

**Aus dem Herzzentrum Osnabrück/Bad Rothenfelde  
Schüchtermann-Klinik Bad Rothenfelde  
- Chefarzt: Prof. Dr. med. Joachim Thale -**

**Einfluss der kardialen Resynchronisationstherapie auf  
Inflammationsparameter bei Patienten mit  
fortgeschrittener Herzinsuffizienz**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des doctor medicinae  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Fritzer, Marina  
geb. Schmidt  
aus Balachta / Russland

2007

**Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

**1. Berichterstatter:** Prof. Dr. med. D. Böcker

**2. Berichterstatter:** Prof. Dr. med. J. Thale

**Tag der mündlichen Prüfung:** 23.10.2007

Aus dem Herzzentrum Osnabrück/Bad Rothenfelde

Schüchtermann Klinik Bad Rothenfelde

- Chefarzt: Prof. Dr. med. J. Thale -

Referent: Prof. Dr. med. D. Böcker

Koreferent: Prof. Dr. med. J. Thale

### **Zusammenfassung**

## **Einfluss der kardialen Resynchronisationstherapie auf Inflammationsparameter bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz**

Fritzler, Marina

Bei 58 Patienten mit erheblicher Herzinsuffizienz untersuchten wir den Einfluss der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) auf klinischen Verlauf, Entwicklung der linksventrikulären Funktion sowie bestimmte Inflammationsmarker (Interleukin- 6 und -8, Tumornekrosefaktor-  $\alpha$ , hochsensitives CRP).

CRT-Patienten zeigten eine klinische Verbesserung um etwa eine NYHA-Stufe und einen signifikanten Anstieg der Ejektionfraktion. Bei Patienten der Kontroll-Gruppe besserte sich die Symptomatik weniger signifikant. Die Analyse der Inflammationsparameter zeigte eine deutliche Erhöhung des IL-6 bei der Mehrzahl der Patienten, hingegen nur bei einer Minderzahl signifikante Befunde für TNF-  $\alpha$  und hs-CRP. Genese und Schweregrad der Herzinsuffizienz hatten auf die Inflammationsparameter keinen Einfluss. Im Verlauf kam es unter der CRT lediglich zu einer tendenziellen Abnahme des IL-6, während für die Patienten der Kontrollgruppe ein signifikanter Rückgang zu verzeichnen war. Festzustellen ist für die Patienten unter CRT eine signifikante Reduktion der hs-CRP-Werte.

Insgesamt fanden sich hinsichtlich der Bedeutung der Herzinsuffizienzursachen und des Schweregrades und auch im Hinblick auf Veränderungen unter CRT nur geringe Veränderungen der Inflammationsparameter. Lediglich das IL-6 wurde nahezu durchgehend erhöht gefunden mit unterschiedlichen Verläufen in den Therapiearmen.

Tag der mündlichen Prüfung: 23.10.2007

## **Inhaltübersicht**

### ***1. Einleitung***

1.1 Bedeutung der Herzinsuffizienz für das Gesundheitssystem

1.2 Therapie

1.2.1 Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator (ICD)

1.2.2 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

1.3 Inflammationsprozesse bei Herzinsuffizienz

1.3.1 Zytokine

1.3.2 Zytokine bei Herzinsuffizienz

1.3.3 C-reaktives Protein

1.3.4 Antiinflammatorische Therapie

### ***2. Ziele der Arbeit***

### ***3. Patienten und Methodik***

3.1 Patienten

3.2 Einschlusskriterien

3.3 Klinische Untersuchung, Evaluation der Lebensqualität

3.4 EKG

3.5 Bestimmung der LV-Funktion

3.6 Laboranalysen

3.6.1 BNP

3.6.2 Hochsensitives CRP (hs-CRP)

3.6.3 Tumornekrosefaktor (TNF- $\alpha$ )

3.6.4 Interleukin 6 und 8 (IL-6, IL-8)

3.7 Implantierte Geräte

3.8 Statistische Analysen

## **4. Ergebnisse**

### 4.1 Klinischer Verlauf, QoL

#### 4.1.2 Dynamik der NYHA-Stadien

#### 4.1.3 Veränderung der Ejektionfraktion

### 4.2 Nachweis erhöhter Inflammationsmarker bei Patienten mit erheblich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion

### 4.3 Unterschiede in der Höhe inflammatorischer Marker in Abhängigkeit von der Genese der Herzinsuffizienz

### 4.4 Unterschiede der Laborparameter hinsichtlich des klinischen Schweregrades der Herzinsuffizienz

### 4.5 Korrelation des klinischen Verlaufs der CRT-Patienten mit Veränderungen der Inflammationsparameter

## **5 Diskussion**

## **6 Zusammenfassung**

## **7 Literatur**

# ***1. Einleitung***

## ***1.1 Bedeutung der Herzinsuffizienz für das Gesundheitssystem***

Die Herzinsuffizienz stellt ein Problem von erheblicher epidemiologischer Bedeutung dar. Daten der Framingham-Studie zeigen, dass ca. 2-4% der Bevölkerung in westlichen Industrienationen an einer chronischen Herzinsuffizienz leiden.

Allein in Europa wird die Zahl der Betroffenen auf etwa 10 Millionen geschätzt.

In Deutschland leben mehr als 2 Millionen Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, die jährliche Inzidenz an Neuerkrankungen beträgt 160 000, die jährliche Mortalität 80 000. Die demographische Entwicklung wird zu einer weiteren Zunahme dieser Erkrankung führen.

Die Behandlung von Herzinsuffizienzpatienten verursacht in den USA Kosten von ca. 20 Milliarden Dollar pro Jahr. In allgemein-internistischen Krankenhausabteilungen machen die stationären Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz bis zu 15% aus.

Gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung wurde das Kompetenznetz Herzinsuffizienz ([www.knhi.de](http://www.knhi.de)) als interdisziplinäres Forschungsvorhaben gegründet.

Prinzipiell kann jede kardiale Erkrankung in eine Herzinsuffizienz einmünden.

Die bei weitem häufigste Ursache stellt die Koronare Herzkrankheit (KHK) dar, v.a. im Sinne der chronischen ischämischen Kardiomyopathie.

Mögliche weitere Ursachen zeigt Tabelle 1:

<b><u>Ursachen einer Herzinsuffizienz</u></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Koronare Herzerkrankung</li><li>• Hypertensive Herzerkrankung</li><li>• Dilatative Kardiomyopathie</li><li>• Hypertrophe Kardiomyopathie</li><li>• Restriktive Kardiomyopathie</li><li>• Angeborene und erworbene Herzvitien</li><li>• Perikarderkrankungen</li><li>• Entzündliche Erkrankungen (z.B. Myokarditis)</li><li>• Stoffwechselstörungen (z.B. Hyperthyreose)</li><li>• Toxische Wirkungen (z.B. Chemotherapeutika)</li></ul>

Tab. 1 Ursachen einer Herzinsuffizienz

Für die Einteilung klinischer Schweregrade ist die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) üblich.

NYHA – Stadium	Subjektive Beschwerden
I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation
II	Beschwerden bei <u>stärkerer</u> körperlicher Belastung
III	Beschwerden schon bei <u>leichter</u> körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in <u>Ruhe</u>

Tab. 2 NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist die Erkrankung des höheren Lebensalters, Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen, die größte Prävalenz der Erkrankung liegt bei über 75-jährigen Männern mit ca. 8%.

Die Prognose der Erkrankung ist stark eingeschränkt. Die Mortalität der Herzinsuffizienz ist wesentlich von ihrem Schweregrad abhängig und beträgt bei Patienten in der

NYHA-Klasse IV bis zu 50% pro Jahr! Bereits bei asymptomatischer Einschränkung der linksventrikulären Funktion liegt die Sterblichkeit der Patienten bei 15% binnen 4 Jahren.

Die mediane Lebenserwartung beträgt nach klinischer Manifestation nur noch 3,2 Jahre bei Männern und 5,4 Jahre bei Frauen.

### ***1.2 Therapie***

Therapieziele sind Besserung der Symptomatik und Senkung der Mortalität. Wenn immer möglich wird eine kausale Therapie angestrebt, die beispielsweise in einer Verbesserung der Koronarperfusion bei KHK-Patienten oder in einer operativen Korrektur von Klappenvitien bestehen kann.

Für einige Pharmaka ließen sich in großen randomisierten Studien erhebliche Mortalitätssenkungen nachweisen (Tabelle 3); diese Daten sind Grundlage aktueller Empfehlungen [25] zur medikamentösen Behandlung von Menschen mit Herzinsuffizienz.

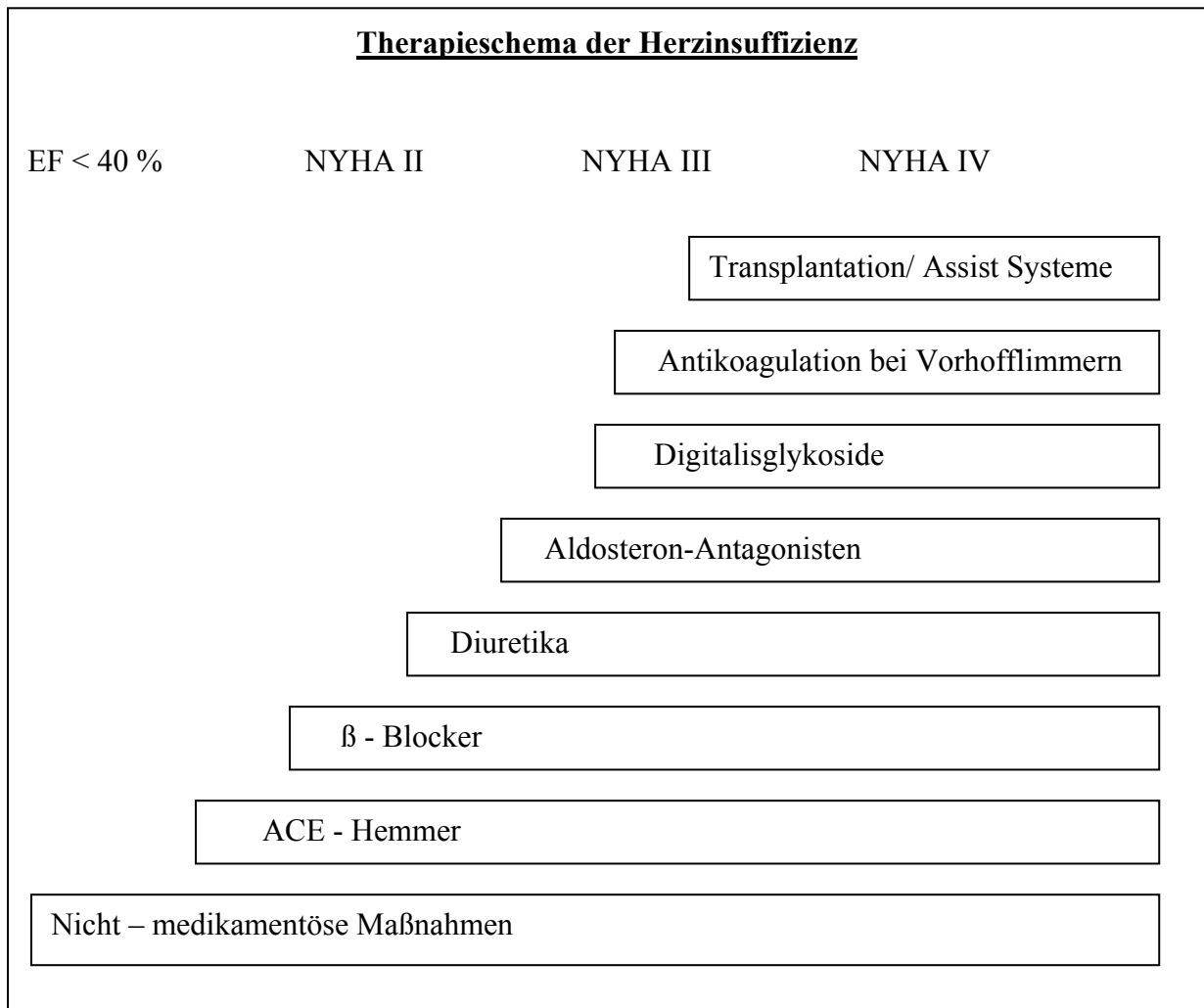


### Studien bei Herzinsuffizienz

<b>ACE – Hemmer</b>	CONSENSUS (1987), V-HeFT II (1991), SOLVD-T(1991) SOLDV-P(1992), SAVE (1992), AIRE (1993), TRACE (1995)
<b>AT1-Antagonisten</b>	ELITE, RESOLVD ( <b>Verbesserung der Prognose</b> )
<b>Beta-Blocker</b>	CIBIS II, MERTIT-HF, US-Carvedilol-Trial <b>(Lebensverlängerung, Verbesserung der Prognose)</b>
<b>Aldosteron- Antagonisten</b>	RALES (1999) ( <b>Senkung der Mortalität und Hospitalisationsrate</b> )
<b>Digitalisglykoside</b>	DIG-Studie ( <b>Verringerung der Hospitalisierungsrate</b> )

Tab. 3 Studien bei Herzinsuffizienz

Tabelle 4 zeigt schematisch das therapeutische Vorgehen bei Herzinsuffizienz.



Tab. 4 Schematische Darstellung der Herzinsuffizienztherapie

Über die pharmakologische Therapie hinaus bestehen operative Behandlungsmöglichkeiten wie die Herztransplantation, die Implantation linksventrikulärer Assist-Systeme und Verfahren zur Ventrikelreduktion. Die Herztransplantation ist dabei eine etablierte Behandlungsmethode, die bei sorgfältiger Indikationsstellung Überlebensrate, Belastungstoleranz und Lebensqualität der Patienten verbessert, aber durch den Mangel an Spenderorganen limitiert ist und deshalb nur für wenige Patienten in Frage kommt.

