

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

GROHE C, MEYER R, VETTER H
Östrogen und Myokard

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 1999;
6 (8), 412-414

Journal für Menopause 1999; 6 (1) (Ausgabe für Schweiz), 14-19

Journal für Menopause 1999; 6 (1) (Ausgabe für Deutschland)
12-16

Journal für Menopause 1999; 6 (1) (Ausgabe für Österreich)
15-19

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

ÖSTROGEN UND MYOKARD

Summary

Gender-based differences in the prevalence and natural history of diseases such as hypertension and ventricular remodeling raise the possibility that estrogen may have direct effects on cardiac tissue. However, the relative contribution of estrogen-mediated effects on systemic factors versus potential direct effects of estrogen have not been studied. As a first step toward determining whether the heart is a target organ for estrogen action, we investigated whether cardiac

myocytes and fibroblasts express functional estrogen receptors. Furthermore we studied the effects of various estrogen metabolites on cardiac fibroblast growth and how this process can be modulated by ACE inhibitors. Here we show that cardiac myocytes and fibroblasts contain functional estrogen receptors and estrogen regulates expression of specific cardiac genes. These data suggest that gender-based differences in cardiac diseases may in part be due from direct effects of estrogen on the heart.

gleichaltrigen Männern aufweisen [1–4]. Die Inzidenz nimmt jedoch nach der Menopause deutlich zu. Die Mechanismen, welche für diese Beobachtung verantwortlich gemacht werden können, sind jedoch unklar. Tierexperimentelle Untersuchungen verweisen auf die mögliche Rolle des Geschlechtshormons Östrogen in der Pathogenese dieses Prozesses [5, 6, 7]. Diese Untersuchungen zeigen, daß ein Östrogendefizit in ovariectomierten Ratten die Herzhypertrophie fördert und eine Östrogensubstitution diesen Effekt moduliert [8]. Weiterhin findet sich eine verminderte Kontraktilität des Myokards in ovariectomierten weiblichen Ratten, diese Reduktion der Kontraktilität kann jedoch durch eine Östrogensubstitution der Tiere positiv beeinflusst werden [9]. Diese Veränderungen in der Kontraktilität des Herzens werden auf signifikante Unterschiede in den Expressionsmustern der Strukturproteine, wie z. B. der Myosin-Schwerkette, des kontraktile Apparates zurückgeführt. Weitergehende Untersuchungen, die einen positiven Einfluß von Östrogen auf den Herzmetabolismus und die Kontraktilität, wie z. B. vermehrte Glukoseaufnahme und Zunahme der NO-Synthase-Aktivität, demonstrieren, unterstützen die Annahme, daß Östrogen die Pathogenese kardialer Erkrankungen moduliert [10].

ZUSAMMENFASSUNG

Frauen vor den Wechseljahren leiden deutlich seltener an kardialen Erkrankungen als Männer der gleichen Altersgruppe. Die Inzidenz der kardialen Erkrankungen, wie der hypertensiven Herzkrankheit, nimmt jedoch für das weibliche Geschlecht nach der Menopause deutlich zu. Daher wird für die weiblichen Geschlechtshormone, insbesondere für die Gruppe der Östrogene, heute eine modulierende Rolle in der Pathogenese dieser Erkrankungen diskutiert. Von besonderer Bedeutung ist das Hormon 17 β -Östradiol, ein Östrogenmetabolit, dessen Blutplasmaspiegel nach der Menopause signifikant absinkt. Als Steroidhormone entfalten die Östrogene langanhaltende, genomische Wirkungen über einen intrazellulären Rezeptor. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen nun, daß im Myokard funktionelle Östrogenrezeptoren

existieren. Die Aktivierung dieser Rezeptoren führt zur vermehrten Expression östrogenempfindlicher Gene, z. B. NO-Synthasen, die Einfluß auf die Kontraktilität des Myokards nehmen können. Darüber hinaus steigern die verschiedenen Östrogenmetaboliten das Wachstum kardialer Fibroblasten unterschiedlich und beeinflussen somit die kardiale Fibrose des Herzens. Dieser pathologische Umbauprozess ist durch die Gabe von Angiotensin Converting Enzym-Inhibitoren (ACE-Hemmern) positiv zu modulieren.

