

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Zytokinaktivierung in der Herzinsuffizienz

Beitz F, Niebauer J

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2000; 7
(12), 516-518

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Zytokinaktivierung in der Herzinsuffizienz

F. Beitz, J. Niebauer

Die wesentlichen Charakteristika der Herzinsuffizienz können in experimentellen Untersuchungen durch eine inflammatorische Zytokinaktivierung induziert werden. Tatsächlich finden sich auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöhte Zytokinspiegel, so daß erste Studien mit spezifischen Antikörpern derzeit durchgeführt werden. In diesem Review werden die wesentlichen Aspekte der Zytokinaktivierung zusammengefaßt und neuere bzw. zukünftige Therapieoptionen vorgestellt.

Cytokines have been shown to play a major role in the pathogenesis of chronic heart failure. In this review the current knowledge will be summarized and current treatment alternatives as well as evolving therapeutic strategies will be discussed. *J Kardiologie* 2000; 7: 516–518.

Forschungsergebnisse der letzten 10 Jahre haben gezeigt, daß nahezu alle Merkmale der Herzinsuffizienz durch eine inflammatorische Zytokinaktivierung induziert werden können. So können Entzündungsmediatoren wie Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF-alpha) und Stickoxid (NO) in experimentellen Modellen eine progressive linksventrikuläre Dysfunktion, linksventrikuläres Remodelling und Lungenödem verursachen [1, 2]. Diese Ergebnisse legen nahe, daß Zytokine sowohl für die Entstehung als auch für die Progression der chronischen Herzinsuffizienz verantwortlich sind [1]. Da mit dem Aufkommen der Anti-Zytokin-Therapie nicht nur Erkrankungen wie die rheumatoide Arthritis [3], sondern auch – erstmalig im vergangenen Jahr – Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erfolgreich behandelt wurden [4], ist es auch für Kardiologen von zunehmendem Interesse, das Wissen hinsichtlich der Zytokine zu erweitern und zu vertiefen.

Inflammatorische Zytokine

Bei den Zytokinen handelt es sich um eine Gruppe biologisch aktiver Moleküle, die sich in mehrfacher Hinsicht von den besser bekannten Neurohormonen unterscheiden, aber ebenfalls bei der Herzinsuffizienz vermehrt auftreten. Mit „Zytokine“ wird eine Gruppe von Proteinmolekülen mit verhältnismäßig geringem Molekulargewicht (~ 15–30 kDa) bezeichnet, die von Zellen als Antwort auf eine Vielfalt von Stimuli sezerniert werden. Im Gegensatz zu den Zytokinen werden polypeptidische Hormone grundsätzlich von einem spezifischen Zelltyp in einem spezifischen Organ produziert und agieren auf kurze Distanz auf juxtakrine, parakrine und autokrine Weise. Bei einer ausreichend hohen Konzentration von Zytokinen können diese Moleküle wie bei der Herzinsuffizienz in den systemischen Kreislauf übertreten und dort endokrine Effekte ausüben [2]. Zytokine entfalten dabei ihre Wirkung nicht nur durch Anbindung an spezifische Rezeptoren, sondern haben vereinzelt auch direkte Effekte auf die Membranen [5].

Bei der chronischen Herzinsuffizienz sind vor allem Interleukin (IL-6) und TNF-alpha von Bedeutung [6, 7]. Beides sind Proteine mit niedrigem Molekulargewicht, werden von verschiedenen Zelltypen sezerniert und zeigen eine Vielfalt von immunologischen und inflammatorischen Wirkungen. Diese Zytokine werden nachfolgend im Detail diskutiert.

Interleukin-6

Interleukin-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin, das vor allem bei Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III–IV) und somit schlechter linksventrikulärer Funktion und schlechter Prognose in erhöhten Konzentrationen auftritt [2, 8–11]. Es konnte gezeigt werden, daß nicht nur die Plasmakonzentrationen von IL-6 von der Femoralarterie zur Femoralvene bei Versuchspersonen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz signifikant erhöht sind, sondern auch, daß es zu einem signifikanten arteriovenösen IL-6-Übertritt kommt, der mit der Schwere der chronischen Herzinsuffizienz zunimmt. Außerdem zeigte die Behandlung mit β -Blockern eine unabhängige und signifikante inverse Korrelation mit den Plasmakonzentrationen von IL-6, was auf eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems schließen läßt [11]. Wodurch die schädlichen Effekte von IL-6 hervorgerufen werden, bleibt unbekannt. Es finden sich jedoch erste Hinweise, daß IL-6 bei der Entwicklung der linksventrikulären Hypertrophie von Bedeutung ist, indem es die Glykoprotein-130-Rezeptoruntereinheit auf den Kardiomyozyten stimuliert [12, 13].

