

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Enemies of the Myocytes

Mulac K

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2003; 10 (3)

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



ÖKG
Österreichische
Kardiologische
Gesellschaft

Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

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

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Enemies of the Myocytes

K. Mulac

Am 12. Oktober 2002 fand in Barcelona ein Symposium, veranstaltet vom European Institute of Healthcare, mit dem Titel „Enemies of the Myocytes“ statt.

Nach einer Einleitung von **Prof. Dr. Lars Ryden** sprach **Prof. Dr. Roberto Ferrari**, Ferrara, zum Thema „**Healthy versus sick myocytes: Metabolism, structure and function**“.

Unser Herz schlägt 96.400mal pro Tag, 35.536.000mal pro Jahr und 2.575.520.000mal pro Leben. In dieser Zeit befördert es 900 Liter Blut pro Tag, 3.285.000 Liter Blut pro Jahr und 2600 Milliarden Liter Blut pro Lebenszeit. Der Energieverbrauch beträgt pro Tag 30 kg an ATP, 10.950 kg ATP pro Jahr und 766.500 kg ATP pro gesamter Lebenszeit. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, extrahiert das Herz 80 % Sauerstoff, 18 % freie Fettsäuren, 2,5 % Glukose und 15 % Laktat aus dem arterialisiereten Blut. Die Sauerstoffspannung in den Myozyten ist so niedrig, daß sie bei einem Stop im Koronargefäßsystem gerade für 5–10 Herzschläge ausreicht. Dies wird klar, wenn man weiß, daß pro Herzschlag $1,35 \times 10^{-19}$ Ca²⁺-Ionen und 300 mg ATP umgesetzt und 89 ml Blut ausgeworfen werden. Vor diesem Hintergrund erhebt sich die Frage, ob man die Effizienz dieser „Maschine“ verbessern könnte. Dies ist leicht möglich, denn die Reduktion von 10 Herzschlägen pro Minute spart 5 kg ATP pro Tag ein, und eine Absenkung des Blutdruckes um 15 mmHg läßt weitere 10 kg ATP pro Tag einsparen.

Im fötalen Leben unterliegt ein Myozyt einem Zell- und Lebenszyklus und lebt dann als adulte Zelle ein Leben lang. Unter pathologischen Bedingungen kann ein Myozyt wiederum in das fötale Programm umschalten.

Trotz der Fortschritte in der Prävention gehen 55 % der Todesfälle zu Lasten der koronaren Herzerkrankung. Dabei spielen der Myokardinfarkt und die oft auftretende Linksherzinsuffizienz eine große Rolle. Das Ausmaß der Ischämie hängt vom Stenosegrad, von präexistenten Kollateralen, dem aktuellen Stoffwechselumsatz, genetischen Faktoren und intrinsischen Schutzmechanismen ab. Um die Lebensfähigkeit und Erholung einer Myokardzelle bei späterer Reperfusion wieder zu ermöglichen, hat das Herz durch Präkonditionierung, Stunning und Hibernation vorgesorgt. Ein Myokardinfarkt ist kein regionales Geschehen. Neben Veränderungen im Gewebe, wie Apoptose, Hypertrophie und Auftreten eines embryonalen Phänotypen, kommt es auch zu neurohumoralen Reaktionen. Der Umbau des Herzens nach einem Infarkt (Remodelling) wurde erstmals 1982 von Hochman und Bulkley für das Infarktareal selbst beschrieben und später (1985) auch auf Veränderungen außerhalb des Infarktes bezogen. Mit Remodelling sind molekulare, zelluläre, interstitielle und genetische Umbauprozesse nach einer Schädigung des Herzens gemeint, die sich klinisch als Veränderungen in Größe, Form und Funktion des Herzens darstellen. Akut kommt es im Bereich der Nekrose zu einer Dehnung des Infarktareals und im chronischen Stadium zu Hypertrophie, Apoptose, Fibrose mit Dilatation und Formänderung im nicht betroffenen Myokard. Apoptose und Hypertrophie sind sozusagen „Söhne“ der gleichen „Mutter“. Hypertrophie bedeutet Leben, Apoptose den Tod, je nachdem, welches Signal im Rahmen des Umbauprozesses an die Myokardzelle gesandt wird.