EINLEITUNG

Eine Vielzahl klinischer Studien belegt, daß prämenopausale Frauen eine deutlich geringere Inzidenz für die hypertensive Herzkrankheit (Linksherzhypertrophie und progrediente Herzinsuffizienz im Rahmen des Bluthochdruckes) im Vergleich zu

Traditionell wurde der Einfluß von Östrogen auf kardiovaskuläre Erkrankungen mit systemischen Effekten dieses Hormons verbunden, insbesondere auf den Lipidstoffwechsel und die Gerinnungsfaktoren. Neuere Untersuchungen zeigen nun, daß nicht

nur diese systemischen Effekte, sondern auch direkte Effekte auf die Gefäßwand zu den antiatherosklerotischen Eigenschaften beitragen. Die glatten Muskelzellen der Gefäßwand besitzen funktionelle Östrogenrezeptoren, und Östrogen nimmt Einfluß auf den Heilungsprozeß der Gefäßwand, wie in einem Atherosklerosemodell an Mäusen gezeigt wurde (A. carotis-Läsion) [11, 12]. Diese Befunde weisen darauf hin, daß die Gefäßwand ein Zielorgan der Östrogene ist. Der Einfluß von Östrogen auf Kardiomyozyten und Kardiofibroblasten wird jedoch nur unvollständig verstanden, daher wurde von unserer Arbeitsgruppe untersucht, ob auch das Myokard ein Zielorgan für Östrogen ist.

EINFLUSS AUF KARDIOMYOZYTEN

In früheren Untersuchungen ging man davon aus, daß das Myokard von Östrogenrezeptoren weitgehend frei sei. Der Nachweis des Östrogenrezeptors in myokardialen Zellen beschränkte sich bisher auf Nachweise der Bindung von Tritium-(³H)-Östradiol im Myokard adulter Tiere. Dabei wurden Versuchstiere ovariectomiert und markiertes Östrogen in den Blutkreislauf injiziert [13]. In den Herzen von Pavianen (*Papio cynocephalus*) konnte bei Anwendung dieser Methode die Östrogenbindung sowohl in den Atrien als auch, in geringerem Umfang, in den Ventrikeln gezeigt werden [14].

Nun konnten erstmalig Östrogenrezeptoren beider Isoformen (α

und β) [15] auf mRNA- und Proteinebene in isolierten Kardiomyozyten des Menschen sowie in Kardiofibroblasten neonataler und adulter Ratten nachgewiesen werden [16]. Die immunzytochemische Auswertung zeigte in unstimulierten Zellen ein für diese Rezeptoren typisches Verteilungsmuster mit einer deutlichen zytoplasmatischen und nukleären Fluoreszenz. Nach Östrogenstimulation wurde ein Großteil des nachweisbaren Proteins in den Nucleus der Zellen verlagert. Beide Rezeptorsubtypen waren durch den Östrogenantagonisten ICI 182780 hemmbar, so daß die Entwicklung spezifischer Östrogenantagonisten für den entsprechenden Subtyp abzuwarten bleibt, um die entsprechende Zielgenaktivierung im Myokard durch die Isoformen weiter zu klären. Zellen weiblichen Ursprungs exprimierten insgesamt mehr Rezeptorprotein als Zellen männlichen Ursprungs. Östrogenrezeptoren der Kardiomyozyten neonataler Tiere sind nur mit geringen Mengen an endogenem Östrogen in Verbindung gekommen, da die Eigenproduktion noch nicht vollständig aktiv und das mütterliche Östrogen durch α -Fetoprotein gebunden ist. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die transkriptionelle Regulation der Östrogenrezeptoren durch das Geschlecht und durch weitere regulierende Transkriptionsfaktoren bestimmt wird.

Über den Anteil der jeweiligen Isoformen an der transkriptionellen Aktivität im Myokard läßt sich zum jetzigen Zeitpunkt keine Aussage machen. Hierzu bedarf es Untersuchungen an