Tumor-Nekrose-Faktor-alpha

Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-alpha) wurde bereits 1975 [14] bei Untersuchungen zur endotoxininduzierten „hämorrhagischen Nekrose“ von Tumoren entdeckt. Es zeigte sich, daß das Serum der mit *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) infizierten Mäuse, die mit Endotoxin behandelt wurden, eine Substanz enthielt, die später TNF genannt wurde und selbst die tumornekrotische Verhaltensweise des Endotoxins bewirkte. Verschiedene Tests ergaben, daß TNF kein Restendotoxin, sondern ein Faktor ist, der durch Endotoxin von körpereigenen Zellen – die Autoren vermuteten, von Makrophagen – freigegeben wird. 1985 wurde Kachektin extrahiert, ein Hormon, das die Expression der Lipoproteinlipase und andere anabolische Enzyme im Fettgewebe unterdrückt [15]. Es wurde als ein Protein mit der isoelektrischen Punktzahl 4,7 und einem Molekulargewicht der Untereinheit von 17.000 klassifiziert. Unmittelbar nach der Extrahierung von Kachektin wurden die komplementären DNAs und Gene geklont, welche sich als identisch herausstellten [16].

TNF-alpha entfaltet seine Wirkung mittels der ubiquitären Rezeptoren TNF-R55 (= TNF-Rezeptor 1; TNFR-1) und TNF-R75 (= TNF-Rezeptor 2; TNFR-2). Die phänotypische

Eingelangt: 24. Mai 2000; angenommen nach Review am 20. August 2000.

Aus dem Herzzentrum Leipzig GmbH, Universität Leipzig, Deutschland

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. Dr.med.habil. Josef Niebauer, Herzzentrum der Universität Leipzig, Russenstraße 19, D-04289 Leipzig, Deutschland; E-Mail: j.niebauer@medizin.uni-leipzig.de

Expression dieser Rezeptoren zeigt jedoch wesentliche Unterschiede auf. Während TNFR-1 als der wichtigste Rezeptor angesehen wird, da über diesen die intrazellulären Wirkungen von TNF-alpha, wie die Regulierung der Stickoxidsynthase-(NOS-)Aktivität und Zytotoxizität, vermittelt werden, spielt der in größerer Zahl vorhandene TNFR-2 vor allem bei der Regulierung der TNF-alpha-Konzentrationen eine Rolle. Außerdem können die Fragmente der extrazellulären Domänen beider Rezeptoren von der Zelloberfläche abgelöst und in löslicher Form (sTNFR-1 und -2) gemessen werden. Obwohl zwischen den erhöhten sTNFR-Werten und der erhöhten Mortalität bei der chronischen Herzinsuffizienz ein enger Zusammenhang besteht [17], bleibt die Bedeutung der sTNFRs weiterhin unklar. Ferrari et al. [17] haben gezeigt, daß bei physiologischen Konzentrationen der sTNFRs diese in der Lage sind, TNF-alpha-Moleküle zu stabilisieren und dadurch deren Langzeitwirkung zu potenzieren. Höhere Konzentrationen von sTNFRs hemmen jedoch die Aktivität von TNF-alpha. Diese Ergebnisse legen nahe, daß die TNF-alpha-Aktivität bei der chronischen Herzinsuffizienz durch sTNFRs reguliert wird.