Prof. Dr. Phillip Poole-Wilson, London, UK, widmete sich dem Thema „**Not enough oxygen**.“

Von den 6 Milliarden Menschen sterben jährlich 54 Millionen (0,9 %), davon 17 Millionen (31 %) an kardiovaskulären Ereignissen (44 % KHK, 31 % Insult), 3 Millionen versterben an AIDS, 1 Million an TBC und 1 Million an Malaria. Seit Jahren sind die ischämische Herzerkrankung und zerebrovaskuläre Erkrankungen die führenden Todesursachen, dies gilt für Frauen und Männer gleichermaßen. Innerhalb der kardiovaskulären Erkrankungen beträgt die Prävalenz pro 10.000 Einwohner für England und Wales für die Angina pectoris bei Männern 44 %, bei Frauen 36 %, für die Herzinsuffizienz bei Männern 26 % und bei Frauen 38 %. Allgemein jedoch beträgt die Prävalenz der Herzinsuffizienz 1–3 %, bei den über 75jährigen 10 %. Die Inzidenz macht 0,5–1,5 % pro Jahr aus. Die Prognose ist schlechter als bei Karzinomen, wobei 50 % der Patienten nach 3 Jahren versterben. 5 % der akuten Krankenhausaufnahmen, 10 % des gesamten Bettenbelages, 40 % der Wiederaufnahmerate pro Jahr und ca. 2 % des gesamten Gesundheitsbudgets macht die Herzinsuffizienz aus. Als Ursachen für eine chronische Herzinsuffizienz gelten der Muskelfaserverlust (Infarkt, entzündliche Herzerkrankungen usw.), die unkoordinierte Kontraktion bzw. das abnorme „Timing“ der Kontraktion. Extrazelluläre Ursachen stellen Veränderungen von Form und Größe der Ventrikel dar, Änderungen in der Zellarchitektur (Zytoskelett, Faserorientierung) sowie die Fibrose und das „Slippage“ von Zellen. Zelluläre Ursachen sind Hypertrophie und Hyperplasie, Veränderungen des intrazellulären Zytoskeletts und der Struktur, genetische Veränderungen und Isoformen der kontraktilen Proteine, verminderte Energiebereitstellung, Änderungen in der Kalziumfreisetzung und -wiederaufnahme sowie der Antwort der kontraktilen Proteine auf Kalzium.

Daraus ergeben sich klinisch verschiedene Formen eingeschränkten Pumpverhaltens bei koronarer Herzerkrankung: „Stunning, Hibernation, mummified myocardium, Stuttering Ischaemia, Preconditioning, Remodelling, chronic ischaemia, ischaemic cardiomyopathy und Apoptosis/Necrosis/Autophagy“. Bezüglich der Definition der Myokardischämie herrscht ein gewisser Dissens. Man könnte die Ischämie als Imbalance zwischen der Bereitstellung von Sauerstoff und dem Aufrechterhalten eines gleichbleibenden, sicheren metabolischen Umsatzes bezeichnen.

Das Herz verbraucht in Ruhe 5 % des Herzminutenvolumens, 10 % des Sauerstoffverbrauches und weist eine arteriovenöse O₂-Differenz von 10 ml/100 ml Blut auf. Als Ursachen eines metabolischen Problems bei der Herzinsuffizienz gelten reduziertes O₂-Angebot (Ischämie oder Anämie, Blutfluß und O₂-Sättigung), abnorme oder desorganisierte Myokardstruktur, Infiltration mit Bindegewebe und Fett, reduzierte Mitochondrienfunktion (oxydative Phosphorylierung) sowie Änderungen der Mitochondrienstruktur, erhöhte Substratverwertung (Verlust an Effizienz), Blockade nicht-mitochondrialer metabolischer Stoffwechselwege, Veränderungen im relativen Verbrauch von Fett und Kohlenhydraten sowie erhöhter Bedarf an Energie und Sauerstoff im „steady

state“. So sind z. B. ATP und Kreatinphosphat pro Gramm Myokardgewebe bei Hibernation signifikant vermindert, während Laktat und die Menge an Purinbasen ansteigen. Als Signal der Aktivierung des hormonalen und des Immunsystems bei Herzinsuffizienz gelten erhöhte Sympathikotonus, Zeichen der Entzündung im Myokard selbst und erhöhte Neigung des Eindringens von Bakterien und bakterieller Produkte aus Darm und Lunge (Endotoxin-Hypothese).

Über die **Bedeutung des Diabetes mellitus** sprach **Prof. Dr. Lars Ryden**, Stockholm, Schweden.

Besonders in den unterentwickelten Ländern ist die Anzahl an Diabetikern ständig im Steigen, wobei allgemein ca. 50 % der Patienten nicht als Diabetiker diagnostiziert werden. Es gibt auch eindeutige Zusammenhänge zwischen dem Body Mass Index, körperlicher Aktivität und Diabetes mellitus. Dies unterstreicht auch das schwedische CCU-Registry, wo zusätzlich eine direkte Korrelation zwischen der Einjahresmortalität nach Myokardinfarkt und Diabetes mellitus im Vergleich zum Kontrollkollektiv gesehen wurde. Im MERIT-HF Trial war die Mortalität der Diabetiker trotz Betablockertherapie sogar höher als die Mortalität der Kontrollpersonen ohne Betablocker. Die DIGAMI-1-Studie zeigte eine höhere Mortalität im akuten Infarkt, wenn der Blutzucker schlecht eingestellt war. Wenn nach einem Myokardinfarkt die Auswurfraction gleich ist (60 %), dann zeigen Diabetiker im Vergleich zu Kontrollpatienten häufiger eine diastolische Dysfunktion, Zeichen einer Linksherzinsuffizienz (22 % vs. 14 %) und in der Nichtinfarktzone keine Hyperkinesie. Direkte Zusammenhänge zwischen der Höhe des Aufnahmeblutzuckers und der Krankenhausmortalität sind ebenfalls gezeigt worden. Kardiale Ereignisse treten bei erhöhtem Blutzucker (> 7,6 mmol/l) auch früher auf, als wenn dieser besser (< 7,6 mmol/l, DIGAMI-Studie) eingestellt ist. Als Ursachen für dieses Hochrisikoverhalten gelten neben den klassischen Risikofaktoren bei Diabetikern die endotheliale Dysfunktion, die autonome Dysfunktion, Effekte des Proinsulins und die reduzierte fibrinolytische Aktivität (PAI-1 erhöht). Durch die bessere Blutzuckereinstellung konnten der mittlere Aufenthalt an der Intensivstation um 22 % und die Bakteriämierate um 50 % gesenkt werden [van den Berghe, NEJM 2001; 345: 1359]. Die Bindeglieder zwischen Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz sind die Aktivierung von PKC und erhöhtes Diacylglykol, welche zum Anstieg von cPLA₂, PG, VEGF, ANP, BNP, TGF- β , c-fos, ET-1, PAI-1 und zur Reduktion der Na/K-ATPase führen.

Prof. Dr. Ake Hjalmarson, Göteborg, Schweden, sprach zum Thema **„Inflammation and auto-immune mechanisms“**.

Als Ursache für eine Myokarditis kommen Adenoviren, Cocksackieviren, Zytomegalieviren, Ebstein-Barr-Viren, HIV-1-Viren, Borrelien und Toxoplasmose in Frage. Durch Medikamente induziert, tritt eine Myokarditis bei Amphetaminen, Anthracyclinen (Doxorubicin), Katecholaminen, Kokain, Cyclophosphamid und IL-2 auf. Im Rahmen einer Hypersensitivitätsreaktion kann eine Myokarditis bei Hydrochlorothiaziden, Methyl dopa, Penicillin, Sulfadiazin und Sulfamethoxazol festgestellt werden. Bei systemischen Erkrankungen wie Morbus Crohn, Kawasaki Disease, Sarkoidose, systemischem Lupus erythematoses, Colitis ulcerosa, Abstoßungsreaktion, Riesenzellmyokarditis und Peripartum-Myokarditis

gibt es eine Begleitmyokarditis. Eine akute virale Infektion führt zur Nekrose von Myozyten und zur Makrophagenaktivierung. In der Folge kommt es zur Zytokinexpression und Bildung von IL-1 und IL-2. Dies leitet in das subakute Stadium mit Infiltration mononukleärer Zellen, Auftreten von Natural-Killerzellen (Perforin) und zytotoxischen T-Lymphozyten sowie B-Lymphozyten mit Bildung neutralisierender Antikörper (AK) über. Im chronischen Stadium kommt es zum Zelltod und zur Fibrose, zur Dilatation des Herzens, dilatativen Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz. Als Diagnosekriterien für eine Myokarditis (Biopsie, Autopsie) gelten die Histologie, die Immunologie, immunchemische Methoden, die kardiale Dysfunktion (\pm), Arrhythmien (\pm), plötzlicher Herztod (\pm), Schmerzen (\pm), EKG-Veränderungen (\pm) und die Serologie. Biopsien werden nach der Dallas-Klassifikation beurteilt. Bei unerwarteten plötzlichen Todesfällen von Patienten unter 40 Jahren sind bei 22 % (bei Orientierungsläufern unter 33 Jahren bei 62 %; bei Luftwaffenrekruten unter 22 Jahren bei 42 %) Zeichen einer Myokarditis festgestellt worden. Bei Diskrepanzen zwischen den klinischen und den histologischen Kriterien für eine Myokarditis können folgende Untersuchungen durchgeführt werden: Autoimmunserummarker, ICAM-1, Major Histocompatibility Complex (MHC), TnT, Enterovirus-RNA in der Myokardbiopsie und die Antimyosin-Szintigraphie. Eine Autoimmunmyokarditis kann nach einem Myokardinfarkt (Dressler-Syndrom), einer Cocksackie-B3-Virusinfektion, nach einer *Trypanosoma cruzi*-Infektion und als *Post-partum*-Kardiomyopathie auftreten. Bei der familiären dilatativen Kardiomyopathie (DCM) können in 58 % kardiale Antikörper festgestellt werden. 20 % der asymptomatischen Verwandten waren AK-positiv im Vergleich zu 3,5 % der Kontrollpatienten ($p = 0,0001$). In einer Vergleichsuntersuchung hatten 24 % der Verwandten von Patienten mit familiärer DCM, aber nur 15 % der Patienten mit nichtfamiliärer DCM positive Antikörper. Antikörperpositive Verwandte waren jünger, hatten signifikant größere linke Ventrikel und eine reduzierte Verkürzungsfraction (fractional shortening) im Vergleich zu AK-negativen Verwandten. In einer Studie [Wojcicz, Circulation 2001; 104: 39–45] wurden Patienten mit entzündlicher DCM mit Prednison über 90 Tage und mit Azathioprin über 100 Tage behandelt und nach 2 Jahren nachuntersucht. Die behandelten Patienten zeigten eine signifikant bessere Auswurfraction als das Vergleichskollektiv. Auch eine Therapie mit Immunadsorption von IgG bei idiopathischer DCM [Felix, JACC 2000; 35: 1590–8] zeigte bis zu einem Jahr nach Therapie signifikante Anstiege für den Cardiac Index und die Auswurfraction. Die NYHA-Stadien reduzierten sich von überwiegend III und IV auf I und II im Vergleich zur Kontrolle.

Prof. Dr. Jordi Soler-Soler, Barcelona, Spanien, sprach zum Thema **„By blocking the neuro-hormonal activation“**.

Nach einem Index-Event (Infarkt, Myokarditis, Klappenfehler usw.) kommt es nicht nur zum linksventrikulären Remodelling mit LV-Dysfunktion, sondern auch zur neuroendokrinen Aktivierung. Dabei werden erhöhte Spiegel zahlreicher Substanzen, wie Noradrenalin, Adrenalin, Renin, Angiotensin II, Aldosteron, Vasopressin, Neuropeptid Y, Vasopeptidase, Prostaglandine, atriales natriuretisches Peptid, Endothelin, Betaendorphin, Calcitonin, Wachstumshormon, Cortisol, TNF- β , Neurokinin A und Substanz P, gemessen.

Schon in der CONSENSUS-I-Studie wurde bei Patienten mit NYHA IV eine signifikante Mortalitätsreduktion unter Captopril gesehen (1 Jahr: Captopril 36 % vs. Placebo 52 %; 4 Jahre: Captopril 86 % vs. Placebo 88 %). Faßt man die Daten der Studien SOLVD, SAVE, AIRE und TRACE (12.763 Patienten) zusammen, dann ergibt die kumulative Mortalität in der Verumgruppe nach 3 Jahren 23 % und in der Placebogruppe 26,8 %. Daher sind zusätzliche Therapien angezeigt. In der RALES-Studie wies die Spironolactongruppe eine Zweijahresüberlebensrate von 65 % gegenüber 54 % in der Placebogruppe auf. 95 % der Patienten in der RALES-Studie bekamen zusätzlich ACE-Hemmer und 10 % der Patienten einen Betablocker. Der Vergleich von Losartan mit Captopril in der ELITE-II-Studie und von Valsartan mit Placebo in der Val-HEFT-Studie zeigte mit dem AT₁-Blocker und dem jeweiligen Vergleichspräparat keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Mortalität. Der kombinierte Endpunkt Mortalität und Morbidität erbrachte in der Val-HEFT-Studie mit einem $p = 0,009$ jedoch schon eine deutliche Differenz, das gleiche gilt für die Freiheit von Ereignissen über 27 Monate ($p = 0,0002$). In dieser Studie zeigten jene Patienten, die Valsartan und einen Betablocker (65 % der Patienten) einnahmen, eine Mortalitätsreduktion, Patienten ohne gleichzeitige Betablockertherapie (35 % der Patienten) zeigten dies nicht. In einer Folgestudie [Wong, JACC 2002; 40: 940] konnte eine Therapie mit Valsartan + ACE-Hemmer + Betablocker keine Verbesserung der Auswurfraction oder des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers nachweisen, im Gegensatz zur Kombination AT₁-Blocker + ACE-Hemmer (Tabelle 1).

Studien, die bezüglich Mortalität keine Reduktion zum Vergleichspräparat gezeigt haben, sind ELITE II und OPTIMAAL für Losartan, Val-HEFT für Valsartan, OVERTURE für Omapatrilat, REACH und ENABLE für Bosentan, EARTH für Darusentan und RENEWAL für Etanercept (TNF- α). Zur Zeit laufen noch folgende Studien: CHARM (Candesartan bei HF/LV-Dysfunktion, 7601 Patienten), VALIANT (Valsartan bei AMI+HF/LV-Dysfunktion, 14.808 Patienten) und EPHEBUS (Epleronone bei AMI+HF, 6450 Patienten).

Prof. Dr. C. Kluft, Leiden, Niederlande, behandelte das Thema „By controlling inflammation“.

Erhöhte Entzündungsparameter wurden bei ausgeprägter Atherosklerose, akutem Koronarsyndrom, aber auch bei der Herzinsuffizienz nachgewiesen. Zu diesen zählen vWF, VCAM, ICAM, P-Selectin, E-Selectin, MCP-1, IL-8, IL-6, IL-1b, IL-18, CD 40L, TF, PAI-1, TGF- β , PAPP-A, PTX3, NF κ B, TNF- α , die zum Teil über die Leber zu erhöhten Spiegel von CRP, SAA und S-PLA2 führen. Die Entzündung ist ein natürlicher Prozeß, der als Antwort auf ein Trauma einen Heilungs- oder Regenerationsvorgang initiiert oder Mechanismen entwickelt, die die Schädigung begrenzen. Dazu ist es notwendig, den Triggermechanismus zu entfernen oder zu neutralisieren. Zu diesen Triggern zählen Lipidablagerungen, Oxydationsprodukte, Bakterien, glykosylierte Proteine, Homocysteinsäure, erhöhter Blutdruck, Flußbehinderungen sowie Thrombozytenaggregate und Thromben. Diesbezügliche Interventionen sind erfolgreich. So konnte Crisby nach 3 Monaten Therapie mit 40 mg Pravastatin in Karotisplaques weniger Lipid, weniger ox-LDL, weniger Makrophagen, T-Zellen, Matrixmetalloproteinase 2 und Apoptosen sowie mehr Kollagen und TIMP-1 nachweisen. Individuen, die eine Prädisposi-

tion zu erhöhter Entzündungsreaktion haben, weisen Polymorphismen im MMP-3-Gen, im Interleukin-6-Gen, im Fibrinogen-Gen, im PAI-1-Gen, im TLP4-Gen und im ICAM-1-Gen auf. Was ICAM-1 betrifft, so ist ein K469-E-Polymorphismus mit Veränderungen in der Interaktion mit LFA-1 und B-Zellen vergesellschaftet. Dies geht einher mit einem höheren Risiko für koronare Herzerkrankung, Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit und vaskulärer Demenz, des weiteren für diabetische Retinopathie, Allograft-Rejection und früherem Beginn eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Um nach einem Infarkt die Nekrosebildung zu reduzieren und Myokardzellen zu retten, stehen folgende antiinflammatorischen Möglichkeiten zur Verfügung: die Inhibition von Komplement, CRP, PLA2 oder IL-8, Na⁺/H⁺-Exchange-Inhibitoren sowie die Reduktion einer späteren Apoptose. Im Tierexperiment zeigte eine Injektion von humanem CRP eine Größenzunahme des Infarktes um 40 %. CRP aktiviert Komplement, Komplementdepletion hebt diese CRP-Wirkung auf. Gefäßthromben fördern die Entzündung durch Effekte auf Thrombozyten und Koagulationsprodukte (Thrombin, Protein C-Rezeptor) wie auch erhöhte Fibrinogenspiegel die Atherosklerose fördern. Präventive Medikamente wären Acetylsalicylsäure, Coumarine, Diät, Statine, Fibrate, ACE-Hemmer und Antidiabetika (Glitazone). Rho-Aktivierung ist in die Regulation von t-PA, PAI-1 und TF in Gefäßzellen, Monozyten/Makrophagen involviert. Statine weisen antiinflammatorische Effekte durch Inhibierung von RAS/Rho auf, sie inhibieren auch die Leukozytenfunktionen durch Bindung an ein regulatorisches Integrin. 6 Wochen nach einer Therapie mit 20/40 mg Simvastatin waren die Spiegel für IL-6, IL-8 und MCP-1 gesunken. Statine stimulieren PPAR- α (peroxisome proliferator activated receptors, eine Subfamilie der nuclear hormone receptors). Die Stimulation von PPAR- α bedeutet Reduktion der Inflammation. Bei Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Monozyten/Makrophagen beeinflusst PPAR- α die Monozytenrekrutierung (MCP-1, Endothelin), die Transmigration (MMP-9), die Schaumzellbildung (SR-BI), die Gerinnung (TF), die Antiinflammation (inhibiert AP-1, NF κ B-Interaktion, induziert I κ B, C1EBB/GRIPI) und reduziert den oxydativen Streß. PPAR- γ -Stimulation greift in den NF κ B-Prozeß ein, direkt aber auch durch Blockierung des Abbaues von I κ B. I κ B ist ein Inhibitor von NF κ B. NF κ B ist der am besten bekannte Transkriptionsfaktor für die Entzündung. Blockiert man NF κ B,

Tabelle 1: Verbesserung der Mortalität durch neurohumorale Modulation (%)

	1 Jahr		4 Jahre	
	Placebo	Therapie	Placebo	Therapie
NYHA I				
SOLVD-P	5	5	16	15
SAVE	14	10	25	20
CAPRICORN	15	12	-	-
NYHA II/III				
SOLVD-T	16	12	40	35
CIBIS-II	13	7	-	-
MERIT	10	7	-	-
NYHA IV				
CONSENSUS I	52	36	88	86
COPERNICUS	19	11	-	-
RALES	25	18	-	-

blockiert man großteils die Entzündungsreaktion. Zu den Aktivatoren von NFκB zählen Zytokine (TNFα und TNFβ, IL-1, IL-2, IL-17), Wachstumsfaktoren (GM-CSF, Insulin, nerve growth factor, PDGF), Immunrezeptorliganden (IgM, CD3, CD4, CD28, CD40), Streßreaktionen (Reoxygenation, Hypoxie, Blutung), Bakterien und Bakterienprodukte (*Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, Lipopolysaccharide, Exotoxin B, Toxic shock-Syndrom-Toxin), Viren- und Virenprodukte (HIV-1, HTLV-1, CMV, EBV, double stranded RNA), Xenobiotika (Antigene, Cycloheximide, Phorbolster, Concanavalin A, Phythämagglutinin, Calciumionophore) und Umgebungsnoxen (UV-Licht, ionisierende Strahlung, Chrom, Kobalt, Nickel). Inhibitoren von NFκB sind Zytokine (IL-10), Immunsuppressiva (Glukokortikoide, T-Zellblocker [Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin]), NSAID (ASS, Tepoxalin), cAMP-Agonisten und -Aktivatoren (PGE₂), Neurotransmitter (NO), Antioxydantien, Goldverbindungen, Gliotoxin (fungaler Metabolit) und synthetische Peptidproteosomen-Inhibitoren. Auch AII stimuliert über NFκB-Endothelzellen zur Freisetzung von VCAM-1 und glatte Muskelzellen zur Freisetzung von IL-6 sowie direkt die Bildung von MCP-1.

Prof. Dr. Anversa, New York, USA, sprach zum Thema „**How far are we from creating new myocytes and vessels?**“

Er stellte eine Reihe von laborchemischen Ansätzen zur Zellzüchtung und zum Nachweis (histochemisch, zytologisch, mittels Phasenkontrastmikroskopie, Immunfluoreszenzmethoden) von Herzmuskelzellen und Gefäßzellen vor, die den Rahmen dieses Kongreßberichtes sprengen würden. Zusammenfassend kann man sagen, daß es sowohl zirkulierende als auch residente kardiale Stammzellen gibt, die sich in verschiedene Zelllinien des Myokards differenzieren können und funktionell kompetente Myozyten, Arteriolen und kapilläre Strukturen beim gesunden Erwachsenen und auch beim erkrankten Herzen bilden können.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. med. Karl Mulac

*II. Interne Abteilung mit Kardiologie, Nephrologie,
Angiologie und Intensivmedizin*

a. ö. Krankenhaus Wiener Neustadt

Corvinusring 3–5

2700 Wr. Neustadt

E-Mail: mulac.357@gmx.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)