transgenen Mäusen, denen jeweils eine Rezeptorisoform fehlt, oder Untersuchungen mit Hilfe von zu entwickelnden Hemmstoffen der jeweiligen Isoform. Die obengenannten Befunde belegen, daß das Myokard ein Zielgewebe für Östrogen ist. Da der Östrogenmetabolismus wesentlich von Alter und Geschlecht abhängig ist und die Östrogensynthese postmenopausal vornehmlich außerhalb der Ovarien stattfindet, wurde untersucht, ob das Myokard auch selbst Östrogen aus Vorläuferhormonen synthetisieren kann. Es konnte das notwendige Enzym (cyp450 Aromatase) für die Konversion der C₁₉-Steroide in neonatalen und adulten Kardiomyozyten nachgewiesen werden. Weiterhin demonstrierten Untersuchungen mit Androstendion und Testosteron, daß Kardiomyozyten diese Vorläuferhormone zu Östrogen metabolisieren können [17]. Zusammenfassend zeigen diese Beobachtungen, daß Östrogen sowohl systemisch als auch autokrin in den zellulären Metabolismus der Kardiomyozyten eingreift. Um den Stellenwert funktioneller Östrogenrezeptoren im Myokard zu charakterisieren, wurde der Einfluß von Östrogen auf östrogenempfindliche Gene untersucht (NO-Synthasen).

Endogenem Stickstoffmonoxid (NO) wird als Signalmolekül eine wichtige Rolle in der Herzfunktion zugeordnet [18]. Die NO-Synthese wird durch NO-Synthasen katalysiert, wobei drei verschiedene Isoformen beschrieben sind. In kardialen Myozyten der Ratte konnte die Expression der endothelialen NO-Synthase (eNOS) und der induzierbaren NO-Synthase

(iNOS) nachgewiesen werden [19, 20], die neuronale NO-Synthese (nNOS) wird hingegen nicht in Kardiomyozyten exprimiert. Die Expression der iNOS wird in Kardiomyozyten durch zahlreiche Zytokine (Interleukin 1 β , IFN γ) induziert, während die Expression von eNOS konstitutiv erfolgt. Die Aktivität der eNOS ist im Gegensatz zu iNOS von der Kalziumkonzentration abhängig und wird im Myokard durch adrenerge Agonisten oder über muskarinische Rezeptoren stimuliert. Darüber hinaus induziert 17 β -Östradiol die Aktivierung der NOS-Aktivität im Herzen. Die östrogenvermittelte NOS-Aktivität konnte durch Östrogen-Antagonisten gehemmt werden, was auf einen über den Östrogenrezeptor vermittelten Regulationsmechanismus schließen läßt. Es konnte erstmals ein durch 17 β -Östradiol induzierter Expressionsanstieg von iNOS und eNOS in neonatalen und adulten Kardiomyozyten gezeigt werden. Der Anstieg der Expression wurde durch den Östrogenantagonisten ICI 182780 inhibiert. Dies bedeutet, daß der aktivierte Östrogenrezeptor die Genexpression von NO-Synthasen reguliert. Da beide Östrogenrezeptorisoformen, ER α und ER β , in gleichem Maße durch ICI 182780 inhibiert werden, kann keine Aussage darüber getroffen werden, welcher Subtyp bzw. welche Dimerform die Expression vermittelt.

Die biologische Funktion und die pathophysiologische Bedeutung von NO und NOS im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen werden in der Literatur kontrovers diskutiert. NO fungiert als Vasodilatator und nimmt dadurch Einfluß auf die Steuerung des

Blutdruckes. Eine Absenkung des Blutdruckes durch Gefäßerweiterung spricht für einen protektiven Effekt auf die Ausprägung von arterieller Hypertonie und auf die Entstehung der hypertensiven Krankheit. Darüber hinaus besitzt NO antiarteriosklerotische Eigenschaften, indem es die Aggregation der Blutplättchen verhindert und die Adhäsion von Blutplättchen und Leukozyten an das Gefäßendothel hemmt. Außerdem inhibiert NO die Proliferation von glatten vaskulären Muskelzellen und deren Produktion von extrazellulärer Matrix. Auf diese Weise wird die Ausbildung fibrotischer Plaques und die Entwicklung von Arteriosklerose behindert.

Die direkten physiologischen Effekte von NO auf das Myokard und ihre pathologische Bedeutung sind weniger eindeutig und teilweise widersprüchlich. NO entfaltet seine Wirkung hauptsächlich über den Second Messenger cGMP, der die cGMP-abhängige Proteinkinase (PKG) aktiviert. Es bestehen Wechselwirkungen zwischen cGMP und einer Phosphodiesterase (PDE), die zu einer Dephosphorylierung des L-Typ-Kanals führen und somit den Kalziumstrom regulieren. Die Hemmung des Kalziumstromes in die Myokardzelle hat eine verringerte Kontraktionskraft des Herzens (negativ inotroper Effekt) und einen verminderten O₂-Bedarf zur Folge. Weitere Studien ergaben Hinweise auf eine mögliche apoptotische Aktivität von NO und warfen die Frage auf, ob eine erhöhte NOS-Aktivität mit der Induktion von kardialen Erkrankungen verbunden ist. In Studien an Patienten mit Herzkrankheiten konnte tatsächlich

eine erhöhte eNOS-Expression in Kardiomyozyten nachgewiesen werden. Der Expressionsanstieg wurde unabhängig von der Art der Erkrankung (Idiopathische Kardiomyopathie, Ischämie, Herzklappenfehler) beobachtet. In neueren Untersuchungen konnte schließlich ein positiver Effekt von NO auf die Adaptionfähigkeit von Kardiomyozyten im Zustand chronischer Myokardischämie nachgewiesen werden [11]. Diese Befunde werden durch eigene Beobachtungen unterstützt, daß eine Östrogen substitution in ovariectomierten Ratten mit Myokardinfarkt zu einer Verbesserung der Kontraktilität und zu einer Heraufregulation der NO-Synthasen führt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Kardiomyozyten funktionelle Östrogenrezeptoren besitzen, und daß eine Östrogensynthese im Myokard möglich ist. Weiterhin aktivieren die funktionellen Rezeptoren Zielgene im Herzen, die eine wichtige Rolle in der Pathogenese kardialer Erkrankungen spielen.

EINFLUSS AUF KARDIO-FIBROBLASTEN

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist ein unabhängiger Risikofaktor für den plötzlichen Herztod, und die Inzidenz des Krankheitsbildes wird durch Alter und Geschlecht der Patienten beeinflusst [21]. Im Rahmen der fortschreitenden Herzhypertrophie kommt es zu einer kardialen Fibrose, die durch das Wachstum der Kardiofibroblasten und die Zunahme der extrazellulären Matrix des Herzens geprägt ist.

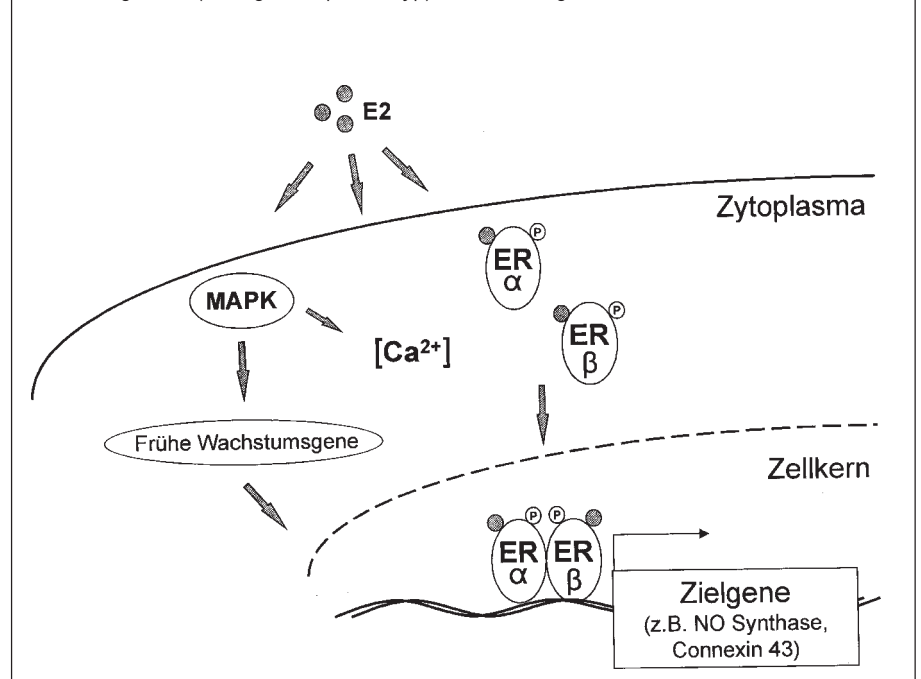
Während Angiotensin II bekanntermaßen als Mitogen das Wachstum dieses Zelltyps nachhaltig über den AT I-Rezeptor beeinflusst [22], war der Einfluß der verschiedenen Östrogenmetaboliten auf das Zellwachstum bisher unklar. Daher wurde der Einfluß verschiedener Östrogene auf die Proliferation der Kardiofibroblasten Gegenstand dieser Untersuchungen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die Abkömmlinge des 17 β -Östradiol und des Östronstoffwechsels sich erheblich in ihrer Tendenz, das Wachstum der Kardiofibroblasten zu stimulieren, unterscheiden. Östron und seine Metaboliten induzieren eine Zunahme des Zellwachstums, während 17 β -Östradiol und seine Abkömmlinge nicht wachstumsfördernd wirken. Ebenso führt die Inkubation mit Östron zu einer signifikanten Zunahme der Expression früher Wachstumsgene [23]. Die Familie der „Immediate early genes“ wirkt als Transkriptionsfaktor auf die Zellteilung. Insbesondere gehören die untersuchten Gene (c-fos, Egr-1, Sp-1) zu einer Gruppe von Wachstumsregulatoren, die wesentlichen Anteil an der Proliferationskontrolle der Zelle nehmen. Jedoch war die unterschiedliche Kapazität der Östrogenmetaboliten, das Wachstum im Herzen zu beeinflussen, bisher unklar. Obwohl 17 β -Östradiol die höhere Affinität zu beiden Östrogenrezeptor-Isoformen besitzt, wirken Östron oder andere Östronmetaboliten stärker auf das Wachstum. Diese Befunde lassen sich somit nicht allein über eine Bindungsaktivität des Liganden erklären, sondern lassen vermuten, daß weitere wachstumsregulierende Signalkaskaden außer

der spezifischen Rezeptorbindung eine Rolle in der Wachstumskontrolle spielen können. Die Wachstumsinduktion durch Östron findet sich nicht allein in Fibroblasten, sondern ließ sich auch in verschiedenen Skelettmuskelzelllinien reproduzieren und verweist somit auf ein ubiquitär vorliegendes Phänomen einer unterschiedlichen Mitogenität der Östrogenmetaboliten.

Untersuchungen von Kalenga [24] zeigen, daß Angiotensin II die Expression von Östrogenrezeptoren in Muskelzellen des Uterus stimuliert. Diese Befunde ließen sich in Kardiofibroblasten nachvollziehen und legen nahe, daß eine Wechselwirkung zwischen dem Östrogen- und dem

Renin-Angiotensin-Aldosteron-Stoffwechsel auch im Herzen besteht. Diese Annahme wird durch Befunde unterstützt, die eine Inhibition der Östronwirkung auf das Wachstum durch Angiotensin Converting Enzym-Inhibitoren (ACE-Hemmer) belegen [23]. Schließlich weisen neuere Untersuchungen darauf hin, daß neben den beschriebenen genomischen Wirkungen auf das Myokard auch nichtgenomische Mechanismen, wie z. B. Einfluß auf schnelle Signalkaskaden und den L-Typ-Kalziumstrom, eine wichtige Rolle in der Entstehung kardialer Erkrankungen spielen. Die komplexe Regulation der verschiedenen Wirkungsmechanismen ist in Abbildung 1 dargestellt. Aus der

Abbildung 1: Schematische Darstellung der nichtgenomischen und genomischen Wirkungsmechanismen von Östrogen (hier 17 β -Östradiol, E2) im Myokard. E2 wirkt sowohl direkt über eine Bindung an den Östrogenrezeptor auf die transkriptionelle Aktivierung von Zielgenen als auch nichtgenomisch über die Stimulation von zytoplasmatischen Signalkaskaden, z. B. MAPK. Abkürzungen: ER (Östrogenrezeptorsubtyp), MAPK: Mitogen aktivierte Proteinkinase.



komplexen Verknüpfung von nichtgenomischen und genomischen Effekten läßt sich schließen, daß weitere Untersuchungen notwendig sein werden, um die Rolle von Östrogen in der Pathogenese kardialer Erkrankungen zu klären.

Literatur

1. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951–7.
2. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1976; 76: 447–52.
3. Fiebach NH, Hebert PR, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of high blood pressure and cardiovascular disease in women. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 646–54.
4. Marcus R, Krause L, Weder AB, Dominguez-Meija AN, Schork D, Julius S. Sex-specific determinants of increased left ventricular mass in the Tecumseh blood pressure study. *Circulation* 1994; 90: 928–36.
5. Cabral AM, Vasquez EC, Moyses MR, Antonio A. Sex hormone modulation of ventricular hypertrophy in sinoaortic denervated rats. *Hypertension* 1988; 11: 193–7.
6. Jaiswal YK, Kanungo MS. Expression of actin and myosin heavy chain genes in skeletal, cardiac and uterine muscles of young and old rats. *Biochem Biophys Res Com* 1990; 168: 71–7.
7. Klangkalya B, Chan A. The effects of ovarian hormones on beta-adrenergic and muscarinic receptors in rat heart. *Life Sciences* 1988; 42: 2307–14.
8. Malhotra A, Buttrick P, Scheuer J. Effects of sex hormones on development of physiological and pathological cardiac hypertrophy in male and female rats. *Am J Physiol* 1990; 259: H866–H871.
9. Scheuer J, Malhotra A, Schaible TF, Capasso J. Effects of gonadectomy and hormonal replacement on rat hearts. *Circ Res* 1987; 61: 12–9.
10. Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moncada S. Induction of calcium-dependent nitric



Dr. Christian Grohé

Geboren 1961 in Bonn. Studium der Humanmedizin in Bonn, Berlin, Zürich und Boston. Seit 1989 wissenschaftlicher Assistent an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Bonn. 1990 bis 1992 Forschungsaufenthalt am UT Southwestern Medical Center – Molecular Cardiology, Dallas, Texas, USA. 1997 Habilitation.

Cardiology, Dallas, Texas, USA. 1997 Habilitation.

Arbeitsschwerpunkte: hormonelle Regulation kardiovaskulärer Erkrankungen.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Christian Grohé
Medizinische Universitäts-Poliklinik
D-53111 Bonn, Wilhelmstraße 35–37*

oxide synthases by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5212–6.

11. Takano H, Tang XL, Qui Y, Guo Y, French BA, Bolli R. Nitric oxide donors induce late preconditioning against myocardial stunning and infarction in conscious rabbits via an antioxidant-sensitive mechanism. *Circ Res* 1998; 83: 73–84.

12. Iafrati NM, Karas RH, Aronovitz M, Sullivan TR, Lubahn DB, O'Donnell TF, Korach KS, Mendelsohn ME. Estrogen inhibits the vascular injury response in estrogen receptor alpha deficient mice. *Nature Medicine* 1997; 3: 1–5.

13. Stumpf WE, Aumüller G. The heart: A target for estrogen. *Science* 1977; 196: 319–21

14. McGill HC, Sheridan PJ. Nuclear uptake of sex steroid hormones in the cardiovascular system of the baboon. *Circ Res* 1981; 48: 238–44.

15. Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, Gustafsson JA. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of the estrogen receptor alpha and beta. *Endocrinology* 1997; 138: 863–70.

16. Grohé C, Kahlert S, Löbber K, Karas RH, Stimpel M, Vetter H, Neyses L. Cardiac myocytes and cardiac fibroblasts contain functional estrogen receptors. *FEBS-Letters* 1997; 416: 107–12.

17. Grohé C, Kahlert S, Löbber K, Vetter H. Expression of oestrogen receptor α and β in rat heart: role of local estrogen synthesis. *J Endocrinol* 1998; 156: R1–R7.

18. Balligand JL, Cannon PJ. Nitric oxide synthase and cardiac muscle. Autocrine and paracrine influences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1846–58.

19. Balligand JL, Kobzik L, Han X, Kaye DM, Belhassen L, O'Hara DS, Kelly RA, Smith TW, Michel T. Nitric-oxide-dependent parasympathetic signaling is due to activation of constitutive endothelial (type III) nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1995; 24: 14582–6.

20. Balligand JL, Ungereanu-Longrois D, Simmons WW, Pimental D, Malinski TA, Kapturczak M, Taha Z, Lowenstein CJ, Davidoff A, Kelly RA, Smith TW, Michel T. Cytokine-inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1994; 44: 27580–8.

21. Dahlberg ST. Gender difference in the risk factors for sudden cardiac death. *Cardiology* 1990; 77: 31–40.

22. Schorb W, Conrad KM, Dostal DE, Baker KM. Angiotensin II is mitogenic in neonatal rat cardiac fibroblasts. *Circ Res* 1993; 72: 1245–54.

23. Grohé C, Kahlert S, Löbber K, van Eickels M, Stimpel M, Vetter H, Neyses L. Effects of moexiprilat on estrogen-stimulated cardiac fibroblast growth. *Brit J Pharmacol* 1997; 121: 1350–4.

24. Kalenga KM, Gasparo De M, Thomas K, De Hertogh R. Angiotensin II stimulates estradiol secretion from human placental explants through ATI receptor activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 44: 1233–7.

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](#)