### ***1.2.1 Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator (ICD)***

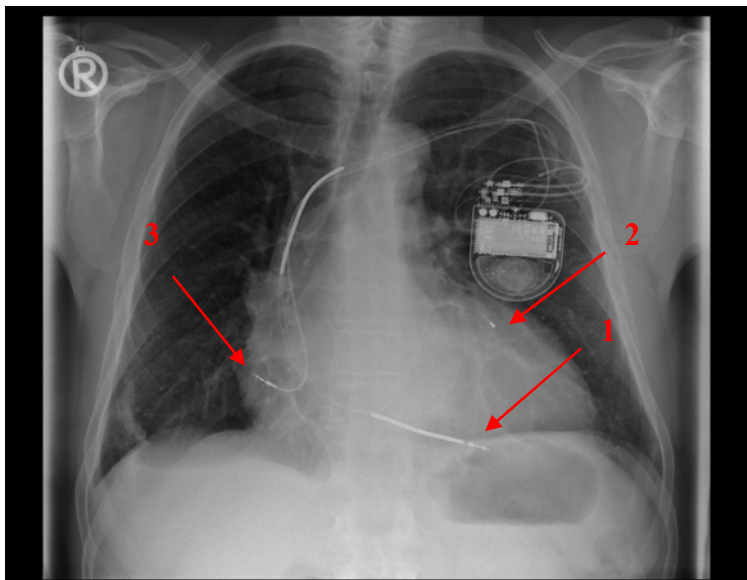
Neben der terminalen Herzinsuffizienz stellen ventrikuläre Tachyarrhythmien die häufigste Todesursache dar. Daten der MADIT II - Studie [33] zeigen, dass bei Patienten, die nach stattgehabtem Myokardinfarkt eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 30\%$  aufweisen, ein etwa 20-prozentiges Risiko, innerhalb der nächsten 2 Jahre am plötzlichen Herztod zu sterben, besteht. Die ICD-Therapie hat zu einer drastischen Mortalitätssenkung geführt. In der AVID-Studie [48] konnte gezeigt werden, dass der ICD zu einer mehr als 30-prozentigen Reduktion der Gesamtmortalität bei Patienten mit reduzierter Ventrikelfunktion und Zustand nach Reanimation bei Kammerflimmern oder schneller, hämodynamisch wirksamer ventrikulärer Tachykardie im Vergleich zu einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie mit Amiodaron führt. Die MADIT II-Studie ergab, dass auch Postinfarkt-Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (EF  $\leq 30\%$ ) ohne Hinweise für Rhythmusstörungen von einer ICD-Implantation profitieren; es wurde eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität um 31% im Vergleich zu einer optimalen medikamentösen Therapie erreicht. Die letzte große Studie, die Amiodaron gegen den ICD und gegen Placebo getestet hat, ist die SDC-HeFT-Studie. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit erheblich reduzierter linksventrikulärer Funktion (EF  $\leq 35\%$ ) bei ischämischer und nicht ischämischer Kardiomyopathie Amiodaron dem ICD signifikant unterlegen ist. Amiodaron erwies sich gegenüber Placebo als nicht vorteilhaft [7]. Auf der Grundlage dieser Studienergebnisse ist bei allen Herzinsuffizienzpatienten mit hohem Risiko für den plötzlichen Herztod eine ICD-Implantation zu erwägen.

### ***1.3 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)***

Eine erhebliche Zahl von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz weist Störungen der Erregungsausbreitung (atrioventrikuläre und/oder Schenkelblockierungen) auf. Bei nicht ischämischer Kardiomyopathie wird diese Zahl mit 29-41% angegeben [17]. Mehrere Untersuchungen [23, 19, 40] konnten zeigen, dass die Prognose der Betroffenen mit der Breite des QRS-Komplexes im EKG korreliert.

Mittels Doppler-Echokardiographie konnte belegt werden, dass eine Verbreiterung des QRS-Komplexes im Sinne einer intraventrikulären Leitungsverzögerung zu einer Abnahme der myokardialen Kontraktilität führen kann. Gleichzeitig kommt es zu einer Verlängerung der Kontraktions- und Relaxationszeit sowie zu einer Verstärkung einer vorbestehenden Mitralinsuffizienz. Insbesondere ein Linksschenkelblock führt zu einer Desynchronisation des linksventrikulären Kontraktionsablaufs mit konsekutiver Beeinträchtigung der Hämodynamik.

Cazeau et al entwickelten das Konzept, durch eine links – oder biventrikuläre Stimulation den nachteiligen Auswirkungen einer rechtsventrikulären Stimulation auf die Hämodynamik entgegenzuwirken [11]. In der Folgezeit wurden zahlreiche umfangreiche Studien (PATH-CHF-Studie, 1999 [6], MIRACLE-Studie, 2002 [1], MUSTIC-Studie, 2002 [31], CARE-HF, 2001, [15] und COMPANION, 2004 [10]) durchgeführt, die einen deutlichen Resynchronisationseffekt der biventrikulären Stimulation belegten. Entscheidend ist bei der biventrikulären Stimulation, einen geeigneten Ort der linksventrikulären Elektrodenlage zu finden, die in der Regel transvenös in eine epikardiale Vene vorgebracht oder -seltener - per Thorakotomie epimyokardial implantiert wird. Bewährt haben sich laterale/posterolaterale Elektrodenpositionen.



- |                                |
|--------------------------------|
| 1 rechtsventrikuläre Elektrode |
| 2 linksventrikuläre Elektrode  |
| 3 rechtsatriale Elektrode      |

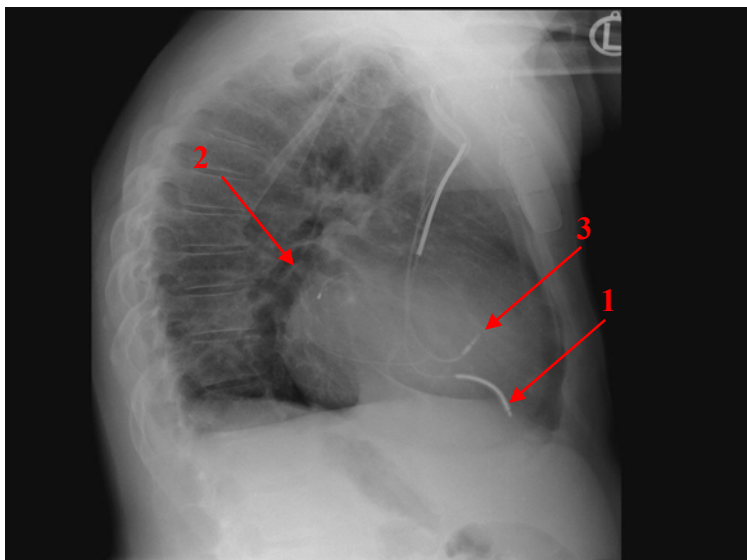


Abb. 1 Aggregat- und Elektrodenlage (Rö-Th. Pa und seitl.)

Durch eine links- bzw. biventrikuläre Stimulation kann der verspäteten Erregung des linken Ventrikels bei Linkschenkelblock entgegengewirkt werden. Im Oberflächen-EKG wird dies an einer deutlichen Abnahme der QRS-Breite sichtbar (Abbildung 2,3)



Abb. 2 EKG vor SM-Implantation (P 0,1 sec, PQ 0,18 sec, QRS 0,18 sec, LSB)



Abb.3 EKG desselben Patienten mit biventrikulärer Stimulation (P 0,1 sec, PQ 0,18sec, QRS 0,12sec, VAT-Modus)

Der günstige Effekt dieser Stimulationsform kommt durch eine Optimierung des linksventrikulären Kontraktionsablaufs zu Stande.

Bisher sind überwiegend Daten zu den akuten hämodynamischen Veränderungen publiziert, die übereinstimmend eine Verbesserung der atrioventrikulären, inter- und intraventrikulären Synchronität sowie eine Reduktion der mitralen Regurgitation zeigen. Auch hinsichtlich klinischer Endpunkte fanden sich signifikante Verbesserungen der Klinik gemessen am NYHA-Stadium, der Gehstrecke im 6-Minuten Gehtest, der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie, verbunden mit einer deutlichen Senkung der Hospitalisations- und der Mortalitätsrate [7, 15]. Da Patienten identifiziert werden konnten, die in besonderem Maße von dieser Therapie profitieren, wurden auf nationaler und internationaler Ebene Leitlinien für die Indikation zu biventrikulärer Schrittmacher-Implantation formuliert.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie hat im Jahr 2005 Leitlinien zur Herschrittmachertherapie [28], die auch Indikationskriterien für die kardiale Resynchronisationstherapie beinhalten, veröffentlicht:

**Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz trotz optimaler medikamentöser Therapie mit einer Ejektionfraktion  $\leq 35\%$ , einer linksventrikulären Dilatation  $\geq 55$  mm enddiastolisch und einer intraventrikulären Leitungsverzögerung.**

#### **Indikation (Klasse I)**

NYHA-Stadium III-IV, Linksschenkelblock (LSB) mit einer QRS-Breite  $> 150$  msec und Sinusrhythmus [A]

#### **Indikation (Klasse II a)**

NYHA-Stadium III-IV, LSB mit einer QRS-Breite von 120-150 msec und Sinusrhythmus [A]

NYHA-Stadium III-IV, LSB mit einer QRS-Breite  $> 150$  msec und Vorhofflimmern [C]

#### **Indikation (Klasse II b)**

NYHA-Stadium III-IV und einer QRS-Breite  $> 120$  msec ohne LSB [B]

NYHA-Stadium III-IV und konventionelle Schrittmacherindikation mit erforderlicher rechtsventrikulärer Stimulation [C]

NYHA-Stadium II, LSB mit einer QRS-Breite  $> 150$  msec und Sinusrhythmus [B]

## **Empfehlungsgrad Definition**

- I. Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
- II. Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.
  - II a. Evidenzen / Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme.
  - II b. Nutzen / Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen / Meinungen belegt.

## **Evidenzniveau Definition:**

- A. Die Empfehlung wird mindestens durch zwei randomisierte Studien gestützt.
- B. Die Empfehlung wird durch eine randomisierte Studie und/oder eine Metaanalyse nicht randomisierter Studien gestützt.
- C. Konsensus-Meinung von Experten, basierend auf Studien und klinischer Erfahrung

Die CRT kann mittlerweile als etabliertes Therapieverfahren für Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz gelten. Allerdings sprechen etwa 20 – 25% der Patienten auf diese Behandlung nur in geringem Maße oder überhaupt nicht an: sogenannte non responder.

Die Kombination eines resynchronisierenden Schrittmachers mit einer ICD-Funktion ist bei den Patienten zu erwägen. Da ein Überlebensvorteil im Sinne einer Primärprävention durch den ICD bei Patienten mit Herzinsuffizienz bisher nicht belegt werden konnte, bleibt die Indikation für das Kombinationssystem zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf die Patienten beschränkt, bei denen leitliniengemäß eine ICD- wie auch eine CRT-Indikation besteht.

## ***1.4 Inflammationsprozesse bei Herzinsuffizienz***

Neben Veränderungen auf myokardialer Ebene ist die Herzinsuffizienz durch neurohumorale Veränderungen, insbesondere durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems charakterisiert. Diese neurohumorale Aktivität trägt unter anderem zum Fortschreiten der Erkrankung bei und ist daher nicht nur für die klinische Symptomatik relevant.

Auch wurden in den zurückliegenden Jahren inflammatorische Marker identifiziert, die bei Herzinsuffizienzpatienten eine bedeutsame Rolle spielen.

### ***1.4.1 Zytokine***

Zytokine sind biologisch aktive Moleküle, die über spezifische Rezeptoren verschiedene Prozesse wie die Genexpression stimulieren und als Signalsubstanzen eine große Rolle in der Immunmodulation spielen. Es handelt sich um Proteine mit einem Molekulargewicht von 6-70 kD, die ihre Wirkung über spezifische Rezeptoren der Zellmembran, aber auch intrazellulär vermitteln. Eine große Zahl unterschiedlicher Zytokine ist mittlerweile bekannt, die in pro- und antiinflammatorische Formen unterteilt werden.

Die inflammatorischen Mediatoren werden in jeder kernhaltigen Zelle - also auch in Kardiomyozyten - des menschlichen Organismus gebildet. Beim Vorliegen einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz sind die Zytokin-Konzentrationen im Gewebe und im Plasma erhöht.

Art und Quantität der Zytokinproduktion hängt von der Zellart, der Differenzierungsphase und dem Aktivierungszustand der Zelle ab.

Zu den wichtigsten Zytokinen zählen Interleukine (IL 1 - 18), Interferone (IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), Kolonie-stimulierende Faktoren (CSF: Makrophagen- und Granulozyten-stimulierende Faktoren), Tumornekrosefaktor (TNF- $\alpha$ ), Chemokine und Wachstumsfaktoren.

Zytokine beeinflussen u.a. die Zellteilung, Zelldifferenzierung, die Veränderung von Endothelzellen im Entzündungsgebiet, die Blutgerinnung, die Aktivierung von Stoffwechselprozessen in Muskel- und Fettzellen und die Bindegewebshomöostase.

Gewebsschädigungen unterschiedlichster Genese führen zur Freisetzung chemotaktischer Zytokine und können die Zellzusammensetzung eines Gewebes durch Anlockung von Immunzellen verändern.



### ***1.4.2 Zytokine bei Herzinsuffizienz***

In frühen Erkrankungsstadien spielen entzündliche Komponenten möglicherweise eher eine protektive und kompensierende Rolle (insbesondere bei ischämischer Herzinsuffizienz), während im späteren Verlauf eine progrediente Verschlechterung provoziert wird [19].

Erstmalig wurde die Beobachtung einer erhöhten TNF-Konzentration bei herzinsuffizienten Patienten im Vergleich zu Gesunden 1990 beschrieben [29].

Auch wurde gezeigt, dass die Spiegel zirkulierender Zytokine (insbesondere IL-6 und TNF- $\alpha$ ) mit Verschlechterung der Herzinsuffizienz zunehmen [49].

Bisher publizierte Daten zu diesem Thema zeigen übereinstimmend eine eindeutige Verbindung zwischen verschiedenen Inflammationsmarkern und chronisch-progredienter myokardialer Funktionseinschränkung.

Fuchs und Drexler fassen in einem Übersichtsartikel [19] zusammen, dass es „charakteristischerweise bei der Herzinsuffizienz zu lokalen und systemischen Adaptationsmechanismen kommt, ... die zunächst die verminderte kardiale Funktion kompensieren und eine ausreichende Organperfusion aufrechterhalten. Langfristig führen die aus den Anpassungsmechanismen folgenden funktionellen und strukturellen Veränderungen an Herz und Kreislauf allerdings zur progressiven Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz.“

Im Myokard werden Entzündungszellen sowie deren Mediatoren (diese zusätzlich auch in der Zirkulation) gefunden [19]. Damit könnten entzündliche Komponenten eine Erklärung für die funktionellen und strukturellen Veränderungen liefern, die im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz zu zunehmender Einschränkung der kardialen Funktion führen und den Verlauf bestimmen.

Seit langem ist bekannt [24], dass auch im Myokard Gesunder physiologischerweise Zellen des Immunsystems wie z. B. Leukozyten vorzufinden sind. Bei der dilatativen Kardiomyopathie ist ein entzündungsphänotypisches Muster mit mononukleären Zellen nachweisbar, die sowohl eine quantitative Vermehrung der Entzündungszellen als auch qualitative Veränderungen von deren Aktivierungsstatus zeigen. Eine erhöhte Mastzellendichte im Herzen konnte bei dilatativer und bei ischämischer Kardiomyopathie nachgewiesen werden [19] und muss demzufolge nicht als Folge einer Myokarditis, sondern als Phänomen der chronischen Herzinsuffizienz per se interpretiert werden. Von Mastzellen freigesetzte Entzündungsmediatoren waren ebenfalls erhöht. Sie wurden auch vermehrt exprimiert gefunden in Zellen gesunder Herzen [36]. In Tierversuchen [34] verhinderte die Gabe von

Mastzellstabilisatoren das Fortschreiten einer kompensierenden Hypertrophie zu einer Herzinsuffizienz.

J.S Forrester et al [18] konnten nachweisen, dass Entzündungsvorgänge bzw. Inflammation an der Pathogenese der Arteriosklerose und an der Plaque-Ruptur beteiligt sind und dass die Persistenz der Entzündung eine zentrale Rolle für das Fortschreiten von Erkrankungen wie der chronischen Herzinsuffizienz, des Typ-II-Diabetes mellitus und des M. Alzheimer spielt. Die Autoren berichten über eine Korrelation myokardialer und systemischer Zytokin-Spiegel mit der kardialen Funktion sowie mit der Prognose der Herzinsuffizienz.

Die Orte der Zytokinproduktion sowie ihre Rolle und Bedeutung im Gesamtbild der Herzinsuffizienz sind allerdings noch nicht eindeutig geklärt. Die Volumenbelastung mit konsekutiver Erhöhung der kardialen Wandspannung wird als eine Ursache für die kardiale Zytokinproduktion gesehen [19]. Eine weitere Hypothese ist eine Immunaktivierung über das gastrointestinale Ödem. Die Gewebehypoperfusion und -hypoxie werden für die periphere extramyokardiale Produktion verantwortlich gemacht [27].

Zytokine besitzen als wichtige Mediatoren des Immunsystems bei verschiedenen kardialen Erkrankungen, nicht nur bei Myokarditis, eine pathophysiologische Bedeutung. Bei der chronischen Herzinsuffizienz könnten sie dabei nicht nur Folge der Herzinsuffizienz sein, sondern auch eine ursächliche Rolle spielen.

So sind zahlreiche Aspekte der kardialen Pumpeinschränkung durch die bekannten biologischen Effekte von Zytokinen erklärbar: negative Inotropie [42] und linksventrikuläre Dysfunktion, endotheliale Dysfunktion, Lungenödem, reduzierte Muskeldurchblutung, Anorexie, Kachexie, Apoptose von Kardiomyozyten. Für Interleukin-1 wurde eine direkte konzentrationsabhängige myokardiale Kontraktilitätsverschlechterung und Auslösung von Rhythmusstörungen beschrieben [5]. Ebenfalls konnte für TNF- $\alpha$  u.a. eine suppressive Wirkung auf die Kontraktilität und eine  $\beta$ -Rezeptoren-Desensibilisierung gezeigt werden.

Sato et al [42] wiesen eine Erhöhung der Zytokine bei herzinsuffizienten Patienten im Stadium der Dekompensation nach, mit Rekompensation fielen die Serumspiegel der Zytokine (IL-4, IL-6) und des C-reaktiven Proteins.

Kubota et al erwähnen in ihrer Arbeit, dass das menschliche Herz im Endstadium der Herzinsuffizienz Bildungsort proinflammatorischer Zytokine ist und dass diese lokale Produktion ein Mechanismus sein kann, der zur Entwicklung des terminalen Herzversagens beiträgt [41]. In dieser Arbeit wurde eine enge Korrelation zwischen den TNF- $\alpha$ -Spiegeln in Myokard und Serum festgestellt. Dagegen lagen die TNF- $\alpha$ - und IL-6-Spiegel in einer Patienten-Gruppe mit neu aufgetretener bzw. neu diagnostizierter Herzinsuffizienz im

Normbereich. Die Autoren schließen daraus, dass die Induktion proinflammatorischer Zytokine im Myokard nicht initiale Ursache der Kardiomyopathie, sondern ein Mediator des Fortschreitens der Erkrankung ist.

Inzwischen ist es etablierte Meinung, dass die Spiegel der Inflammationsmarker (speziell TNF- $\alpha$  und Interleukin-6) sowohl mit der Schwere der Krankheitssymptomatik als auch mit dem klinischen Verlauf korrelieren. Daten von Garza et al. zeigen eine lineare Korrelation zwischen dem TNF-Spiegel und dem klinischen Schweregrad (NYHA-Klasse) sowie der Prognose der Erkrankung [20].

Subanalysedaten der „VEST-Studie“ zur chronischen Herzinsuffizienz, bei der 1200 Patienten mit klinischem NYHA-Stadium III und IV und EF-Einschränkung auf ca. 20% eingeschlossen wurden, zeigten eine enge Korrelation zwischen TNF- $\alpha$  und IL-6 einerseits sowie Lebensalter und Geschlecht andererseits mit besonders hohen Zytokin-Spiegeln bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr (Deswal et al, [16]). Daneben wurde ein stärkerer Anstieg von TNF- $\alpha$  und Interleukin-6 bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie im Vergleich zu DCM gesehen. Schließlich zeigte sich, dass in der Patienten-Gruppe, die im Nachbeobachtungszeitraum verstarben, höhere Spiegel der Inflammationsmarker bestanden hatten. Dabei existierten signifikante Unterschiede im Überleben in Abhängigkeit von steigenden IL-6-Spiegeln. Die Zytokine wurden als unabhängige Prädiktoren der Sterblichkeit, der NYHA-Klasse und der Ejektionsfraktion gesehen [8].

In anderen Arbeiten wurden erhöhte Zytokinspiegel bei Patienten mit subklinischer bzw. wenig symptomatischer Herzinsuffizienz gemessen, aber auch hier wurde eine eindeutige Korrelation zwischen TNF- $\alpha$  und der Überlebensrate festgestellt, sodass TNF- $\alpha$  als stärkster Prädiktor für das Überleben genannt wurde [21,49].

Im Rahmen der Health ABC-Studie ( Cesari et al, [12]) wurde eine Teilanalyse bezüglich der Bedeutung der Inflammationsmarker TNF- $\alpha$  und IL-6 geprüft, es fand sich ebenfalls ein höherer Spiegel der Zytokine bei Patienten mit Herzinsuffizienz allerdings ohne Unterschiede bei Patienten mit manifester und subklinischer Herzinsuffizienz. Eine Abhängigkeit der Zytokinspiegel vom Geschlecht der Patienten wurde in dieser Studie nicht gezeigt.

### ***1.4.3 C-reaktives Protein***

Für das C-reaktive Protein (CRP) wurde gezeigt, dass es ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung ist. Neuerdings wurde die Bedeutung des CRP für Genese und Verlauf der Herzinsuffizienz untersucht. So berichten Alonso-Martinez et al über deutlich erhöhte CRP-Werte bei herzinsuffizienten Patienten im Vergleich zu Kontroll-Probanden. Das Ausmaß der CRP-Erhöhung korrelierte dabei mit dem Grad der Herzinsuffizienz [3]. Die Korrelation zum Erkrankungsstadium der Herzinsuffizienz ist jedoch geringer im Vergleich zu TNF- $\alpha$  und IL-6 [12,13]. Ob das CRP als allgemeiner Marker für akute Entzündungen auch eine spezifische Rolle bei der Entwicklung von Herzerkrankungen spielen könnte oder den Krankheitsprozess moduliert, ist unklar [5]. Da auch bei Gesunden eine leichte CRP-Erhöhung vorkommen kann, ist die Abgrenzbarkeit von erhöhten CRP-Werten infolge einer Herzinsuffizienz erschwert. Deshalb ist u.U. die Bestimmung des high-sensitive-CRP von Vorteil.

Eine Arbeit von Yin et al [52] zeigte eine Korrelation zwischen high-sensitive-CRP und klinischem Schweregrad bzw. dem NYHA-Stadium der Herzinsuffizienz sowie dem Ausmaß der linksventrikulären Ejektionfraktionsminderung.

Somit scheint das CRP / high-sensitive CRP als systemischer Entzündungsmarker auch eine wichtige Rolle als unabhängiger Prädiktor bei der Entwicklung und Prognose der Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese zu spielen.

### ***1.4.4. Antiinflammatorische Therapie***

Es wurde bereits untersucht, ob aus den verschiedenen Aspekten der Entzündung im Rahmen der Herzinsuffizienz therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden können. So könnte die Inflammation durch Hemmung der Zytokinsynthese, Bindung der bereits zirkulierenden Zytokine oder durch immunmodulierende Therapie verhindert werden. Es wurden Pentoxifyllin und Thalidomid eingesetzt, die die Synthese von Entzündungsmediatoren über eine Transkriptionsaktivitätshemmung vermindern. Die mit diesen Substanzen behandelten Patienten verbesserten sich sowohl in ihrer subjektiven Beschwerdesymptomatik als auch hinsichtlich ihrer linksventrikulären Funktion. Die TNF- $\alpha$ -Spiegel sanken unter dieser Therapie signifikant [2].

Infliximab und Etanercept, bekannte TNF- $\alpha$ -Antagonisten (ersterer bereits etabliert zur Therapie bei Colitis ulcerosa und rheumatoider Arthritis) wurden bereits in Studien zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt.

Es handelt sich dabei um tierexperimentelle, kleinere klinische Pilotstudien und um Multicenterstudien: RECOVER in Europa, RENAISSANCE in Amerika [4]. In diesen Studien wurde Etanercept bei herzinsuffizienten Patienten eingesetzt und im Hinblick auf Morbidität und Mortalität geprüft. Beide Studien wurden bei fehlendem positivem Effekt auf die klinischen Endpunkte vorzeitig abgebrochen [4]. Lediglich in einer Untersuchung von Garza et al fanden sich günstige Effekte durch den Einsatz von Etanercept bei herzinsuffizienten Patienten in einer kleinen Patientengruppe. [20]

Die Ergebnisse der ATTACH-Studie mit Infliximab bei herzinsuffizienten Patienten sind ebenfalls negativ ausgefallen, diese Studie wurde wegen eines erhöhten Mortalitätsrisiko gegenüber Plazebo abgebrochen [4].

Trotz bisher uneinheitlicher Ergebnisse erster Studien mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten, erscheint das Konzept einer immunmodulierenden Therapie des chronischen myokardialen Pumpversagens dennoch prinzipiell sinnvoll, allerdings bleiben Ergebnisse größerer Studien abzuwarten.

Der bisher fehlende Wirksamkeitsnachweis einer antiinflammatorischen Therapie kann noch nicht abschließend als endgültiger Beleg gegen die geschilderte pathophysiologisch bedeutsame Rolle der Inflammationssubstanzen für Entstehung und Fortschreiten der Herzinsuffizienz angesehen werden.

## ***2. Ziele der Arbeit***

***Die vorliegende Untersuchung soll folgende Fragen klären:***

- Finden sich bei Patienten mit nachgewiesener erheblicher Einschränkung der linksventrikulären Funktion erhöhte Inflammationsmarker?
- Bestehen diesbezüglich Unterschiede hinsichtlich der Genese der Herzinsuffizienz?
- Finden sich Unterschiede hinsichtlich des klinischen Schweregrades der Herzinsuffizienz?
- Korreliert der zu erwartende bessere klinische Verlauf der CRT-Patienten (in einem Halbjahreszeitraum) mit Veränderungen der Inflammationsparameter?

## ***3. Patienten und Methodik***

### ***3.1. Patienten***

In die Untersuchung wurden insgesamt 58 Patienten mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion  $\leq 35\%$ ) auf dem Boden einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie einbezogen. Die Patienten rekrutierten sich aus denjenigen, die entweder einen biventrikulären Schrittmacher / biventrikulären ICD mit dem Ziel der kardialen Resynchronisation (entsprechend o.a. Kriterien) erhielten (n = 31) oder zur Prophylaxe des plötzlichen Herztodes bei erheblich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion mit einem ICD versorgt wurden (Kontrollgruppe, n = 27).

Im Rahmen des stationären Aufenthalts zur Implantation des Schrittmachers oder ICD wurde neben einer Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung sowie der nicht-invasiven und invasiven Diagnostik auch die Einschränkung der Lebensqualität anhand eines validierten Fragebogens („Leben mit Herzinsuffizienz“, QoL, [39], Abbildung. 4) erfragt.

## Leben mit Herzinsuffizienz

Diese Fragen sollen darüber Aufschluss geben, wie Ihre Herzinsuffizienz Sie im vergangenen Monat an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert hat. Die unten aufgelisteten Punkte beschreiben verschiedene Arten von Beeinträchtigungen. Wenn Sie sicher sind, dass ein Punkt nicht auf Sie zutrifft oder in keinem Zusammenhang mit Ihrer Herzinsuffizienz steht, kreuzen Sie „0“ („Nein“) an und beantworten Sie dann die nächste Frage. Wenn ein Punkt Sie betrifft, kreuzen Sie die Zahl an, die widerspiegelt, wie stark Sie an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert wurden.

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

		Nein	Sehr wenig				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 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 der 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 im 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

Copyright University of Minnesota 1986.

Datum, Unterschrift Patient:

Die Auswertung des Fragebogens beinhaltet die Addition aller zu den Fragen gegebenen und jeweils mit Punkten versehenen Antworten, der errechnete „Score“ kann somit 0 – 105 betragen.

Des Weiteren erfolgten die dezidiert beschriebenen Laboranalysen. Zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion wurden eigene oder ggf. auch externe echokardiographische Befunde herangezogen. Wesentliches Kriterium für die Indikationsstellung zur CRT stellte darüber hinaus die QRS-Breite im Oberflächen-EKG dar.

Ca. sechs Monate ( $175 \pm 40$  Tage) nach Implantation des Gerätes wurden im Rahmen einer routinemäßigen Schrittmacher- bzw. ICD-Kontrolle die Patienten hinsichtlich der klinischen Entwicklung der Herzinsuffizienz befragt und untersucht sowie erneut um eine Einschätzung ihrer Lebensqualität (QoL) gebeten; es erfolgten erneute laborchemische Analysen und eine Echokardiographie.

Allen Patienten, die in die Untersuchung eingeschlossen wurden, wurde im Rahmen eines Aufklärungsgespräches Ziele und Ablauf der Studie erläutert. Ihre Einwilligung zur Teilnahme wurde auch in schriftlicher Form festgehalten.

Die Patientencharakteristika, einschl. etwaiger Begleiterkrankungen, insbesondere auch stattgehabter Voroperationen am Herzen sowie eine Übersicht der medikamentösen Therapie zeigt Tabelle 5.



	<b>CRT – Patienten</b>	<b>Kontroll - Gruppe</b>
<b>n</b>	31	27
<b>Geschlecht:</b>		
- Männer	23	25
- Frauen	8	2
<b>Alter:</b>		
- Gesamt	69,7 ± 17,0	64,6 ± 18,5
- Männer	68,1 ± 15,5	64,0 ± 18,5
- Frauen	74,3 ± 6,5	72,5 ± 0,5
<b>Ätiologie:</b>		
- KHK	16	20
- DCM	15	7
<b>NYHA – Stadium:</b>		
II	2	13
III	28	14
IV	1	0
<b>EF:</b>	22,5 ± 4,6	25,3 ± 7,3
<b>Begleiterkrankung:</b>		
- Diabetes mellitus	7 (22%)	7 (25%)
- Niereninsuffizienz (Krea 1,5 – 3 mg/dl)	11 (35%)	6 (22%)
<b>Zustand nach einer Herz – OP: (ACVB oder Vitium – Korrektur)</b>		
- bis zu 3 Monate vorher	3 (9,7%)	0 (0%)
- vor mehr als 3 Monaten	11 (35,5%)	12 (44,4%)
<b>Medikamentöse Therapie:</b>		
- ACE – Hemmer/ AT1 - Antagonist	30 (96,7%)	26 (96,2%)
- β Blocker	28 (90,3%)	26 (96,2%)
- Diuretikum	30 (96,7%)	21 (77,7%)
- Spironolacton	22 (70,9%)	13 (48,1%)
- Digitalis	14 (45,2%)	2 (7,4%)

Tab.5 Übersicht über die eingeschlossenen Patienten

### ***3.2 Einschlusskriterien***

Die Patienten mussten darüber hinaus zum Einschluss in die Studie folgende Kriterien erfüllen:

- keine Zeichen einer akuten kardialen Ischämie bzw. eines Infarktes
- keine Zeichen einer akuten bakteriellen oder viralen Infektion, keine antibiotische Therapie in den letzten 3 Wochen vor der Implantation
- keine medikamentöse immunsuppressive Therapie aufgrund etwaiger Begleiterkrankungen
- keine schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin über 3mg/dl)

### ***3.3 Klinische Untersuchung, Evaluation der Lebensqualität***

Neben der Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung wurde jeder Patient, der die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte und an der Untersuchung teilzunehmen bereit war, gebeten, den Fragebogen „Living with heart failure questionnaire“ [39]. (Abb. 4) zu beantworten.

### ***3.4 EKG***

Die präoperativen EKG-Registrierungen sowie auch die EKG - Ableitungen im Verlauf der Nachuntersuchungen erfolgten mit dem Gerät Schwarzer CU12 der Firma Madaus Schwarzer Medizintechnik (München, Deutschland).

### ***3.5 Bestimmung der LV-Funktion***

Die linksventrikuläre Ejektionfraktion (als eines der wesentlichen Einschlusskriterien) wurde präoperativ i.d.R. echokardiographisch (APLIO Toshiba (Tokio, Japan)), ausnahmsweise aber auch invasiv im Rahmen einer Linksherzkatheteruntersuchung und selektiven Koronarangiographie bestimmt. Die postoperativen Untersuchungen erfolgten ausschließlich echokardiographisch. Dabei lag zur EF-Messung die Simpson / Scheibchensummationsmethode [53] zu Grunde.

### **3.6 Laboranalysen**

Blutentnahmen erfolgten stets peripher-venös i.d.R. 1 - 2 Tage vor Implantation des SM/ICD im Rahmen der übrigen routinemäßigen präoperativen Laboranalysen sowie erneut anlässlich der o.a. Aggregatkontrollen.

#### ***Untersuchte labor-chemische Parameter:***

- Interleukine 6 und 8
- hochsensitives CRP
- Tumornekrosefaktor- $\alpha$

Zusätzlich wurde BNP (brain natriuretic peptide) als Herzinsuffizienz-Marker bestimmt.

Die Bearbeitung der Blutproben für BNP-Bestimmung erfolgte am gleichen Tag im Labor der Schüchtermann Klinik, die Blutproben zur Analyse von TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 und hochsensitivem CRP wurden zunächst asserviert, auf 70° eingefroren und später im Labor der Universität Witten-Herdecke bearbeitet.

#### **3.6.1 BNP**

Die Bestimmung von BNP erfolgt anhand eines Mikropartikel-Enzymimmunoassays (MEIA) der Fa. Abbot AXSYM (Dundee, UK und Abbott Park, IL, USA). Die Blutproben werden mit den Mikropartikeln, die mit monoklonalen anti-BNP -Antikörpern beschichtet sind, gemischt. In den Proben enthaltenes humanes BNP- Antigen bindet an die beschichteten Mikropartikel und bildet so Mikropartikel Antikörper-Antigen-Komplexe. Das Konjugat aus anti-BNP-monoklonal und alkalischer Phosphatase wird auf die Matrix-Zelle pipettiert und bindet an den Antikörper-Antigen-Komplex. Die Matrix-Zelle wird gewaschen, um ungebundenes Konjugat zu entfernen.

Das Substrat 4-Methylumbelliferyl-Phosphat wird auf die Matrix-Zelle gegeben. Das mit alkalischer Phosphatase markierte Konjugat katalysiert die Abspaltung einer Phosphatgruppe aus dem Substrat und führt zu dem fluoreszierendem Produkt 4-Methylumbelliferon. Dieses fluoreszierende Produkt wird mit dem optischen Messsystem für MEIA gemessen.

### **3.6.2 Hochsensitives CRP (hs-CRP)**

Die Analyse des hochsensitiven CRP erfolgte in der Gesellschaft für Immunchemie und Immunbiologie MBH, Hamburg. Sie basiert auf einem ELISA (Enzym-Linked-Immuno-Sorbent-Assay) Verfahren, bei dem das CRP aus den Proben an polyklonale, auf Mikrotiterplatten fixierte Antikörper (Kaninchen anti human CRP) gebunden wird. Während eines Waschschrilles werden ungebundene Komponenten entfernt und gebundenes CRP mit Hilfe eines Antikörper-Peroxidase/Tetramethylbenzidin-System detektiert. Nach Zugabe einer Stopplösung kommt es zu einem Farbwechsel. Die Farbenentwicklung ist dabei zur nachgewiesenen Analytmenge (Probe) proportional. Nach Erstellung einer Standardkurve wird die Konzentration ermittelt.

### **3.6.3 Tumornekrosefaktor (TNF- $\alpha$ )**

Die Analyse des TNF- $\alpha$  basiert auf einem ELISA-Verfahren (BioSource International Inc., Camarillo, CA, USA). Dabei wird ein für TNF- $\alpha$  spezifischer monoklonaler AK an vorbereitete Mikrotiterstreifen gebunden. Unterschiedliche Proben, die Standard-Lösungen, Kontrollen und zu untersuchende Proben enthalten, werden in die Schächte der Mikrotiterstreifen pipettiert. Während einer ersten Inkubationsphase bindet TNF- $\alpha$  -Ag an die Ak der Proben. Nach einem Waschvorgang wird ein biotinylierter monoklonaler AK (für TNF- $\alpha$  spezifisch) hinzugefügt. Im Rahmen einer zweiten Inkubationsphase bindet dieser AK an das während der ersten Inkubationsphase immobilisierte TNF- $\alpha$ . Nach Entfernung überschüssigen Materials wird ein zweiter AK (das Enzym Streptavidin-Peroxidase) zugegeben. Dieses bindet an den biotinylierten AK und komplettiert so ein sogenanntes „sandwich“. Nach einem weiteren Inkubations- und Waschvorgang wird eine Substrat-Lösung ergänzt, die in Verbindung mit dem gebundenen Enzym Farbe produziert. Die Intensität des farbigen Produkts ist direkt proportional zur TNF- $\alpha$ - Konzentration in der Untersuchungsprobe.

#### **3.6.4 Interleukin - 6, Interleukin - 8 (IL-6, IL-8)**

Die Analyse der Interleukine basiert ebenfalls auf einem ELISA-Verfahren (BioSource International Inc., Camarillo, CA, USA). Dabei wird ein für IL-6 bzw. IL-8 spezifischer monoklonaler Ak an vorbereitete Mikrotiterstreifen gebunden. Unterschiedliche Proben, die Standard-Lösungen, Kontrollen und zu untersuchende Proben enthalten, werden in die Schächte der Mikrotiterstreifen pipettiert. Anschließend wird ein zweiter biotinylierter monoklonaler Ak zugegeben. Während einer ersten Inkubationsphase bindet IL-6/IL-8 – Ag simultan an den immobilisierten Ak einerseits sowie an die Lösungsphase des biotinylierten Ak andererseits. Nach Entfernung überschüssigen Materials wird ein zweiter Ak (das Enzym Streptavidin-Peroxidase) zugegeben. Dieses bindet an den biotinylierten Ak und komplettiert so ein sogenanntes „sandwich“. Nach einem weiteren Inkubations- und Waschvorgang wird eine Substrat-Lösung ergänzt, die in Verbindung mit dem gebundenen Enzym Farbe produziert. Die Intensität des farbigen Produkts ist direkt proportional zur IL-6/IL-8 – Konzentration in der Untersuchungsprobe.

### 3.7 Implantierte Geräte

Implantiert wurden Geräte (biventrikuläre ICD, biventrikuläre Schrittmacher und konventionelle ICD) der Firmen Medtronic (Minneapolis, USA) und St.Jude Medical (Sylmar, USA). Tabelle 6 zeigt die detaillierte Aufstellung.

	<b>Hersteller – Firma/ Typ der Geräte</b>	<b>Zahl der implantierten Geräte</b>
<b>Biventrikuläre Schrittmacher u. ICD</b>	<b><u>Medtronic</u></b> (Minneapolis, USA)	
	- INSYNC III MARQUIS	17
	- INSYNC MAXIMO	1
	<b><u>St. Jude Medical</u></b> (Sylmar, USA)	
	- EPIC HF Modell V-339	9
	- ATLAS HF Modell V-341	2
	- Frontier II	2
<b>Konventionelle ICD</b>	<b><u>Medtronic</u></b> (Minneapolis, USA)	
	- MARQUIS VR	5
	- GEM VR 7227 CX	1
	<b><u>St. Jude Medical</u></b> (Sylmar, USA)	
	- ATLAS HF Modell V-199	7
	<b><u>Biotronic</u></b> (Berlin)	
	- Lexos VR	12
- Lexos DR – T	1	
- Cardiac Airbag – T	1	

Tab.6 Übersicht über die implantierten Geräte

### 3.8 Statistische Analysen

Zur Diskription der metrischen Variablen wurden folgende Größen verwendet

(Bezeichnung in den Tabellen):

- Anzahl (n)
- Mittelwert (Mittel)
- Standardabweichung (SD)
- Extrema (Min und Max)
- Quartile (25 und 75 Perzentil)
- Median

Für die Irrtumswahrscheinlichkeit **p** wurden folgende Signifikanzstufen festgelegt:

- $p \leq 0,05$ : schwach signifikant
- $p \leq 0,01$ : signifikant
- $p \leq 0,001$ : hochsignifikant

Zum Vergleich metrischer Variablen in zwei unabhängigen Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Dieser Test ist ein nicht parametrischer Test, der die Mediane zweier unabhängiger Stichproben miteinander vergleicht. Dieser Test hat gegenüber z.B. dem t-Test den Vorteil, dass er keiner bestimmten Verteilung der Daten bedarf (der t-Test braucht eine Normalverteilung), und außerdem gegenüber Ausreißern robust ist. Die Daten in dieser Arbeit enthalten relativ viele Ausreißer, dies ist u.a. daran erkennbar, dass sich die Mittelwerte zum Teil deutlich von den Medianen unterscheiden. Aus diesem Grunde wurde für die Analyse der in dieser Arbeit untersuchten Parameter ein nicht parametrisches Verfahren gewählt. Ein anderer nicht-parametrischer Test, der Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon, wurde für den Vergleich der Laborparameter verwendet. Die Teststatistik basiert auf den Rängen der positiven Differenzen.

Für die Analyse der Kontingenztafeln (NYHA-Schrittmachertyp) ist der Standardtest der Chi-Quadrat-Test. Dieser ist ein asymptotischer Test, der nach einer Daumenregel erst dann angewendet werden sollte, wenn die erwartete Häufigkeit der einzelnen Zellen der Kontingenztafel größer als 5 ist. Die Zahlen in dieser Arbeit sind zum Teil geringer, so dass sich als Alternative der exakte Test von Fisher anbietet, der nicht asymptotisch, sondern eben „exakt“ ist, dessen Berechnung jedoch aufwändiger ist. In dieser Arbeit ist er das Verfahren der Wahl.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Klinischer Verlauf, Lebensqualität**

Von den 58 in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten wurden 51 nach ca. 6 Monaten ( $175 \pm 40$  Tage) erneut untersucht. 2 Patienten waren verstorben, wobei einmal eine terminale Herzinsuffizienz sowie in einem weiteren Fall mutmaßlich eine Lungenembolie die Todesursachen waren. 5 Patienten erschienen zum verabredeten Zeitpunkt zur Nachuntersuchung nicht.

Die Einschätzung des klinischen Verlaufs basierte auf den anamnestischen Angaben der Patienten, einer körperlichen Untersuchung und der Auswertung des Fragebogens „Leben mit Herzinsuffizienz“ („QoL-Score, [39]). Der Vergleich der Angaben vor/nach Therapie zeigte für das Gesamtkollektiv eine signifikante Verbesserung (Score  $28,3 \pm 12,8$  versus  $17,7 \pm 12,0$ ; p-Wert  $< 0,0001$ ). Die Grunderkrankung war ohne Einfluß auf den QoL - Score. Jedoch wirkte sich die Art der Therapie signifikant auf die Lebensqualität aus: die ICD-Patienten wiesen vor der Studie signifikant niedrige Werte als CRT-Patienten ( $22,3 \pm 9,7$  versus  $33,6 \pm 13,1$ ,  $p = 0,002$ ) auf. Die Verringerung der Werte nach Ablauf von 6 Monaten fiel für die CRT-Patienten höher aus (auf  $17,0 \pm 9,3$  bzw auf  $21,0 \pm 12,9$ ) und war für die CRT-Patienten hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ). Für die Untersuchung der NYHA-Stadien vor der Therapie mit ICD oder CRT zeigte sich ein ähnliches Bild: Patienten mit NYHA II wiesen signifikant niedrige Werte vor der Studie als die Patienten mit NYHA III auf. Die Verringerung der Scores nach Ablauf von 6 Monaten fiel für die Patienten mit NYHA III signifikant höher aus.

#### **4.1.2 Entwicklung der NYHA-Stadien**

Der klinische Verlauf der Herzinsuffizienz zeigte bei den Patienten mit kardialer Resynchronisationstherapie (CRT) eine eindeutige Verbesserung der Symptome innerhalb des 6-monatigen Zeitraums. Für die CRT-Patienten zeigt sich eine hochsignifikante Verbesserung (p-Wert von  $< 0,0005$ ) des NYHA-Stadiums. 4/26 (15,3%) Patienten mussten als sogenannte „non responder“ gewertet werden, da sie keine Änderung des Befindens oder (in zwei Fällen) sogar eine Verschlechterung berichteten. Bei den ICD-Patienten findet sich im Verlauf eine tendenzielle Verbesserung, jedoch keine signifikante Differenz ( $p = 0,067$ ).



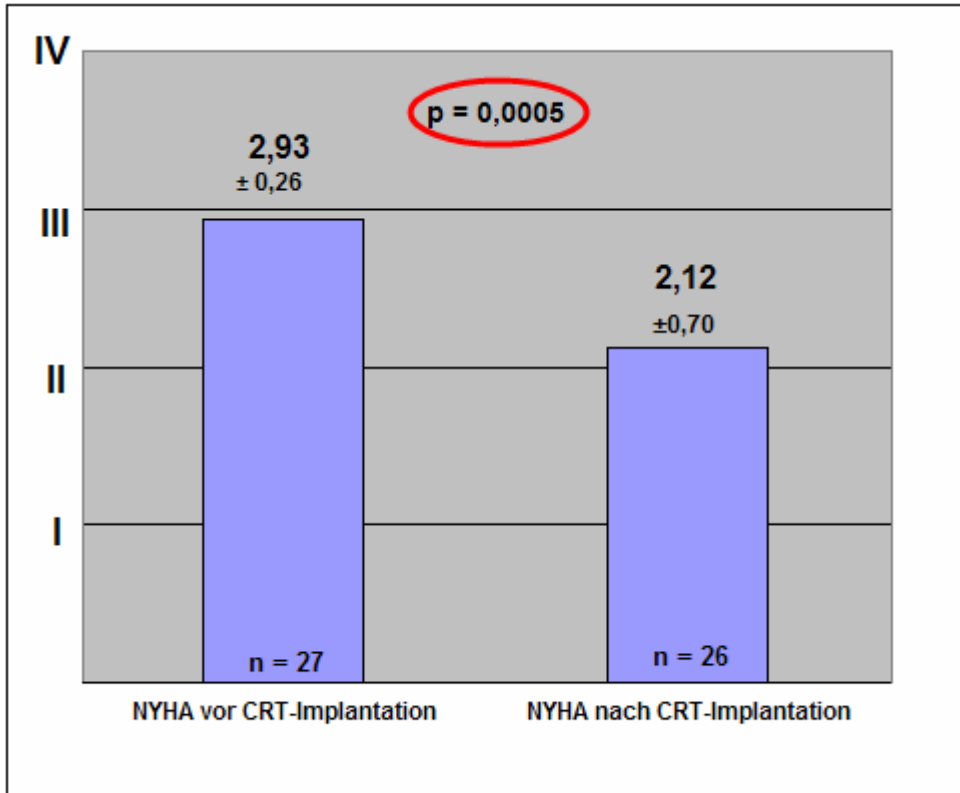


Abb.5 NYHA –Vergleich bei CRT-Patienten vor und nach Implantation

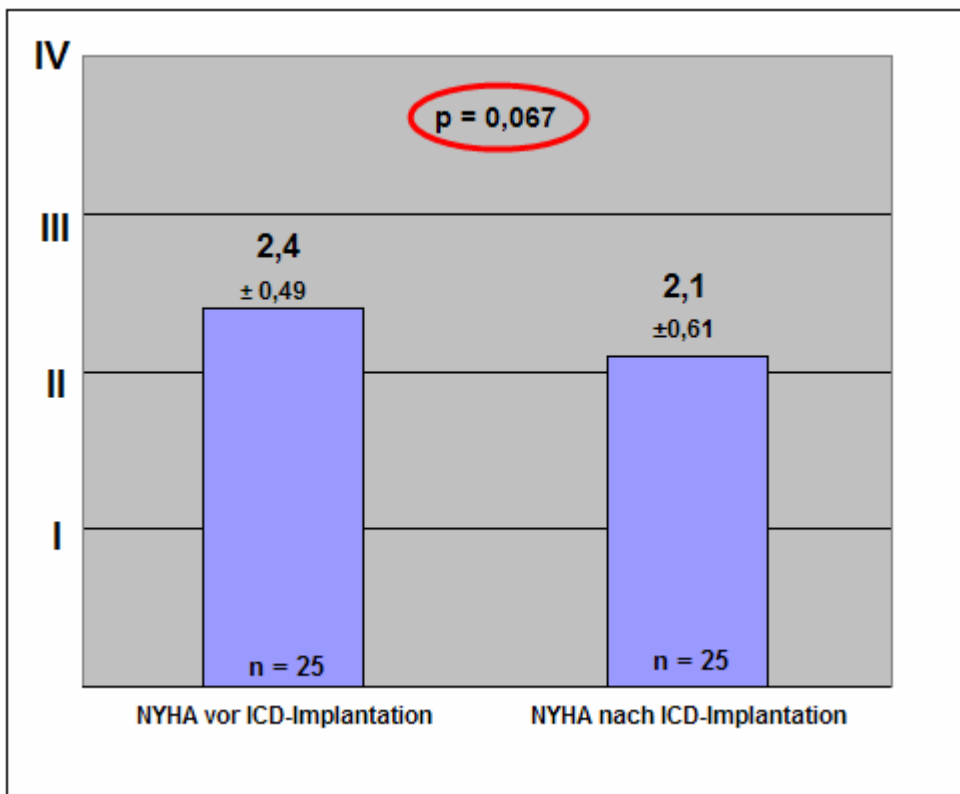


Abb.6 NYHA-Vergleich bei ICD-Patienten vor und nach Implantation

### 4.1.3 Veränderung der Ejektionfraktion

Korrespondierend zum klinischen Verlauf fand sich im 6-monatigen Beobachtungszeitraum in beiden Gruppen eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion, wobei diese in der ICD-Gruppe weniger deutlich ausfiel. Es zeigte sich für die CRT-Patienten echokardiographisch eine erhebliche Verbesserung der kardialen Auswurf Funktion mit Zunahme der EF von 22,46% bis 30,58%. Die Patienten mit alleiniger ICD-Therapie zeigten initial eine mittlere EF von 25,32%, nach 6 Monaten betrug der EF-Mittelwert bei diesen Patienten 28,44 %.

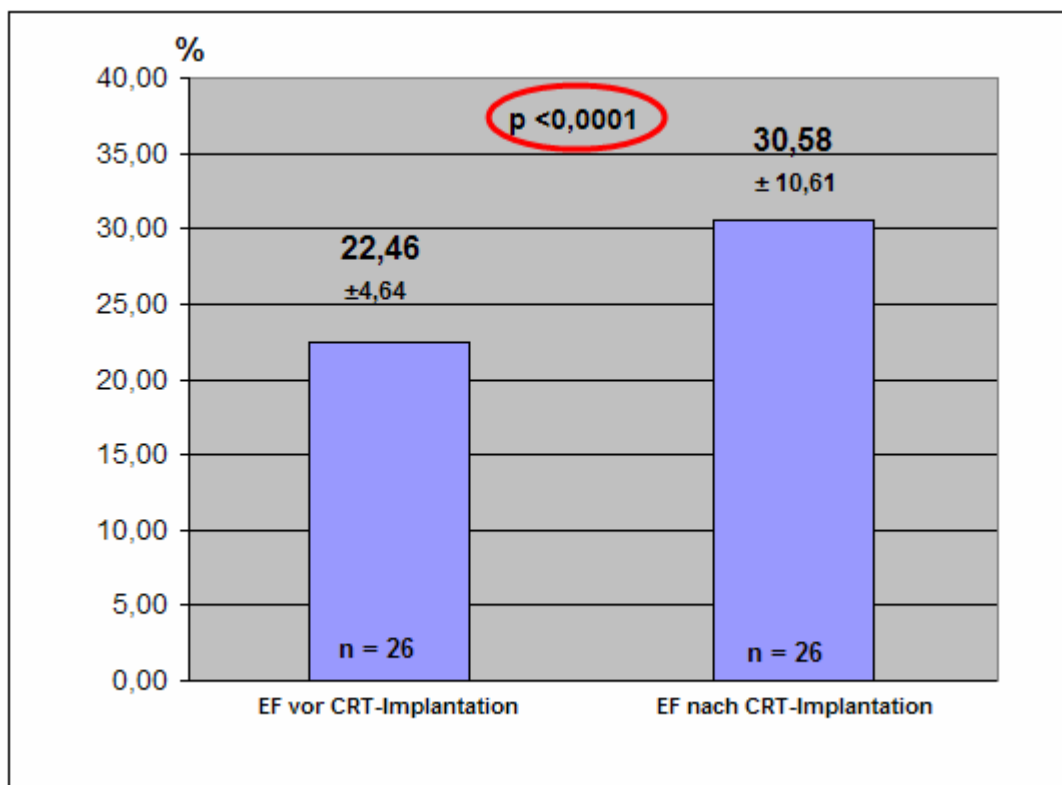


Abb.7 EF-Mittelwert mit Standardabweichung vor und nach CRT-Implantation

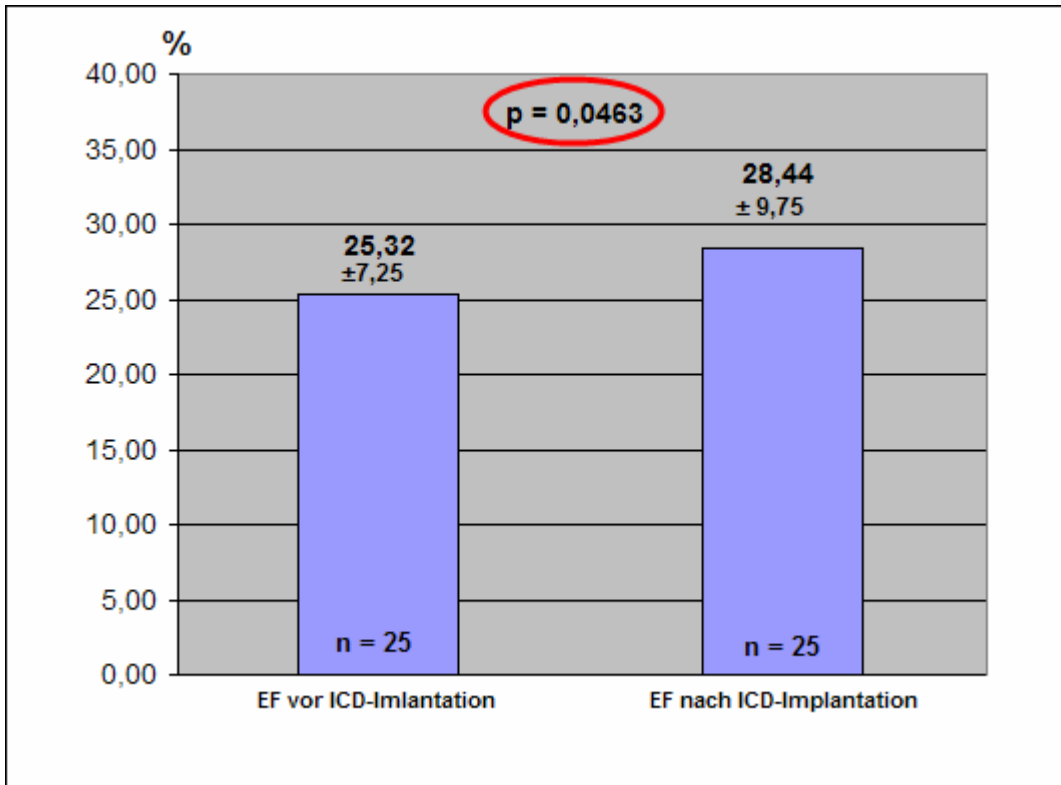


Abb. 8 EF-Mittelwert mit Standardabweichung vor und nach ICD-Implantation

#### 4.2 Nachweis erhöhter Inflammationsmarker bei Patienten mit erheblich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion

Zum Einschlusszeitpunkt wiesen 52/58 (89,7%) Patienten signifikant ( $p < 0,0001$ ) erhöhte Serumspiegel für IL-6 auf. Für die Gesamtgruppe beträgt der IL-6- Mittelwert 49,45 pg/ml mit Standardabweichung von 73,3 pg/ml (Referenzbereich bis 0-10 pg/ml).

Abbildung 9 zeigt den IL-6-Referenzbereich und gemessenen IL-6-Mittelwert mit Standardabweichung für alle Patienten.

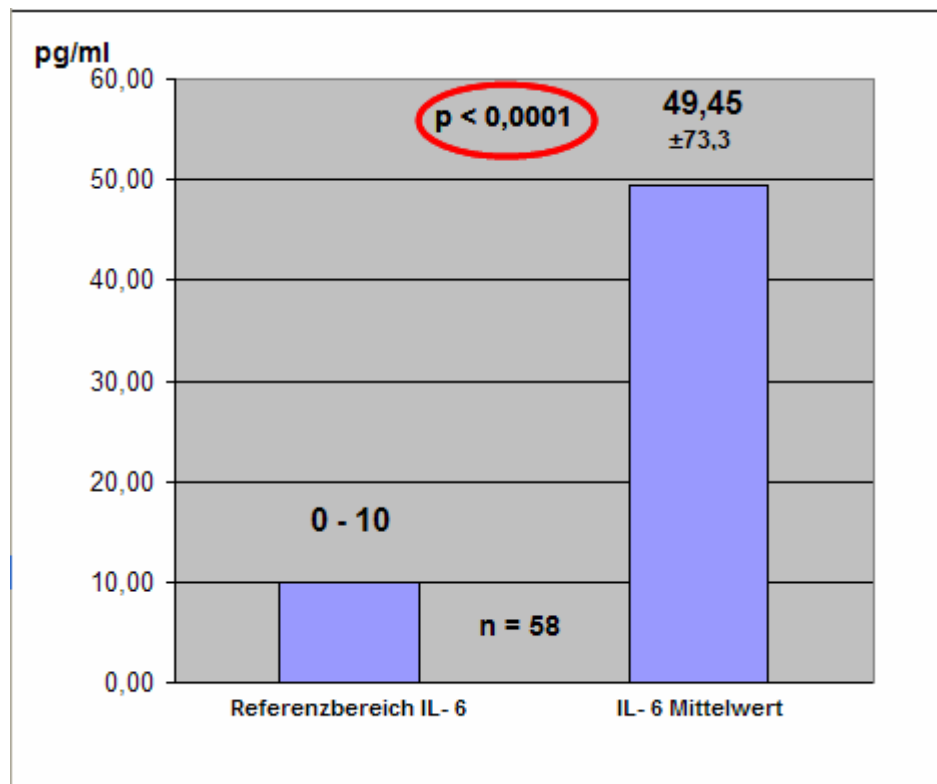


Abb.9 Referenzbereich für IL-6 und gemessener IL-6-Mittelwert mit Standardabweichung

IL-8 wurde lediglich bei 5/58 (8,6%) erhöht gefunden, der dabei maximal gemessene IL-8 – Wert betrug 23 pg/ml bei einem Referenzbereich von 0-10 pg/ml.

Erhöhte Serumspiegel von TNF- $\alpha$  fanden sich bei 14/58 (24,1%) Patienten. Der maximal gemessene TNF- $\alpha$  betrug 26 pg/ml (Referenzbereich 0-20 pg/ml).

Schließlich zeigten 25/58 (43,1%) erhöhte CRP-Titer, der maximal gemessene CRP-Wert betrug 17,5 mg/l (Referenzbereich 0,68-8,2 mg/l).

Insgesamt zeigte die Analyse der genannten Laborparameter bis auf die beschriebene signifikante Erhöhung des IL-6 nur für die Minderheit der Patienten erhöhte Werte.

#### 4.3 Unterschiede in der Höhe inflammatorischer Marker in Abhängigkeit von der Genese der Herzinsuffizienz

Zum Einschlußzeitpunkt finden sich für IL-6 höhere Werte für die Gruppe der DCM-Patienten verglichen mit den KHK-Patienten, der Befund erreicht aufgrund der sehr großen Streuung allerdings das Signifikanzniveau nicht. Alle DCM – Patienten zeigen erhöhte IL6-Werte, aber nur 28/34 (82,4 %) KHK-Patienten.

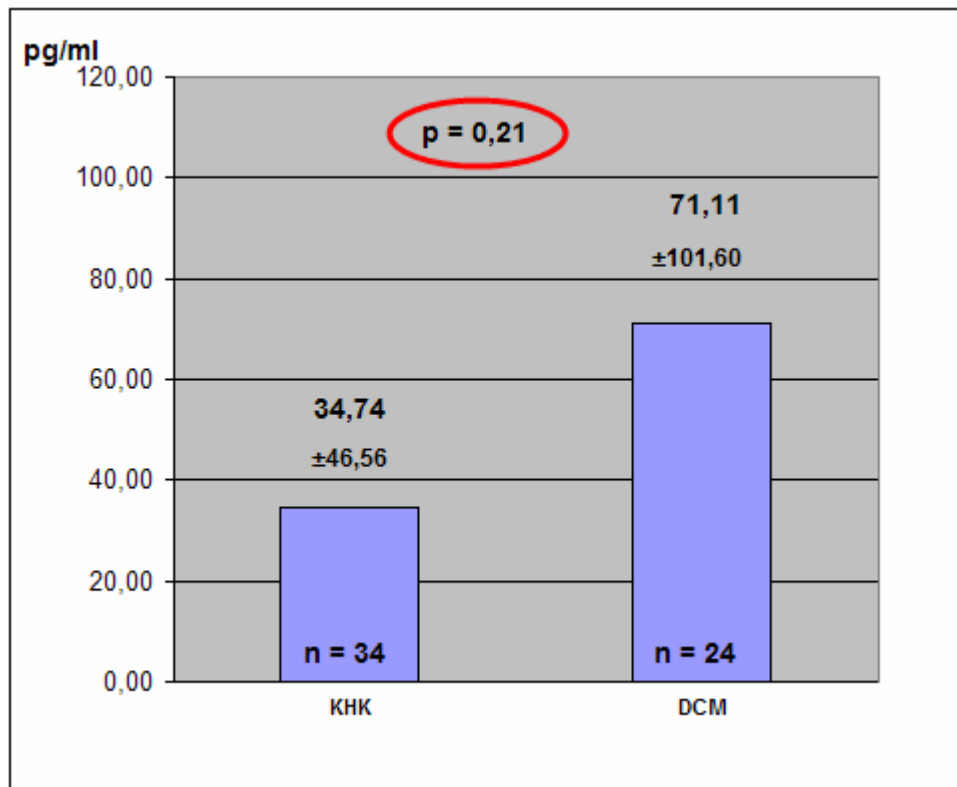


Abb. 10 IL-6-Mittelwert mit Standardabweichung bei KHK- und DCM-Patienten

Für die anderen inflammatorischen Parameter, die (s.u. 4.1.) lediglich bei wenigen Patienten des Gesamtkollektivs erhöht waren, konnte kein signifikanter Unterschied in den Patientengruppen mit KHK und DCM festgestellt werden.

#### 4.4 Unterschiede der Laborparameter hinsichtlich des klinischen Schweregrades der Herzinsuffizienz

Die Auswertung bleibt auf die Patienten in den NYHA-Stadien II und III beschränkt, da lediglich 1 Patient in NYHA-Stadium IV in die Untersuchung eingeschlossen wurde.

Zusammengefasst konnten keine signifikanten Unterschiede der Inflammationsparameter in Abhängigkeit vom klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz in beiden Patientengruppen festgestellt werden; dieser Befund gilt auch für das IL-6.

Im Gegensatz hierzu fanden sich bei Vergleich der BNP-Werte in den beiden Gruppen signifikant höhere Werte in der NYHA-III-Gruppe.

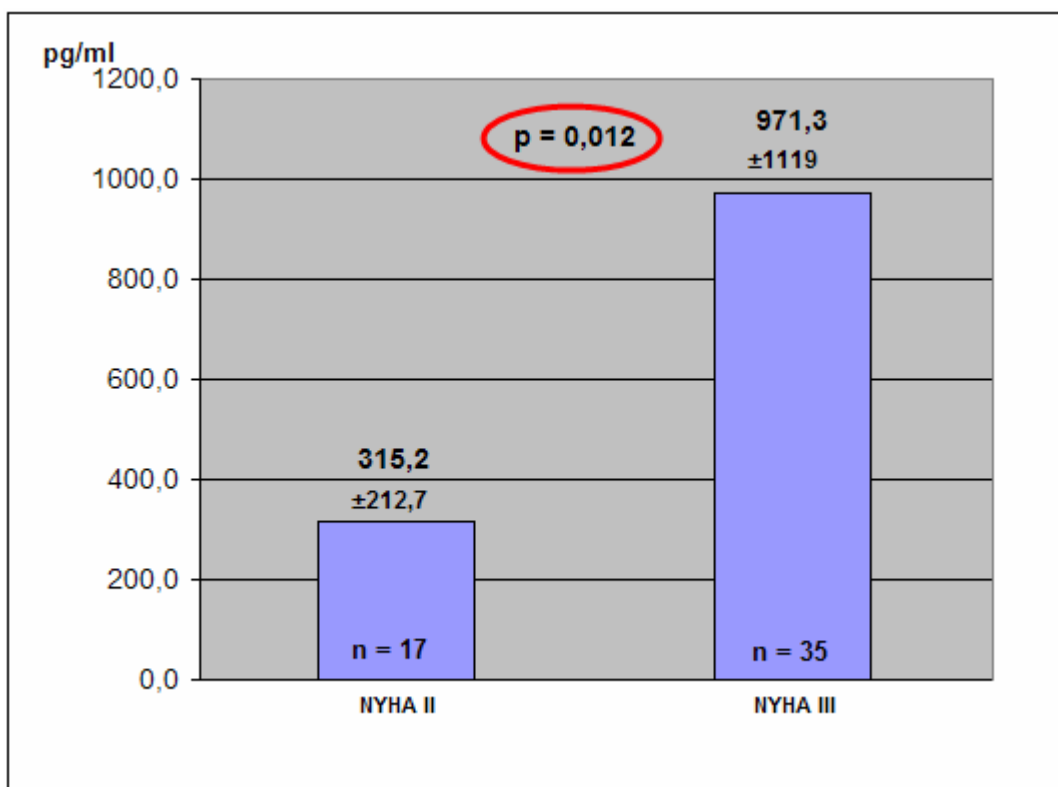


Abb. 11 BNP-Mittelwert mit Standardabweichung bei NYHA II- und NYHA III-Patienten

#### 4.5 Korrelation des klinischen Verlaufs der CRT-Patienten (in einem Halbjahreszeitraum) mit Veränderungen der Inflammationsparameter

Die Analyse der Laborparameter zeigte bei CRT-Patienten nach der Therapie eine signifikante Reduktion des hs-CRP ( $p=0,017$ ).

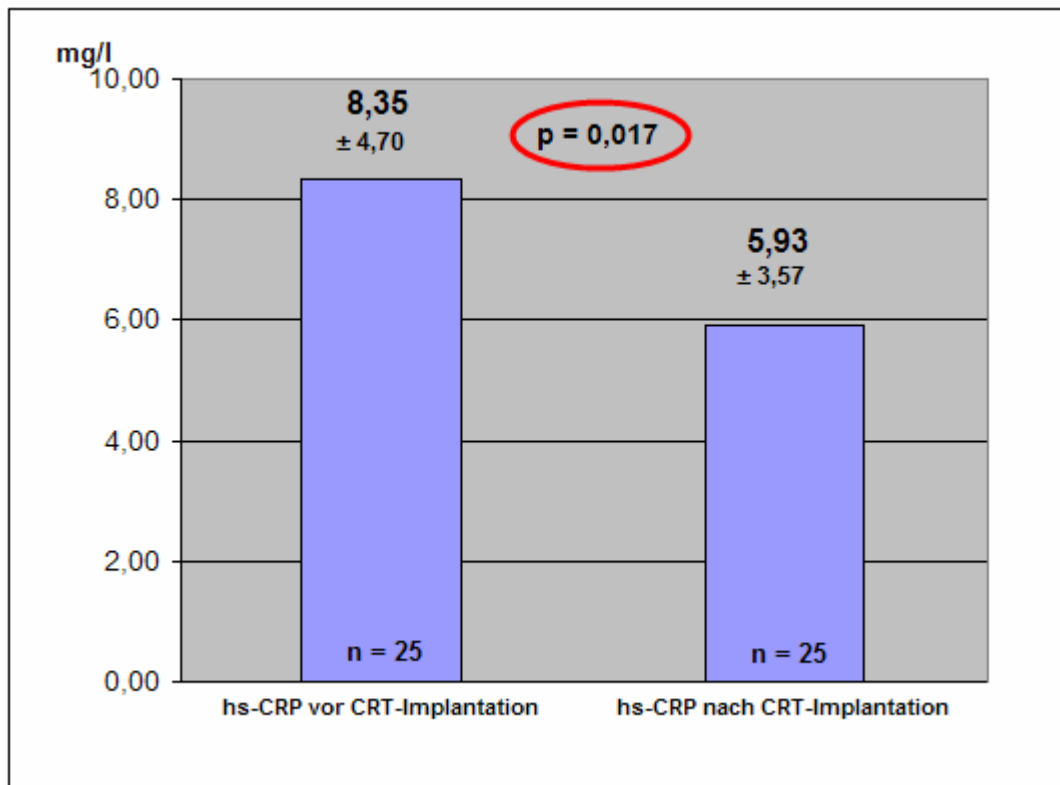


Abb.12 hs-CRP-Mittelwert mit Standardabweichung vor und nach CRT-Implantation

Wie erwartet reduzierte sich das BNP als Korrelat zu Verbesserung der klinischen Symptome der Herzinsuffizienz signifikant ( $p=0,002$ ).

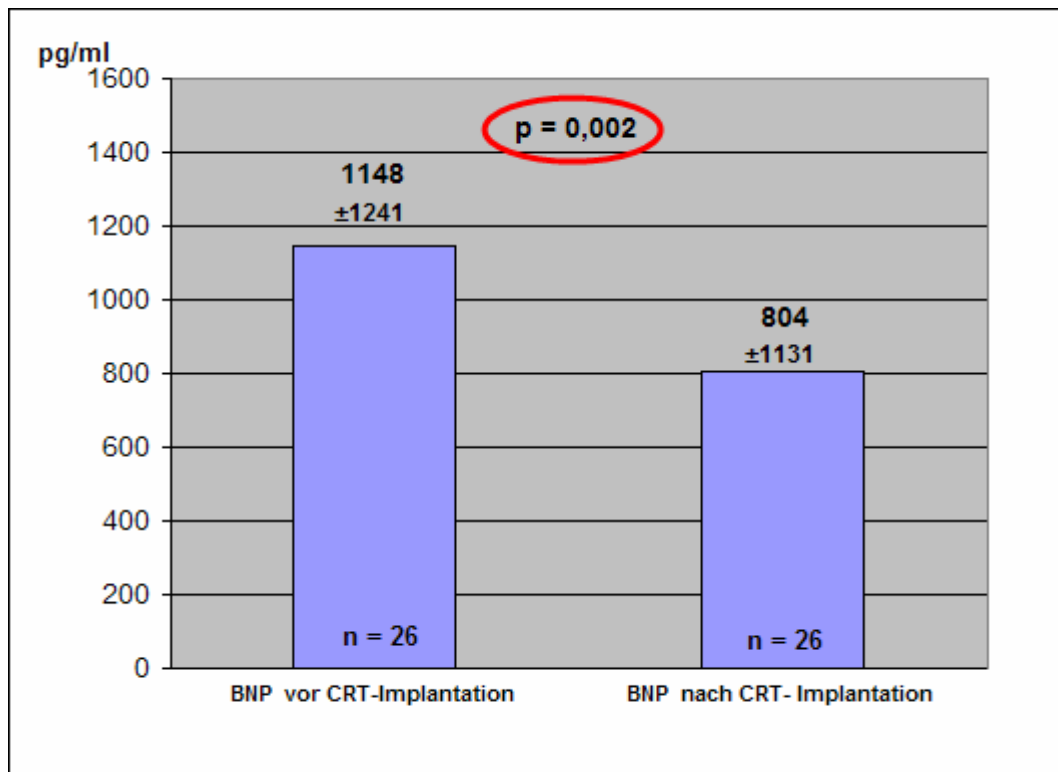


Abb.13 BNP-Mittelwert mit Standardabweichung vor und nach CRT-Implantation

Die anderen Laborparameter veränderten sich nicht signifikant.



Bei IL-6-Werten konnte zwar keine signifikante Reduktion unter CRT-Therapie festgestellt werden, jedoch besteht ein deutlicher Trend zur Verbesserung der Werte unter CRT-Stimulation.

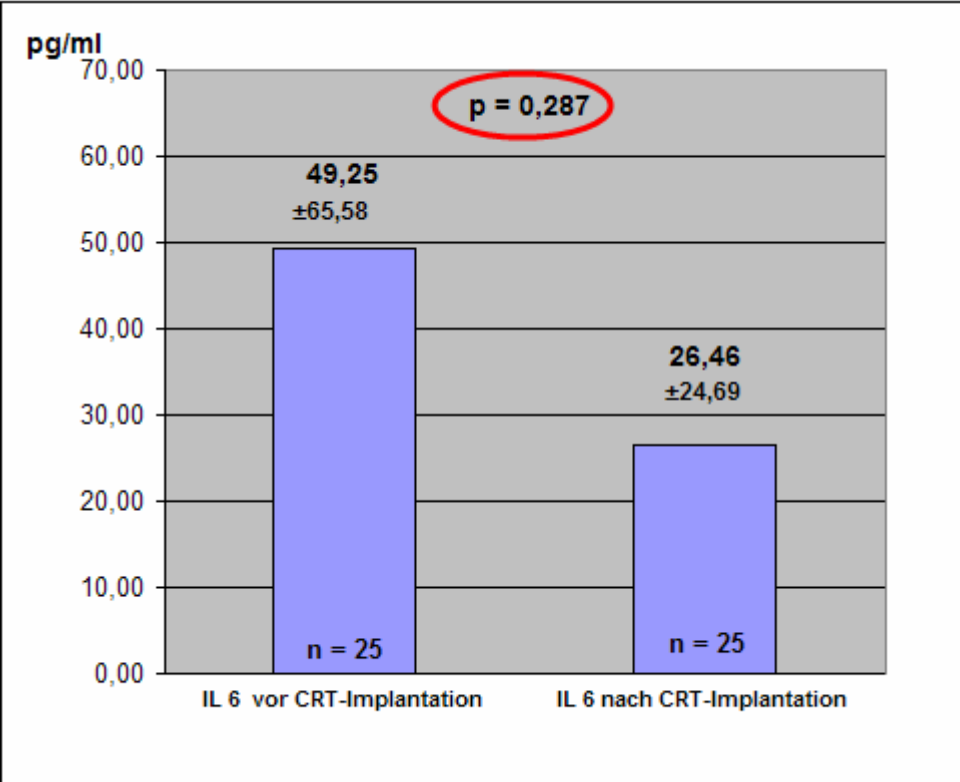


Abb.14 IL-6 Mittelwerte mit Standardabweichung vor und nach CRT-Implantation

In dem ICD-Kollektiv zeigte sich eine signifikante Reduktion der IL-6-Werte nach der Therapie im Vergleich zu vor der Therapie.

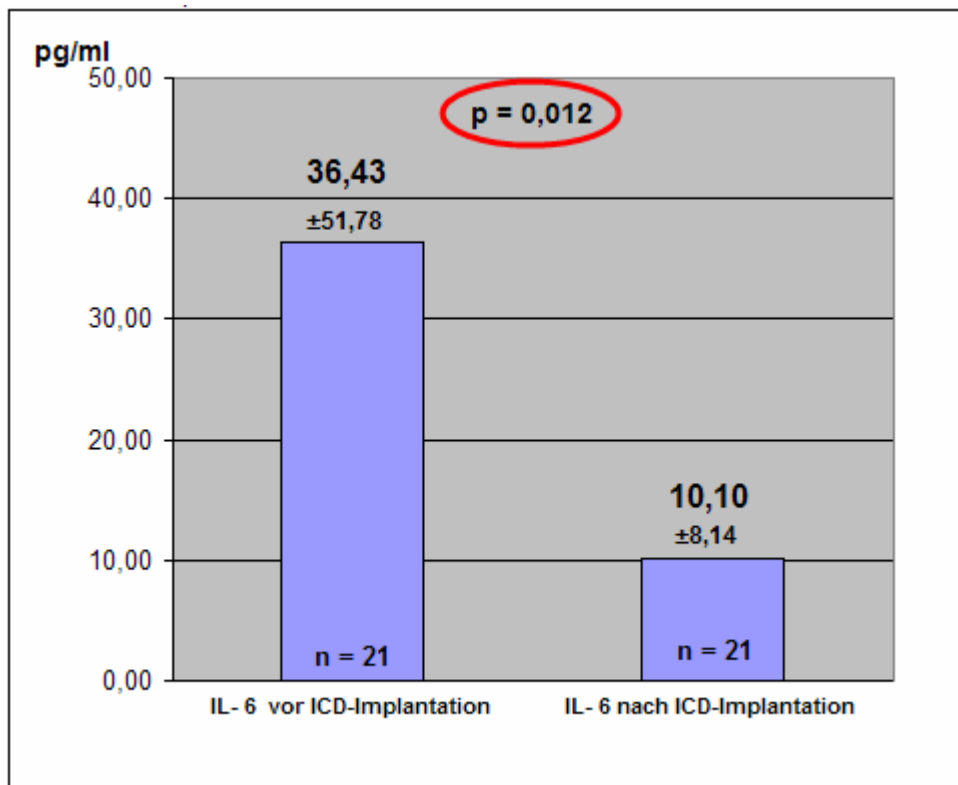


Abb.15 IL-6 –Mittelwert mit Standardabweichung vor und nach ICD-Implantation

Die anderen Laborparameter veränderten sich nicht signifikant.

## ***5. Diskussion***

Übereinstimmend mit Befunden mittlerweile zahlreicher großer randomisierter Studien sowie eigener umfangreicher Erfahrungen (bisher über 600 CRT-Schrittmacher bzw. –ICD – Implantationen in der Schüchtermann-Klinik) führt auch in dem hier vorgestellten Patientenkollektiv die CRT zu einer signifikanten Verbesserung der linksventrikulären Funktion und der herzinsuffizienzbedingten Beschwerden. Für eine Beurteilung des bei dieser Behandlung aufgrund der Datenlage zu erwartenden Prognosegewinns ist der halbjährige Nachbeobachtungszeitraum in unserer Studie hingegen zu kurz. Die festgestellte Besserung findet ihre Bestätigung in den Angaben der Patienten zur Lebensqualität. Insbesondere im Hinblick auf die Einschränkungen durch Luftnot und allgemeine Abgeschlagenheit (Fragen 2,3,12 und 13 des „QoL“-Fragenbogens) erfahren die Patienten unter CRT eine deutliche Verbesserung. Eine Tendenz zur klinischen Verbesserung findet sich auch in der Kontrollgruppe, Gründe mögen eine durch die aufwändige ICD-Therapie bessere Compliance der Patienten hinsichtlich der medikamentösen Herzinsuffizienzbehandlung und die im Rahmen einer technisch komplexen Therapie engmaschigere fachärztliche Betreuung sein.

Die BNP-Spiegel korrelieren im Gesamtkollektiv mit der Schwere der Herzinsuffizienz und sind demzufolge bei Patienten im NYHA-Stadium III signifikant höher im Vergleich zu denen im NYHA-Stadium II. Die klinische Verbesserung unter CRT hat einen hoch signifikanten Rückgang der BNP-Spiegel zur Folge, wobei allerdings das (niedrigere) Niveau der NYHA II – Patienten nicht erreicht wird.

Lediglich bei einer Minderzahl der hier untersuchten Patienten findet sich eine Erhöhung des TNF- $\alpha$ . Levine et al [29] weisen in ihrer Arbeit u.a. darauf hin, dass die in ihrer Studie untersuchten Patienten auch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin – Systems aufwiesen. Die heute übliche (anders als bis 1990 praktiziert) standardmäßige Verordnung von ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptor-Antagonisten sowie Aldosteronantagonisten bei der großen Mehrzahl der Herzinsuffizienz-Patienten kann hier eine Erklärung für die diskrepanten Befunde bieten. Von Levine et al wird zudem berichtet, dass unter den Patienten mit hohen TNF- $\alpha$  – Spiegeln eine Mehrzahl eine (kardialen) Kachexie boten; möglicherweise spielen daher hohe Konzentrationen von TNF- $\alpha$  erst bei solchen Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz eine Rolle, bei denen auch metabolische Störungen bestehen. Auch die Dauer der Herzinsuffizienz-Anamnese wurde als für die Ausprägung der TNF- $\alpha$  – Konzentration bedeutsam beschrieben (Kubota et al [26]) mit signifikant höheren Werten für

Patienten mit langer Krankheitsgeschichte. Kubota et al führen aus, dass „die Induktion proinflammatorischer Zytokine im Myokard nicht initiale Ursache einer Cardiomyopathie sondern ein Mediator des Krankheitsfortschreitens zu sein scheint“. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei den von o.g. Autoren untersuchten Patienten durchwegs um jüngere (mittleres Alter 47 Jahre!) gehandelt hat. Die Bedeutung des TNF- $\alpha$  für unterschiedliche Altersgruppen (im eigenen Kollektiv  $69,7 \pm 17,0$  Jahre) bleibt offen. Deswal et al [16] beschreiben allerdings eine signifikante Altersabhängigkeit mit höheren Konzentrationen für die Gruppe der älteren Probanden. Die Autoren weisen desweiteren auf geschlechtsabhängige Unterschiede hin und betonen schließlich die besondere Bedeutung des TNF- $\alpha$  gerade für die Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie als Ursache der Herzinsuffizienz. Die Autoren vermuten rezidivierende myokardiale Ischämien als Ursache für diesen Befund. Bei den von uns untersuchten Patienten ist es in keinem Fall zu – klinisch manifesten – Episoden von Angina pectoris gekommen. Dieser günstige klinische Verlauf könnte zumindest für die Gruppe der KHK – Patienten die fehlende Erhöhung des TNF- $\alpha$  erklären. Für eine große Zahl von im Rahmen der Health ABC – Studie Untersuchten ( $> 3000$  Probanden, Cesari et al, [12]) sind erhöhte TNF- $\alpha$  – Spiegel sowohl für Probanden mit subklinischer als auch für solche mit klinisch manifester Herzinsuffizienz beschrieben, die mitgeteilten absoluten Differenzen im Vergleich zu Gesunden sind allerdings auffallend gering.

Aus den eigenen Daten ist zu schließen, dass TNF- $\alpha$  nicht geeignet zu sein scheint, die Schwere einer Herzinsuffizienz als objektiven Parameter zu evaluieren und ebenso zur Beurteilung der Effektivität therapeutischer Interventionen nicht beitragen kann. Die zitierten Daten anderer Autoren zeigen hier eine große Abhängigkeit von anderen Einflussfaktoren wie Alter und Geschlecht, Genese und Verlauf einer Grundkrankheit sowie auch deren medikamentöser Behandlung. Einzelfallbeobachtungen unserer Patienten können diese Aussage untermauern. So war bei der an progredienter Herzinsuffizienz verstorbenen Patientin TNF- $\alpha$  initial nicht nachweisbar, hingegen wiesen die Patienten, die unter CRT keine Verbesserung (in einem Fall sogar eine Verschlechterung) zeigten, die höchsten Werte auf.

IL-6 fand sich bei der weit überwiegenden Zahl der untersuchten Patienten erhöht und lag bei allen Patienten mit einer DCM als Ursache der Herzinsuffizienz oberhalb der Norm. Zudem zeigten die DCM-Patienten tendenziell höhere Konzentrationen verglichen mit den KHK-Patienten. Die Patientin, die im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums an einer Progredienz

ihrer Herzinsuffizienz verstarb (Grundleiden: DCM), bot bei Einschluß einen IL-6 – Spiegel von 380 pg/l.

Entgegengesetzte Befunde hinsichtlich des Einflusses der kardialen Grunderkrankung wurden von Deswal et al [16] mitgeteilt, die höhere IL-6-Konzentrationen bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie mitteilen, hier aber – da sie diesen Befund aufgrund der Datenlage nicht erwarten konnten – auf die Bedeutung myokardialer Ischämien als möglichen Trigger erhöhter myokardialer Biosynthese des Zytokins hinweisen. Episoden von Angina pectoris als klinisches Korrelat des genannten Befundes boten unsere Patienten wie bereits erwähnt nicht. Übereinstimmend mit Befunden von Sato et al [42] ist eine Verbesserung der herzinsuffizienzbedingten Symptome mit einem Rückgang der IL-6-Spiegel korreliert. Untersucht wurde hierbei der Verlauf nach Rekompensation einer akuten Linksherzdekompensation. Für die untersuchten Gruppen unserer Arbeit ergibt sich demgegenüber hier lediglich ein Trend zu einem Rückgang für die CRT-Patienten, jedoch eine signifikante Reduktion für die Gruppe der lediglich prophylaktisch mit einem ICD behandelten Patienten. Bei den Patienten in den beiden Behandlungsarmen war initial das Ausmaß der erheblichen linksventrikulären Funktionseinschränkung sehr ähnlich ( $EF 22,5 \pm 4,6\%$  in der CRT-Gruppe versus  $25,3 \pm 7,3\%$  in der ICD-Gruppe), allerdings der klinische Schweregrad der Herzinsuffizienzsymptomatik unterschiedlich verteilt. Einer hinsichtlich der funktionellen NYHA-Klasse nahezu homogenen Patientengruppe im CRT-Arm (mit wenigen Ausnahmen hier NYHA III) steht eine gleichmäßige Verteilung der Patienten auf die NYHA-Klassen II und III in der ICD-Gruppe gegenüber. Daher ist anzunehmen, dass neben dem absoluten Ausmaß der linksventrikulären Funktionseinschränkung auch die Ausprägung der klinischen Symptomatik für die erhobenen Befunde von Bedeutung ist.

Auch die unterschiedliche Zusammensetzung unserer Patientengruppen hinsichtlich der Ätiologie der Herzinsuffizienz in den zwei Therapiearmen ist von Bedeutung. In der CRT-Gruppe sind Patienten mit DCM und KHK annähernd gleich häufig vertreten, in der ICD-Gruppe überwiegen Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie. Höhere IL-6 – Konzentrationen bei DCM-Patienten deuten darauf hin, dass die Ursache der Kardiomyopathie in einer chronischen Myokarditis bestehen kann, während erhöhte Inflamationsparameter bei KHK-Patienten auch durch – u.U. stumme – rezidivierende myokardiale Ischämien bedingt und daher spontan rückläufig sein können. So kann der stärkere Abfall des IL-6 in der Kontrollgruppe, bzw. ICD, in der die KHK als Grundkrankheit dominierte, erklärt werden.

Alle genannten Untersuchungen [26, 16, 12, 42] zur Bedeutung der Zytokine für die Herzinsuffizienz haben den Einfluss therapeutischer Interventionen in der chronischen

Herzinsuffizienztherapie nicht zum Gegenstand gehabt. Wir berichten daher erstmals über den Einfluss der CRT.

Dem erwartungsgemäß eindrucksvollen Effekt in klinischer Hinsicht stehen vergleichsweise geringe Veränderungen/Konzentrationsabnahmen des IL-6 gegenüber. Da sich die pharmakologische Therapie, die einer erhöhten Aktivierung des RAA-Systems und des sympathischen Nervensystems entgegenwirkt, in beiden Behandlungsarmen nicht wesentlich unterschied, ist hier am ehesten in dem kurzen Nachbeobachtungszeitraum von ½ Jahr die Erklärung zu suchen. Möglicherweise sind längere Phasen der Rekompensation bzw. der klinischen Besserung erforderlich, um einen Rückgang der Konzentration zirkulierender Zytokine nachweisen zu können. Insgesamt jedoch stehen signifikanten klinischen Verbesserungen sowie einer Zunahme der echokardiographisch bestimmten Ejektionsfraktion des linken Ventrikels nur vergleichsweise geringfügige (lediglich tendenzielle) Abnahmen der IL-6- Spiegel gegenüber. IL-6 ist daher als Marker für eine Objektivierung des Therapieansprechens nur mit erheblicher Einschränkung geeignet. Allerdings zeigt die Analyse der non responder und der an terminaler Herzinsuffizienz verstorbenen Patienten entweder exzessiv erhöhte Ausgangswerte oder nahezu keinen Rückgang des IL-6 im Verlauf.

Patient	NYHA		EF		BNP (pg/ml)		IL-6 (pg/ml)	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
K.R., w, 85 J. DCM	III	verstorben	20%		286		380	
N.P., m, 77 J. KHK	III	III	20%	20%	544	1080	12,5	12,5
K.I., m, 69 J. DCM	III	IV	25%	15%	1065	390	16	15
S.O., w, 79 J. DCM	III	IV	20%	20%	3663	4100	175	70
S.J., m, 75 J. DCM	III	III	25%	40%	359	223	25	18

Tab. 7 Übersicht über CRT-non responder

IL-8 wurde nur bei einem kleinen Teil der Patienten erhöht gefunden, dabei sind weder Unterschiede in Abhängigkeit vom Schweregrad und der Genese der Herzinsuffizienz noch Veränderungen im Verlauf auszumachen.