Zytokine bei chronischer Herzinsuffizienz

Zytokine spielen in der Pathogenese der chronischen Herzinsuffizienz und anderer Erkrankungen eine wichtige Rolle. Erhöhte Konzentrationen des proinflammatorischen Zytokins TNF wurden bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gefunden, und dies korrelierte signifikant mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz [18, 19]. Auch wurde eine erhöhte Expression von TNF-alpha im Herzwert von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nachgewiesen, weshalb das Herz von einigen Autoren als Quelle für systemisch erhöhte TNF-alpha-Spiegel und somit als Ursache für die inflammatorische Zytokinaktivierung angesehen wird [2]. Es wurde postuliert, daß es bei der Herzinsuffizienz aufgrund der Gewebsverletzung zu einer „Immunaktivierung“ kommt, die zu einer Freisetzung von Zytokinen führt [20]. Dieser Hypothese widersprechen jedoch Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen, die zeigen konnten, daß auch beim Fehlen von entzündlichen Infiltraten im Myokard von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz TNF und NOS exprimiert werden, was nahelegt, daß das dekompensierte Herz ein potentieller Produzent von Entzündungsmediatoren ist [21, 22]. Es ist jedoch auch denkbar, daß es infolge eines reduzierten Cardiac Outputs bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer generalisierten Hypoxie und Stimulation der TNF-Produktion kommt [23]. Wenngleich insuffizientes Myokard in der Lage ist, TNF zu produzieren, so bleibt dennoch fraglich, inwieweit diese geringen Mengen zu gesteigerten systemisch meßbaren Konzentrationen führen können. Dennoch kann man es als gesichert ansehen, daß das von Myozyten produzierte TNF negativ inotrope Auswirkungen auf das Myokard hat [22] und darüber hinaus nicht nur das linksventrikuläre Remodelling gefördert wird [24], sondern auch eine dilatative Kardiomyopathie induziert werden kann [25]. Erst kürzlich berichteten zwei Arbeitsgruppen über eine Abnahme der Konzentrationen von TNF-alpha nach Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion durch intensivste Herzinsuffizienztherapie [26] bzw. durch eine 6monatige Therapie mit Pentoxifyllin [27]. Trotz dieser ermutigenden Berichte, gibt es derzeit weder in Tierversuchen noch bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine nachweisbare Verbindung zwischen dem pathogenen Prozeß und der Zytokinaktivierung. Die Ursache der erhöhten Zytokinproduktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz bleibt weiterhin unbekannt.

Die chronische Herzinsuffizienz hat eine schlechte Prognose [28]. Bei einigen Patienten kommt es zur kardialen Kachexie, ein auszehrendes Syndrom, das mit einer sehr hohen Mortalität einhergeht [29]. Bei diesen Patienten wurden erhöhte TNF-Werte gemessen [29, 30], und diese stellen den stärksten Prädiktor für den vorausgegangenen Gewichtsverlust dar [18]. Dies steht im Einklang mit tierexperimentellen Untersuchungen, bei denen Skelettmuskelschwund und Apoptose durch TNF induziert wurden [31, 32], was die beim Patienten beobachtete Korrelation erklärt.

In eigenen Untersuchungen haben wir gezeigt, daß bakterielles Endotoxin, also Lipopolysaccharide, zur immunologischen Aktivierung bei chronischer Herzinsuffizienz beiträgt [29, 33]. Akute venöse Stauung könnte zu einer veränderten Darmpermeabilität für Bakterien und/oder Endotoxine und somit zum Übertritt dieser Stoffe in den Kreislauf führen. Dies könnte der Grund für die Aktivierung inflammatorischer Zytokine bei der chronischen Herzinsuffizienz mit der Folge einer gesteigerten TNF-alpha-Produktion sein. Tatsächlich finden sich bei Patienten mit einem hohen sCD14-Gehalt (hinweisend auf Endotoxin-Zell-Interaktion und Ablösung von CD14 von der Zellmembran) beträchtlich erhöhte Konzentrationen von TNF-alpha, s-TNFR-1, -2 und dem interzellulären Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) [29].

Da das Ausmaß des Darmwandödems nicht direkt gemessen werden kann, haben wir in unserer letzten Studie Patienten nach dem Vorhandensein oder der Abwesenheit eines verlässlichen Markers der akuten venösen Stauung, nämlich den durch Herzinsuffizienz hervorgerufenen peripheren Ödemen, eingeteilt [33], da Darmwandödeme, die eine veränderte Darmpermeabilität mit bakterieller (d. h. Endotoxin-) Translokation verursachen können, am ehesten bei mäßigen bis schweren peripheren Ödemen auftreten.

