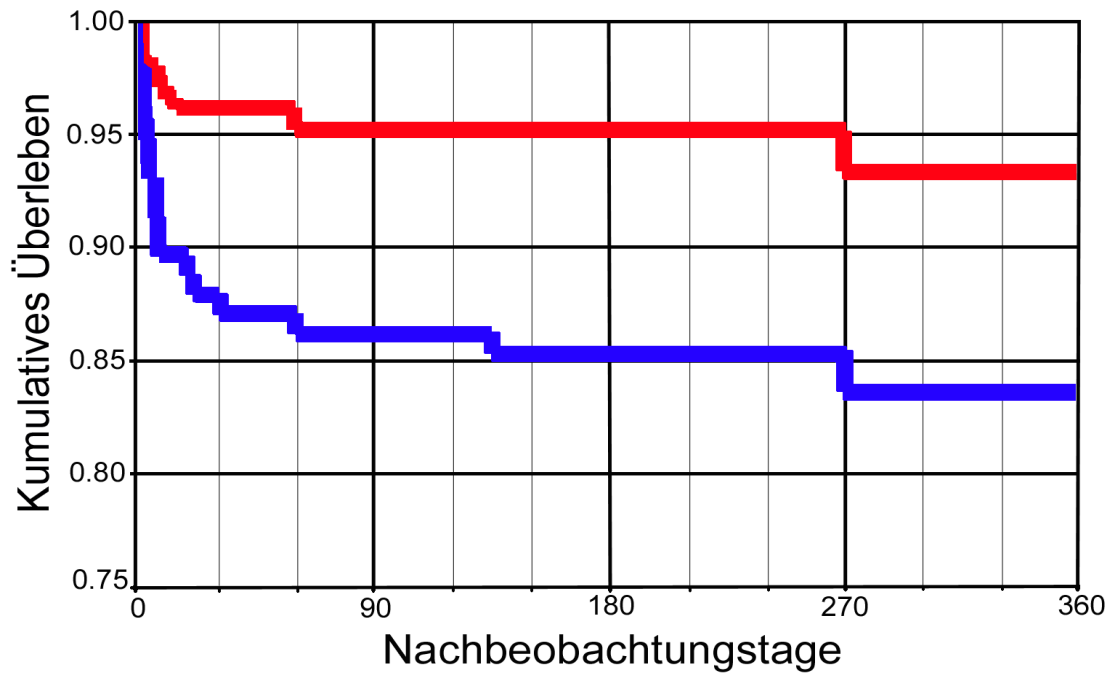


Abb. 10: Kaplan-Meier-Analyse des Überlebens von IgA positiven versus IgA negativen Patienten (■ IgA ≤ 1, ■ > 1)

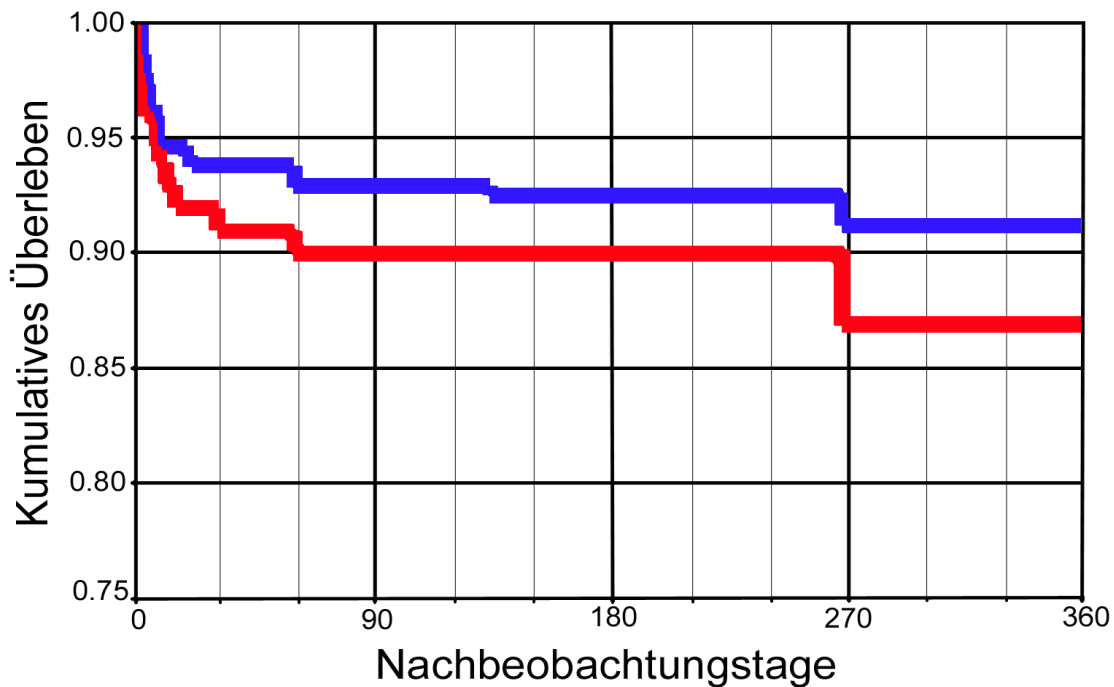


Abb. 11: Kaplan-Meier-Analyse des Überlebens von IgG positiven versus IgG negativen Patienten (■ IgG ≤ 1, ■ > 1)

Tabelle 9: Hazard Ratio von rELISA IgA und IgG. Endpunkt kardialer Tod bis 360 Tage.
Multivariate Cox-Regression ohne Berücksichtigung der EF

| | HR | 95 % - KI | p |
|------------|--------------|----------------------|-------------------|
| rELISA IgA | 3,62 | 1,69 - 7,76 | < 0,001 |
| rELISA IgG | 0,404 | 0,187 - 0,873 | 0,021 |

Tabelle 10: Hazard Ratio von rELISA IgA und IgG. Endpunkt kardialer Tod bis 360 Tage.
Multivariate Cox-Regression mit Berücksichtigung der EF

| | HR | 95 % - KI | p |
|------------|-------------|---------------------|--------------|
| rELISA IgA | 5,03 | 1,69 - 14,95 | 0,004 |
| rELISA IgG | 0,474 | 0,170 - 1,318 | 0,152 |

Fettgedruck: Signifikante Resultate ($p < 0,05$)

HR: Hazard Ratio

95 % - KI: 95 % - Konfidenzintervall

Die univariaten Analysen für den Westernblot (IgA und IgG) ergaben für keine der untersuchten Banden einen signifikanten Zusammenhang mit dem kardialen Tod, und zwar

unabhängig davon, ob für die Ejektionsfraktion adjustiert wurde oder nicht (Tabelle 11 und Tabelle 12).

Tabelle 11: Odds Ratio von WB IgA und IgG (hsp 60, 48, 54, 98 kD). Endpunkt kardialer Tod bis 360 Tage. Univariate Cox-Regression ohne Berücksichtigung der EF

| | OR | 95 % - KI | p |
|------------------|-------|---------------|-------|
| WB IgA hsp 60 | 0,814 | 0,366 - 1,811 | 0,613 |
| WB IgA 48 kD | 0,903 | 0,449 - 1,816 | 0,775 |
| WB IgA 54 kD | 0,571 | 0,271 - 1,206 | 0,142 |
| WB IgA 98 kD | 1,218 | 0,587 - 2,525 | 0,579 |
| WB IgG hsp 60 | 1,765 | 0,883 - 3,530 | 0,108 |
| WB IgG 48 kD | 0,700 | 0,348 - 1,407 | 0,317 |
| WB IgG 54 kD | 0,865 | 0,430 - 1,739 | 0,684 |
| WB IgG 98 kD | 0,702 | 0,351 - 1,405 | 0,318 |

Tabelle 12: Odds Ratio von WB IgA und IgG (hsp 60, 48, 54, 98 kD). Endpunkt kardialer Tod bis 360 Tage. Univariate Cox-Regression mit Berücksichtigung der EF

| | OR | 95% - KI | p |
|------------------|-------|---------------|-------|
| WB IgA hsp 60 | 1,161 | 0,439 - 3,071 | 0,764 |
| WB IgA 48 kD | 1,154 | 0,465 - 2,866 | 0,758 |
| WB IgA 54 kD | 0,406 | 0,146 - 1,131 | 0,085 |
| WB IgA 98 kD | 0,929 | 0,348 - 2,477 | 0,882 |
| WB IgG hsp 60 | 1,956 | 0,794 - 4,816 | 0,145 |
| WB IgG 48 kD | 0,736 | 0,288 - 1,884 | 0,523 |
| WB IgG 54 kD | 0,917 | 0,363 - 2,313 | 0,854 |
| WB IgG 98 kD | 0,461 | 0,186 - 1,141 | 0,094 |

Fettgedruck: Signifikante Resultate ($p < 0,05$)

OR: Odds Ratio

95 % - KI: 95 % - Konfidenzintervall