Auch für das CRP ist derzeit nicht geklärt, ob es eine Rolle für die Erkrankungsgenese spielt oder ob es das Krankheitsfortschreiten moduliert (Anker et al [5]). Hinsichtlich sowohl der Ursache der Herzinsuffizienz als auch insbesondere deren Schweregrad wurden signifikante

Unterschiede in der Höhe des CRP-Spiegel beschrieben (Alonso-Martinez et al [3], Yin et al [52]), die sich in unseren Daten in gleicher Ausprägung nicht bestätigt finden. Hingewiesen sei nochmals auf die an terminaler Herzinsuffizienz verstorbene Patientin, deren Ausgangs – CRP auf einem sehr hohen Niveau von 13 mg/l lag. Eine Begründung für diese eher divergierenden Befunde lässt sich aus den mitgeteilten Daten zu den in die zitierten Studien eingeschlossenen Patienten nicht ableiten.

In unserer Untersuchung zeigte sich eine signifikante CRP-Abnahme in der Gruppe der CRT-Patienten. Als non responder eingeschätzte Patienten wiesen im Verlauf nahezu konstante Werte auf. Dementsprechend wurde in den Arbeiten von Yin et al [52] und Alonso-Martinez et al [3] eine geringere CRP-Konzentration als günstiger prognostischer Befund beschrieben. Nach Befunden von Alonso-Martinez [3] wiesen im Verlauf der Nachbeobachtungsperiode von 18 Monaten Verstorbene zum Einschlußzeitpunkt annähernd dreimal so hohe CRP-Spiegel auf als Überlebende, auch fanden die Autoren übereinstimmend eine höhere Rate unerwünschter Ereignisse wie herzinsuffizienzbedingte Wiederaufnahme in stationäre Behandlung bei höheren initialen CRP-Werten.

Eine Abnahme der initial erhöhten CRP-Konzentrationen kann damit als Marker für die durch CRT bei respondern verbesserte Prognose gewertet werden. Diese Aussage sollte jedoch in Studien mit verlängerter Nachbeobachtungszeit überprüft werden.

## **6. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, ggf. in Abhängigkeit von deren Genese und Schweregrad, eine Erhöhung inflammatorischer Parameter vorliegt und ob und ggf. wie sich diese Parameter unter dem Einfluss der kardialen Resynchronisationstherapie ändern.

In die Untersuchung wurden insgesamt 58 Patienten mit schwerer myokardialer Insuffizienz auf dem Boden einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie eingeschlossen. Patienten der CRT-Gruppe (31 Patienten) erhielten auf der Basis aktueller Leitlinien einen biventrikulären Schrittmacher oder Defibrillator ; verglichen wurden diese Patienten mit einer aus 27 Patienten bestehenden Kontroll-Gruppe, bei denen aus prophylaktischer Indikation ein konventioneller Defibrillator implantiert wurde. Untersucht wurde der Verlauf hinsichtlich der klinischen Symptome, der Lebensqualität und Entwicklung der echokardiographisch bestimmten linksventrikulären Ejektionsfraktion. Im Mittelpunkt der Studie stand die Analyse spezieller laborchemischer Parameter der Inflammation wie TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 und CRP, die für Entstehung und Verlauf einer Herzinsuffizienz für bedeutsam erachtet werden.

Es wurde die erwartete bedeutsame Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptomatik bei Patienten mit kardialer Resynchronisationstherapie festgestellt, wobei sich neben der Besserung des klinischen Schweregrades eine signifikante Verbesserung der systolischen linksventrikulären Funktion fand.

Auch für die Patienten der Kontroll-Gruppe beobachten wir eine allerdings geringer ausgeprägte Besserung der Herzinsuffizienz, möglicherweise bedingt durch eine verbesserte Nachsorge dieser Patienten.

Die Analyse der Inflammationsparameter zeigte eine deutliche Erhöhung des IL-6 bei der Mehrzahl der Patienten, hingegen nur bei einer Minderzahl signifikante Befunde für TNF- $\alpha$  und CRP. Die Genese der Herzinsuffizienz und der klinische Schweregrad hatten bei den untersuchten Patienten auf die Inflammationsparameter keinen wesentlichen Einfluss.

Im Verlauf kam es unter der kardialen Resynchronisationstherapie lediglich zu einer tendenziellen Abnahme des IL-6, während für die Patienten der Kontrollgruppe ein signifikanter Rückgang zu verzeichnen war. Festzustellen ist für die Patienten mit kardialer Resynchronisationstherapie eine signifikante Reduktion der hs-CRP-Werte im Verlauf.

Zusammenfassend ergaben sich unter CRT nur geringe Veränderungen der Inflammationsparameter, lediglich das IL-6 war initial in beiden Kollektiven signifikant erhöht. Unter der Therapie zeigte sich jedoch ein stärker ausgeprägter IL-6-Abfall in der ICD-



Gruppe. Der geringere Anteil von Patienten mit DCM als möglicher Ausdruck einer chronischen Myokarditis in dieser Gruppe ist als wesentliche Erklärung für den unterschiedlichen Verlauf zu interpretieren.

## **7. Literatur**

1. Abraham WT, Fischer WG, Smith AL et al. (2002)

**For the MIRACLE Study Group Cardiac resynchronization in chronic heart failure.**

N Engl J Med 346: 1845-1853

2. Agoston I, Dibbs ZI, Wang F et al. (2002)

**Preclinical and clinical assesment of the safety and potential efficacy of thalidomide in heart failure.**

J Card Fail 8: 306-14

3. Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M et al. (2002)

**C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure.**

The European Journal of Heart Failure 4 331-336

4. Anker SD, Coats AJ (2002)

**How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH.**

Int J Cardiol 86: 123-130

5. Anker SD, Haehling von S (2004)

**Inflammatory Mediators in chronic Heart Failure: An overview.**

Heart 90: 464-470

6. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al. (1999)

**The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study: Rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study.**

Am J Cardiol 83: Suppl 5B:130D-135D

7. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. (2005)

**Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators: Amiodarone or an implantable Cardioverter-defibrillator for congestive heart failure.**

N Engl J Med 352: 225-237

8. Bolger A.P, Shurma R, Haehling von S et al. (2002)

**Effect of Interleukin-10 on the Production of Tumor Necrosis Factor- Alpha by Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients With Chronic Heart Failure.**

Am J Cardiol 90: 384-389

9. Bozkurt B, Torre-Amione G, Smith Warren M et al. (2001)

**Results of Targeted Anti-Tumor Necrosis Factor Therapie With Etanercept (ENBREL) in Patients With Advanced Heart Failure**

Circulation 103: 1044-1047

10. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer MD et al. (2004)

**Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advances Chronic Heart Failure.**

N Engl J Med 350: 2140-50

11. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A et al. (1996)

**Multisite-pacing for end-stage heart failure.**

Pace 19: 1748-1757

12. Cesari M, Pennix BW, Newman AB et al. (2003)  
**Inflammatory Markers and Cardiovascular Disease (The Health, Aging and Body Composition [Health ABC] Study).**  
Am J Cardiol 92: 533-528
13. Cesari M, Pennix BW, Newman AB et al. (2003)  
**Inflammatory Markers and Onset of cardiovascular Events: Results From the Health ABC Study.**  
Circulation 11: 2317-2322
14. Chin BS, Blann AD, Gibbs CR et al. (2003)  
**Prognostic value of interleukin-6, plasma viscosity, fibrinogen, von Willebrand factor, tissue factor and vascular endothelial growth factor levels in congestive heart failure.**  
European Journal of Clinical Investigation 33: 941-948
15. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. (2001)  
**The CARE-HF-Study: rationale, design and end-points.**  
European Journal of Heart Failure 3: 481-489
16. Deswal A, Petersen NJ, Feldmann AM et al. (2001)  
**Cytokines and Cytokine Receptors in Advanced Heart Failure: An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarione Trial (VEST).**  
Circulation 24: 2055-2059
17. Fiek M, Hoffmann E, Steinbeck G (2002)  
**Implantierbarer Defibrillator: Indikation nach der MADIT-II-Studie.**  
Cardiovasc (Sonderheft 1): 14-18

18. Forrester James S (2004)

**Common Ancestors: Chronic Progressive Diseases Have the Same Pathogenesis.**

Clin. Cardiol. 27: 186-190

19. Fuchs M, Drexler H (2004)

**Entzündliche Mechanismen bei Herzinsuffizienz.**

Herz 29 Nr.8: 782-787

20. Garza EH, Garza JL, Gonzalez HR et al. (2002)

**Importancia del factor de necrosis tumoral alfa en la patogenia de la insuficiencia cardiaca.**

Rev Esp Cardiol 55: 61-66

21. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG et al. (2001)

**Immunomodulating Therapie With Intravenous Immunoglobulin in Patients With Chronic Heart Failure.**

Circulation 103: 220-225

22. Hara M, Onon K, Hwang MW et al. (2002)

**Evidence for a role of mast cells in the evolution to with congestive heart failure.**

J Exp Med 195: 375-381

23. Hennersdorf M, Schwartzkopff B, Strauer BE (2000)

**Arzneimitteltherapie der Herzinsuffizienz.**

Internist [Suppl 1] 41: S2-S12

24. Holzinger C, Schollhammer A, Imhof M et al. (1995)  
**Phenotypic patterns of mononuclear cells in dilated cardiomyopathy.**  
Circulation 92: 2876-2885
25. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R et al. (2005)  
**Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.**  
Z Kardiologie, Volumen 94, Nr 8, August 2005, 488-509
26. Kubota T, Miyagishima M, Alvarez RJ et al. (2000)  
**Expression of Proinflammatory Cytokines in the Failing Human Heart:  
Comparison of Recent-Onset and End-Stage Congestive Heart Failure.**  
The Journal of Heart and Lung Transplantation, Volume 19: 819-824
27. LeMaitre JP, Harris S, Fox KA and Denvir M (2004)  
**Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic  
stable heart failure.**  
Am Heart J 147: 100-105
28. Lemke B, Nowak B, Pfeffer D (2005)  
**Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie.**  
Z Kardiologie 94: 704-720
29. Levine B, Kalman J, Mayer L et al. (1990)  
**Elevated circulating levels of Tumor Necrosis Factor in Severe Chronic Heart  
Failure.**  
N Engl J Med 323: 236-241

30. Libby P (2002)

**Inflammation in atherosclerosis.**

Nature Vol 420: 868-874

31. Linde C, Leclercq C, Rex S et al (2002)

**Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the multisite stimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study.**

Am Coll Cardiol 40: 111-118

32. Munger MA, Johnson B, Amber IJ et al. (1996)

**Circulating Concentrations of Proinflammatory Cytokines in Mild or Moderate Heart Failure Secondary to Ischemic or Idiopathic Dilated Cardiomyopathy.**

Am J Cardiol 77: 723-727

33. Moss AJ (2002)

**Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection.**

N Engl J Med 346: 877-83

34. Murray DR, Freemantle G (2003)

**Proinflammatory Cytokines: Predictors of a Failing Heart?**

Circulation 107: 1460-1462

35. Osterziel KJ, Dietz R (2000)

**Aktueller Stand der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.**

Internist 41: 137-144

36. Patella V, Marino I, Arbustini E et al. (1998)  
**Stem cell factor in mast cells and increased mast cell density in idiopathic and ischemic cardiomyopathy.**  
Circulation 97: 971-978
37. Peretta M, Condorelli GL, Spinelli L et al. (2000)  
**Circulating levels of cytokines and their site of production in patients with mild to severe chronic heart failure.**  
Am Heart J 140: e28
38. Raymond R J, Dehmer GJ, Theoharides TC et al. (2001)  
**Elevated interleukin-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction.**  
Am Heart J 141: 435-438
39. Rector TS, Cohn JN (1992)  
**Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan.**  
Am Heart J 124: 1017-1025
40. Rickenbacher P (2001)  
**Herzinsuffizienz: Behandlung.**  
Schweiz Med Forum Nr.3 34-40



41. Sack S, Heinzel F, Dagues N et al. (2001)  
**Die kardiale Resynchronisationstherapie bei terminaler Herzinsuffizienz.**  
Herz 26 Nr.1: 84-88
42. Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K et al. (1999)  
**Serial Circulating Concentrations of C-Reactive Protein, Interleukin (IL)-4, and IL-6 in Patients with Acute Left Heart Decompensation.**  
Clin. Cardiol. 22: 811-813
43. Schmidt FX, Hengstenberg C, Völkel S et al. (2004)  
**Chirurgische Therapieoptionen bei schwerer Herzinsuffizienz.**  
Deutsches Ärzteblatt Jg. 101 Heft 7 B357-B363
44. Setsuta K, Seino Y, Ogawa T et al. (2004)  
**Ongoing Myocardial Damage in Chronic Heart Failure is Related to Activated Tumor Necrosis Factor and Fas/Fas Ligand System.**  
Circulation 68: 747-750
45. Shehab A, Mc Fadyen R J, McLaren et al. (2004)  
**Sudden unexpected death in heart failure may be preceded by short term, intraindividual increases in inflammation and in autonomic dysfunction: a pilot study.**  
Heart 90: 1263-1268
46. Skood T, Dichtl W, Boquist S et al. (2002)  
**Plasma tumor necrosis factor- $\alpha$  and early carotid atherosclerosis in healthy middle aged men.**  
Eur Heart J 23: 376-383

47. Stellbrink C, Breithardt OA, Hanrath P (2000)

**Biventrikuläre Stimulation bei Herzinsuffizienz.**

Internist 41: 261-268

48. Brodsky MA, Mitchell LB, Halperin BD et al. (2002)

**Prognostic value of baseline elektropysiology studies in patients with sustained ventrikular tachycardia: The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial.**

Am Heart J 144: 478-484

49. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C et al. (1996)

**Proinflammatory Cytokine Levels in Patients With Depressed Left Ventricular Ejektion Fraction: A Report From the Studies of Left Ventrikular Dysfunktion (SOLVD).**

Am Coll Cardiol 27: 1201-1206

50. Thomas L (2000)

**Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik**

TH-Books, Frankfurt/Main 2000, 5. erweiterte Auflage, S. 717-724, 782-791

51. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenhoff R et al. (2003)

**Inflammatory Markers and Risk of Heart Failure in Elderly Subjects Prior Myokardial Infarction: The Framingham Heart Study.**

Circulation 107: 1486-1491

52. Yin WH, Chen JW, Jen HL et al. (2004)

**Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein  
in chronic heart failure.**

Am Heart J 2004; 147: 931-938

53. Flachskampf FA 2001

**Praxis der Echokardiographie**

Thieme Verlag, 2001; 155 [55]