Wir konnten nachweisen, daß Endotoxinkonzentrationen und proinflammatorische Zytokine bei Patienten mit Herzinsuffizienz und peripheren Ödemen erhöht sind. Diese erhöhten Endotoxinkonzentrationen wurden durch eine verlängerte diuretische Behandlung normalisiert. Bei diesen Patienten war die Endotoxinämie nicht mit einer starken Akutphase-Reaktion, die zu einer gesteigerten hepatischen Lipopolysaccharidbindungsprotein-Synthese und einer anschließenden Blockade der lipopolysaccharid-induzierten Effekte hätte führen können, verbunden [33]. Diese Ergebnisse unterstreichen, daß bakterielles Endotoxin ein wichtiges Stimulans der immunologischen Aktivierung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz darstellt.

Obwohl eine intensive diuretische Therapie zu einer Normalisierung der Endotoxinkonzentrationen führte, hatte die Behandlung nicht eine sofortige Verminderung der Plasmazytokinkonzentrationen zur Folge [33], was in Einklang mit einer vorangegangenen Studie steht [34]. Der Grund dafür könnte zum einen ein Konzentrationseffekt aufgrund einer forcierten Diurese mit Verlust von bis zu 5 kg Körperwasser und zum anderen eine Langzeitaktivierung von Monozyten bzw. Makrophagen nach kurzfristiger Stimulation durch Endotoxine während einer Phase klinischer Verschlechterung mit venöser Stauung sein. Andererseits könnte die fehlende Abnahme des Zytokinpiegels unmittelbar nach klinischer Besserung durch eine Veränderung der Monozyten- bzw. Makrophagen-Lipopolysaccharidsensitivität verursacht sein, bei der „normalisier-

te“ Endotoxinkonzentrationen immer noch eine erhöhte Zytokinproduktion verursachen. Eine derart erhöhte zelluläre Sensitivität gegenüber Lipopolysacchariden wurde tatsächlich bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Stadium der kardialen Dekompensation beobachtet [35]. Die erhöhten TNF-Konzentrationen im Myokard von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Endstadium könnten ebenso durch Kardiomyozyten oder infiltrierende Monozyten verursacht sein, die durch eine Stimulation mit Lipopolysacchariden im Rahmen einer kardialen Dekompensation gesteigerte Mengen von Zytokinen freigeben. Bei Patienten nach Herztransplantation finden sich Kardiomyozyten (besonders bei chronischer ischämischer Herzinsuffizienz) mit erhöhten Basiswerten und gesteigerter lipopolysaccharidinduzierter TNF-Produktion [36]. In unserer Studie kam es erst nach einer längeren Phase der klinischen Stabilisierung zu einer Abnahme der TNF-Konzentrationen, und dies verdeutlicht den verzögerten Normalisierungsprozeß der Zytokinsekretion.

Abschließend gesagt kristallisiert sich heraus, daß die Zytokine zu Hauptdarstellern bei der Pathogenese und dem funktionellen Status der akuten, aber auch chronischen Herzinsuffizienz avancieren. Untersuchungen zur Anti-Zytokin-Therapie werden derzeit durchgeführt. Wir werden darüber hinaus in naher Zukunft Studien sehen, die Therapiestrategien evaluieren, welche gegen den Translokationsprozeß mit Antibiotika gegen Darmbakterien, mit Antikörpern gegen Endotoxin, aber auch deren Bindungsstellen an immunkompetenten Zellen gerichtet sind.

Literatur:

1. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail* 1996; 2: 243-9.
2. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, Mann DL. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996; 93: 704-11.
3. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9.
4. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Parilti-Eiswirth S, Hayes FA, Blosch C, Mann DL. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999; 99: 3224-6.
5. Kagan BL, Baldwin RL, Munoz D, Wisniewski BJ. Formation of ion-permeable channels by tumor necrosis factor- α . *Science* 1992; 255: 1427-30.
6. Shan K, Kurrelmeier K, Seta Y, Wang F, Dibbs Z, Deswal A, Lee-Jackson D, Mann DL. The role of cytokines in disease progression in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 218-23.
7. Niebauer J, Pflaum CD, Clark AL, Strasburger CJ, Hooper J, Poole-Wilson PA, Coats AJS, Anker SD. Deficient insulin-like growth factor 1 in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 393-7.
8. Munger MA, Johnson B, Amber IJ, Callahan KS, Gilbert EM. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 723-7.
9. Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Muller F, Andreassen AK, Nordoy I, Aass H, Espevik T, Simonsen S, Froland SS, Gullestad L. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 376-82.
10. Roig E, Orus J, Pare C, Azqueta M, Filella X, Perez-Villa F, Heras M, Sanz G. Serum interleukin-6 in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 688-90, A8.
11. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, Mabuchi N, Sawaki M, Kinoshita M. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 391-8.
12. Pennica D, Shaw KJ, Swanson TA, Moore MW, Shelton DL, Zioncheck KA, Rosenthal A, Taga T, Paoni NF, Wood WI. Cardiotrophin-1. Biological activities and binding to the leukemia inhibitory factor receptor/gp130 signaling complex. *J Biol Chem* 1995; 270: 10915-22.
13. Kunisada K, Hirota H, Fujio Y, Matsui H, Tani Y, Yamauchi-Takahara K, Kishimoto T. Activation of JAK-STAT and MAP kinases by leukemia inhibitory factor through gp 130 in cardiac myocytes. *Circulation* 1996; 94: 2626-32.
14. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3666-70.
15. Beutler B, Mahoney J, Le Trang N, Pekala P, Cerami A. Purification of cachectin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin-induced RAW 264.7 cells. *J Exp Med* 1985; 161: 984-95.
16. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, Chang M, Pan YC, Mathison J, Ulevitch R, Cerami A. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* 1985; 316: 552-4.
17. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, Cassani G, Visioli O. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1479-86.
18. Anker SD, Ponikowski P, Vamey S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-3.
19. Milani RV MM, Endres S, Eigler A, Cooper ES, Lavie CJ Jr, Ventura HO. The clinical relevance of circulating tumor necrosis factor- α in acute decompensated chronic heart failure without cachexia. *Chest* 1996; 110: 992-5.
20. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72: 561-6.
21. Habib FM, Springall DR, Davies GJ, Oakley CM, Yacoub MH, Polak JM. Tumour necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1996; 347: 1151-5.
22. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Bies RD, Lebovitz R, Mann DL. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation* 1995; 92: 1487-93.
23. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Reindl I, Volk HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 761-5.
24. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, Parrillo JE. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989; 321: 280-7.
25. Hegewisch S, Weh HJ, Hossfeld DK. TNF-induced cardiomyopathy. *Lancet* 1990; 335: 294-5.
26. Liu L, Zhao SP. The changes of circulating tumor necrosis factor levels in patients with congestive heart failure influenced by therapy. *Int J Cardiol* 1999; 69: 77-82.
27. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Wisenbaugh T, Sareli P. Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1998; 351: 1091-3.
28. Niebauer J, Clark AL, Anker SD, Coats AJS. Three year mortality in heart failure patients with very low left ventricular ejection fractions. *Int J Cardiol* 1999; 70: 245-7.
29. Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1426-30.
30. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-41.
31. Krown KA, Page MT, Nguyen C, Zechner D, Gutierrez V, Comstock KL, Glembocki CC, Quintana PJ, Sabbadini RA. Tumor necrosis factor α -induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest* 1996; 98: 2854-65.
32. Tracey KJ, Mergello S, Koplin B, Fahey TJ, Fox J, Aledo A, Manogue KR, Cerami A. Metabolic effects of cachectin/tumor necrosis factor are modified by site of production. Cachectin/tumor necrosis factor-secreting tumor in skeletal muscle induces chronic cachexia, while implantation in brain induces predominantly acute anorexia. *J Clin Invest* 1990; 86: 2014-24.
33. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJS, Anker SD. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1838-42.
34. Vanderheyden M, Keresschoot E, Paulus WJ. Pro-inflammatory cytokines and endothelium dependent vasodilation in the forearm. Serial assessment in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 747-52.
35. Vonhof S, Brost B, Stille-Siegenger M, Grumbach IM, Kreuzer H, Figulla HR. Monocyte activation in congestive heart failure due to coronary artery disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1998; 63: 237-44.
36. Wagner DR, McTiernan C, Sanders VJ, Feldman AM. Adenosine inhibits lipopolysaccharide-induced secretion of tumor necrosis factor- α in the failing human heart. *Circulation* 1998; 97: 521-4.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung