

Aus dem
CharitéCentrum 11 für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
Kommissarischer Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum

HABILITATIONSSCHRIFT

„Bedeutung des Darmtraktes für die Entstehung von
systemischer Inflammation und Kachexie bei chronischer
Herzinsuffizienz“

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin und Kardiologie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Anja Sandek
aus Berlin

Eingereicht: 20.08.2014

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christiane E. Angermann

2. Gutachter: PD Dr. rer. nat. habil. Volker Adams

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	6
1.1 Multisystemerkrankung chronische Herzinsuffizienz	6
1.2 Aktivierung des Immunsystems	7
1.2.1 Rolle des Darmtraktes für die Aktivierung des Immunsystems	8
1.3 Metabolische Veränderungen	9
1.3.1 Kardiale Kachexie	9
1.3.2 Intestinaler Blutfluss und kardiale Kachexie	13
1.3.2.1 Arterieller Blutfluss	13
1.3.2.2 Venöse Stauung	15
1.3.3 Rechtsherzfunktion, Leberfunktion und kardiale Kachexie	15
1.3.3.1 Pathophysiologie der Leberfunktionsstörung bei Herzinsuffizienz	15
1.3.3.2 Bedeutung der Leber für die Immunaktivierung	17
1.4 Vorhersage des Überlebens anhand immunologisch-metabolischer Marker	18
1.4.1 Maximale Sauerstoffaufnahme	18
1.4.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	18
1.4.3 New York Heart Association Klassifikation	19
1.4.4 Harnsäure	19
1.4.4.1 Ursachen der erhöhten Harnsäurespiegel bei Herzinsuffizienz	20
1.4.4.2 Harnsäure als inflammatorischer und metabolischer Surrogatmarker	20
1.4.5 Tumornekrosefaktor und löslicher Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1	21
1.4.5.1 Funktionen von Tumornekrosefaktor und sTNF-R	21
1.4.5.2 Auswirkungen der inflammatorischen Aktivierung auf die Herzinsuffizienz	22
1.4.6 Kombination von metabolischen, funktionellen und hämodynamischen Faktoren zur Vorhersage des Überlebens	23
1.5 Zielsetzung und Beitrag dieser Arbeit	24
2. Eigene Arbeiten	25
2.1 Veränderungen in der Funktion des Magen-Darm-Traktes bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	25
2.2 Studien zu bakteriellem Endotoxin und intestinaler Absorption bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	36

2.3	Intestinaler Blutfluss bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, bakterieller intestinaler Biofilm, gastrointestinale Symptome und kardiale Kachexie	44
2.4	Assoziation von eingeschränkter Rechtsherz- und Leberfunktion mit kardialer Kachexie	57
2.5	Wertigkeit der metabolisch-immunologischen Marker sTNF-Rezeptor-1 und Harnsäure zur Prädiktion der Gesamtmortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	65
3.	Diskussion	74
3.1.	Kardiointestinales Syndrom	74
3.1.1	Morphologische und funktionelle Veränderungen des Darmes	74
3.1.1.1	Morphologische Veränderungen	75
3.1.1.2	Funktionelle Veränderungen	75
3.1.2	Rolle des Darmtraktes für die Entstehung von systemischer Inflammation	76
3.1.2.1	Bakterieller Biofilm	76
3.1.2.2	Verminderter intestinaler Blutfluss	79
3.1.3	Ursachen der Barrierestörung des Darmes	79
3.1.3.1	Durchblutung	80
3.1.3.2	Entzündung	81
3.1.4	Intestinale Symptome der Patienten	83
3.1.5	Rolle des Darmtraktes für die Entstehung von kardialer Kachexie	84
3.1.5.1	Verminderter intestinaler Blutfluss	84
3.1.5.2	Reduzierte Absorption von Nährstoffen	85
3.1.5.3	Intestinale Symptome	86
3.1.5.3	Inflammation	86
3.2	Rechtsherzfunktion und kardiale Kachexie	87
3.3	Vorhersage des Überlebens anhand eines kombbinierten metabolisch-immunologischen Modells	89
3.4	Ausblick	89
4.	Zusammenfassung	93
5.	Literaturverzeichnis	95
	Danksagung	120
	Erklärung	121

Abkürzungsverzeichnis

ACE Angiotensin Conversions-Enzym

ADM Adrenomedullin

ANOVA Varianzanalyse

ANP atriales natriuretisches Peptid

ASAT Aspartat-Aminotransferase

ATP Adenosintriphosphat

AUC Area under the curve (Fläche unter der Kurve)

BNP B-Typ natriuretisches Peptid

bzw. beziehungsweise

CD14 Cluster of differentiation 14

CHI Chronische Herzinsuffizienz

CRP C-reaktives Protein

γ -GT Gamma-glutamyltransferase

GOT Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GSRS Gastrointestinal Symptom Rating Scale

HPLC High-performance Liquid-Chromatographie

hs high sensitivity (hochsensitiv)

IL-6 Interleukin 6

l Liter

LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion

min Minute

ml Milliliter

MR midregional

MR-proANP Midregionales pro-atriales natriuretisches Peptid

MR-proADM Midregionales pro-Adrenomedullin

NT-proBNP N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid

NYHA New York Heart Association

Pro-ANP pro-atrial natriuretic peptide (atriales natriuretisches Peptid)

RAP right atrial pressure (rechtsatrialer Druck)

ROC receiver operator characteristic curve

RV rechter Ventrikel

sTNF-R1 löslicher Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1

TAPSE tricuspid annular plane systolic excursion

TNF Tumornekrosefaktor

TMA Trimethylamine

TMAO Trimethylamine-N-oxid

VO_{2max} Maximale Sauerstoffaufnahme

vs. versus

1. Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz erscheint aufgrund der Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte in einem veränderten Licht. Nach heutigem Verständnis sind bei Herzinsuffizienz nicht nur das Herz, sondern eine Vielzahl anderer Organe betroffen. Die Entwicklung einer Herzschwäche begleitet eine Reihe systemischer und peripherer neuroendokriner, inflammatorischer und metabolischer Kaskaden, die zum Teil die Erkrankung prägen und verstärken. Zudem bestehen häufige Komorbiditäten wie Anämie (1, 2, 3), Insulinresistenz (4, 5), autonome Dysbalance (6) und kardiale Kachexie (7, 8), deren Entstehung im Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz erst zunehmend erkannt wird. Dies führt zwingend zu einer Neubewertung der pathophysiologischen Veränderungen, die die Interaktionen der verschiedenen Organsysteme berücksichtigt. Hier ist der besonders der Darmtrakt im Fokus aus 2 Gründen. Zum einen hat er durch viele Darmbakterien das Potenzial, bei chronischer Herzinsuffizienz eine kontinuierliche wiederum herzscheidende systemische Entzündung zu unterhalten und somit die Progredienz der Herzinsuffizienz nachhaltig zu befördern. Zum anderen schreiben Studien den Darmbakterien zunehmend eine maßgebliche Rolle bei der Entstehung von metabolischen Erkrankungen und Arteriosklerose zu. Damit wäre der Darm nicht nur an der Progredienz der Erkrankung Herzinsuffizienz, sondern auch an der initialen Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen und Herzinsuffizienz federführend beteiligt (9).

1.1 Multisystemerkrankung chronische Herzinsuffizienz

Die pathophysiologische Geschichte der systolischen Herzinsuffizienz war zunächst eine des reinen Pumpversagens. Dies spiegelt auch die Definition der Herzinsuffizienz wider, die eine abnorme Struktur oder Funktion des Herzens festhält, welche zur Unfähigkeit des Herzens führt mit normalen Füllungsdrücken des linken Ventrikels eine adäquate Sauerstoffversorgung des abhängigen Gewebes aufrechtzuerhalten (10). Die pathophysiologischen Veränderungen reichen jedoch hierüber entscheidend hinaus. Sie umfassen neben erhöhtem Sympathikotonus auch hormonelle Veränderungen im Renin-Angiotensin-System, eine endotheliale

Dysfunktion, das anabole/katabole Ungleichgewicht sowie eine systemische Inflammation und reflektieren damit Veränderungen in einer Vielzahl von Organsystemen. Daher versteht sich die Herzinsuffizienz zunehmend als „Multisystemerkrankung“.

1.2. Aktivierung des Immunsystems

Zu den Organsystemen, die Alterationen bei chronischer Herzinsuffizienz aufweisen, zählt das Immunsystem. Bereits 1990 haben Levine et al. beschrieben, dass die Herzinsuffizienz ein Zustand chronischer Inflammation ist mit entsprechend erhöhten Spiegeln an proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor im Blut (11).

Im Verlauf zeigte sich, dass diese proinflammatorischen Zytokine assoziiert sind mit der Verschlechterung der klinischen Symptomatik der Patienten und auch eine prognostische Relevanz haben. Anhand erhöhter Zytokinspiegel lässt sich ein reduziertes Überleben bei Herzschwäche sowohl kurz- (12) als auch langfristig (13, 14) vorhersagen. Eine der Ursachen hierfür scheint zu sein, dass im Blut zirkulierende Zytokine wie Tumornekrosefaktor kardiosuppressiv wirken (15, 16) über verschiedene Mechanismen die eine veränderte intrazelluläre myokardiale Kalziumhomöostase, eine reduzierte mitochondriale Aktivität und eine geänderte Expression von Metalloproteinasen umfassen (17). Die myokardiale Antwort auf inflammatorische Zytokine schliesst negative Inotropie (18), Hypertrophie der Kardiomyozyten (19) und Apoptose (20) ein.

Da das Herz nicht zur umfassenden Regeneration funktionell aktiver Kardiomyozyten in der Lage ist, erscheint die Erforschung der Genese der Inflammation und etwaiger Interventionsmöglichkeiten essentiell.

Die Ursache der systemischen Entzündung, welche bei CHI-Patienten beobachtet wird, die auch zur Aktivierung der Tumornekrosefaktor-Superfamilie führt, ist intensiv diskutiert. Die relevantesten Hypothesen (21) betreffen die lokale Produktion der Zytokine durch das Myokard selbst (22) oder durch eingewanderte Entzündungszellen (23), die lokale Sekretion als Antwort auf eine Hypoxie (24), sympathische oder neurohumorale Aktivierung (25), die zentrale Suppression des parasympathischen Nervensystems (26) sowie eine Lipopolysaccharid (LPS) - getriggerte Zytokinfreisetzung (27). Letztere bedeutet, dass Bestandteile

gramnegativer Bakterien (LPS) andauernd in Kontakt mit den Immunzellen des Körpers geraten und somit eine Entzündung auslösen und chronisch unterhalten können. LPS ist eine Zellwand-Komponente gramnegativer Bakterien, die in höchsten Konzentrationen im Dickdarm vorliegen (28). Daher scheint der Darm als größtes Reservoir an Bakterien im menschlichen Körper für eine solche Immunaktivierung prädestiniert. Aus diesem Grund widmet sich die vorliegende Arbeit dem Organsystem Verdauungstrakt bei Herzinsuffizienz im Besonderen.

1.2.1 Rolle des Darmtraktes für die Aktivierung des Immunsystems

Die Hypothese von der „Translokation“ bakterieller Produkte bedeutet, dass eine reduzierte Blutversorgung des Darmes Darmischämie auslöst (29), die Darmbarrierefunktion somit verändert und zu einer Einschwemmung von bakteriellem Endotoxin der Darmbakterien in Form von Lipopolysaccharid (LPS) aus dem Darm in die Blutzirkulation führt (27). Der Darm stellt eine wichtige immunologische Barriere dar, erstens aus struktureller Sicht und zweitens weil er etwa 75% des Immungewebes des Körpers enthält (30). Das morphologische Äquivalent der Darmschleimhaut-Barriere ist der epitheliale junctionale Komplex, der aus sogenannten „tight junctions“ und „adherence junctions“ besteht. Dieser Komplex ist einer Vielzahl von Einflussfaktoren einschließlich Hypoxie und proinflammatorischen Zytokinen ausgesetzt. Letztere sind mit ihren Abkömmlingen Interferon γ und Tumonekrosefaktor nachweislich in der Lage, die epitheliale Barriere zu durchbrechen und somit einen Zustand von Hyperpermeabilität der Darmschleimhaut zu erzeugen (31). Dies ist assoziiert mit der Internalisation von Transmembranproteinen des epithelialen junctionalen Komplexes wie Untersuchungen an Kolonepithelzelllinien zeigen (31). Die geschädigte Schleimhautbarriere kann zu einer Invasion von LPS in den Blutstrom und zu einer Aktivierung von Monozyten führen, gefolgt von einer massiven Freisetzung proinflammatorischer Zytokine.

Da LPS der stärkste bekannte Immunaktivator ist, erscheint eine Beteiligung von LPS aus dem Darm an der systemischen Entzündung bei chronischer Herzinsuffizienz möglich (32, 33). Für diese Hypothese spricht zudem, dass die Blutkonzentration von LPS bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz erhöht ist (34).

Auf den intestinalen Ursprung des LPS weist hin, dass die Konzentration von LPS in den Lebervenen 35% höher ist als im linken Ventrikel (35).

Neben ihrer Funktion als Barriere zwischen dem bakterienreichen Lumen und dem bakterienarmen Körperinneren kommt der Darmschleimhaut zudem die Aufgabe der Resorption von Nährstoffen aus dem Darmlumen zu. Studien, die den Nährstoffgehalt des Stuhles bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht haben, deuten darauf hin, dass der Darm seiner Resorptionsfunktion nur in Teilen nachkommt. So beschrieben Sondheimer et al. 1978 erstmals einen exzessiven Verlust von Protein und Fett über den Darm bei Kindern mit schweren angeborenen Herzfehlern (36).

Hieraus leitet sich eine 2. Hypothese ab, nämlich dass der Darm zusätzlich zur Aktivierung des Immunsystems auch beitragen kann zum ungewollten Gewichtsverlust bei Herzinsuffizienz, der sogenannten kardialen Kachexie.

1.3 Metabolische Veränderungen

Eine umfassende Kaskade von metabolischen und hormonellen Alterationen, welche die chronische Inflammation begleiten, führen zu einem katabolen / anabolen Ungleichgewicht, wie es für die kardiale Kachexie im fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz charakteristisch ist (37).

1.3.1 Kardiale Kachexie

Die kardiale Kachexie ist ein metabolisches Syndrom, das bei chronischer Herzinsuffizienz auftreten kann und zum Verlust von Körpermasse führt (38). Zugrunde liegt ein anaboles/kataboles Ungleichgewicht, das alle Körperkompartimente (Fett-, Muskel- und Knochengewebe) betreffen kann (38). Die Prävalenz der Kachexie bei chronischer Herzinsuffizienz beträgt 16-42% (39).

Klinisch ist dies charakterisiert als ein Gewichtsverlust bei Erwachsenen (adjustiert für Schwankungen im Volumenstatus) beziehungsweise als ein Wachstumsmangel bei Kindern. Der Begriff Kachexie [griechisch; zusammengesetzt aus „kakós“ (schlecht) und „hexis“ (Kondition oder Erscheinung)] ist als „signum male omnis“, als

ein „allgemein schlechtes Vorzeichen“ schon lange bekannt. Bereits vor mehr als zweitausend Jahren sind die ersten klinischen Beobachtungen von Kachexie dokumentiert. Hippokrates schrieb dass „...das Fleisch verbraucht wird und sich zu Wasser umwandelt, ...der Bauch sich mit Wasser füllt, die Füße und Beine anschwellen , die Schultern, Schlüsselbeine und der Brustkorb und die Schenkel abschmelzen...Die Krankheit ist fatal...“ (40). Die erste terminologische Erwähnung einer kardialen Kachexie geht zurück ins Jahr 1860. Charles Mauriac, ein französischer Arzt beschrieb ein „...vielfach beobachtbares sekundäres Phänomen in Patienten die von Erkrankungen des Herzens befallen sind ...einen absonderlichen Zustand von Kachexie, der... konventionsgemäß kardiale Kachexie genannt...“ würde (40).

Das Auftreten einer Kachexie gilt also schon lange als ein äußerer Hinweis auf ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium und eine schlechte Prognose (41). Trotz der häufigen klinischen Beobachtung der Kachexie bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, Niereninsuffizienz und Krebs ist es erst vor kurzem gelungen sich auf eine allgemein gültige krankheitsübergreifende Definition zu einigen. Gemäß dieser Definition kann Kachexie festgestellt werden, wenn vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung ein Gewichtsverlust von mindestens 5% des Körpergewichtes über einen Zeitraum von 6-12 Monaten vorliegt (42). Zusätzlich sollten mindestens 3 weitere klinische und labordiagnostische Kriterien aus der unten angeführten Tabelle hinzutreten (Tabelle 1) (42).

Tabelle 1. Diagnostische Kriterien der Kachexie beim Erwachsenen.

Gewichtsverlust von mindestens 5% in 12 Monaten oder weniger bei bestehender zugrundeliegender Erkrankung PLUS 3 der folgenden Kriterien:

- Verminderte Muskelkraft (niedrigstes Tertill)
 - Schwäche***
 - Appetitmangel***
 - Niedriger Index für die fettfreie Masse#
 - Abnormale Laborwerte
- a) erhöhte Inflammationsmarker CRP (>5.0 mg/l), IL-6 >4.0 pg/ml)
 - b) Anämie (<12 g/dl)
 - c) Niedriges Serumalbumin (<3.2 g/dl)

*Ödemfrei. **Wenn ein Gewichtsverlust nicht dokumentiert werden kann, ist das Vorliegen eines body mass indexes (BMI) $<20.0 \text{ kg/m}^2$ bereits ausreichend zur Diagnose. ***Schwäche ist definiert als physische und/oder mentale Schwäche infolge einer Belastung mit einer Unfähigkeit die Belastung mit gleicher Intensität fortzusetzen. ****Begrenzte Nahrungsaufnahme (z.B. eine Aufnahme einer Gesamtkalorienmenge von $<20 \text{ kcal/kg}$ Körpergewicht/Tag; oder $<70\%$ der gewöhnlichen Nahrungsmenge oder Appetitmangel. #Verminderung des Stützgewebes (z.B. Mittlerer Umfang des Oberarmmuskels $<10.$ Perzentile gemäß Alter und Geschlecht; appendikulärer Skelettmuskel-Index (kg/m^2) $<5,45$ bei Frauen und $<7,25$ bei Männern, gemessen mittels DEXA-Scan (42).

Zu betonen ist, dass dieses Verständnis von Kachexie nicht dem klassischen Bild eines abgemagerten Patienten entspricht, sondern vielmehr den dynamischen Gewichtsverlust unabhängig vom Startgewicht zugrunde legt. Das Vorhandensein von Ödemen erschwert die Gewichtsmessung. Daher ist zu beachten das Gewicht im nicht-ödematösen Zustand zu ermitteln (43).

Appetitmangel, systemische Inflammation, Insulinresistenz und muskulärer Proteinabbau sind häufig mit Kachexie assoziiert. Abzugrenzen hiervon sind rein hungerbedingter Gewichtsverlust, altersbedingter Muskelschwund, Depression und Hyperthyreoidismus. Im Gegensatz zu Anorexie ist Kachexie durch Nahrungsmittelzufuhr nicht reversibel (37). Während bei Anorexie die Fettmasse reduziert wird zur Energiegewinnung und der Muskel weitestgehend erhalten bleibt (37, 44), verlieren die kachektischen Patienten Muskelmasse und zudem auch Fett- und Knochenmasse (37). Das Auftreten einer kardialen Kachexie bei chronischer Herzinsuffizienz reduziert die Überlebensprognose beträchtlich (41).

Die Entwicklung von einer stabilen Gewichtshomöostase zu Katabolismus und Kachexie bei Herzinsuffizienz wird bisher nur unzureichend verstanden. Als hieran beteiligte Mechanismen sind bisher Neurohormone und proinflammatorische Zytokine identifiziert, die zum anabolen/katabolen Ungleichgewicht führen (37). Die Blutkonzentration proinflammatorischer Zytokine ist bekanntermaßen bei Patienten mit kardialer Kachexie am höchsten (45, 46, 47, 48). Bei schwerer Herzinsuffizienz können die Aktivierung neuroendokriner Faktoren wie der Katecholamine und proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor die metabolische Rate der Gewebe und somit den Kalorienverbrauch erhöhen. Zusätzlich sind die

gegenläufigen anabolen Insulineffekte nachweislich vermindert (49). Der resultierende katabole Zustand mit erhöhtem Ruhe-Grundumsatz prädisponiert Patienten mit Herzinsuffizienz zu kardialer Kachexie (50, 51, 52, 53).

Zwar ist eine Verminderung der Nahrungsaufnahme allein nicht für den Gewichtsschwund verantwortlich; jedoch können Defizite bei Mikro- und Makronährstoffen zum Fortschreiten der Erkrankung zusätzlich beitragen (7). Vitamin- und Mineralstoffmangel sind besonders bei kachektischen Patienten mit verkürztem Überleben assoziiert (54). Auch die leitliniengerechte Medikation der Herzinsuffizienz bestehend aus Schleifendiuretika, ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Beta-Blocker und Aldosteronantagonisten kann zu Elektrolytverschiebungen, Vitamin- und Nährstoffmangel führen (37).

Mehr als die verminderte *Aufnahme* von Nahrung scheint jedoch die verminderte *Resorption* von Nährstoffen aus der Nahrung bei kardialer Kachexie beeinträchtigt zu sein (55). Nachweislich bestehen histologische Veränderungen im Dünndarm bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (56). Die Patienten zeigen einen erhöhten Kollagengehalt ihrer Dünndarmbiospien, wobei die kachektischen Patienten den höchsten Kollagengehalt aufweisen (56). Narbengewebe aufgrund von Schleimhautschäden wegen gestörter Mikrozirkulation und eine Fibrose, getriggert durch den bei Herzinsuffizienz bestehenden Hyperaldosteronismus (57), kommen als Ursache hierfür in Betracht. Diese strukturellen Veränderungen sind begleitet von einer Distanzvergrößerung zwischen der Basalmembran des Enterozyten und der Kapillarwand von $8,4 \pm 0,7$ mm bei Gesunden über $10,1 \pm 1,2$ mm bei Herzinsuffizienten der NYHA-Klasse I-II auf bis zu $19,1 \pm 1,2$ mm bei kachektischen Patienten, deren Resorptionsbarriere am dicksten war verglichen mit der von nichtkachektischen Patienten derselben NYHA-Klasse (56). Dies könnte erklären, warum Patienten in fortgeschrittenen Stadien ihrer Herzinsuffizienz eine verminderte Resorption von Fett (43) und Protein (56) zeigen, wie in Stuhlanalysen nachgewiesen worden ist. Der Verlust an Fett und Protein via Stuhl betrug bei Gesunden circa 6%, lag hingegen bei Herzinsuffizienten zwischen 20-24% für Fett und 16-19% für Protein (56), wobei Patienten mit Kachexie die höchsten Verluste an Nährstoffen aufweisen.

1.3.2 Intestinaler Blutfluss und kardiale Kachexie

1.3.2.1 Arterieller Blutfluss

Ob erstens eine arterielle Mangeldurchblutung der Darmwand infolge des chronisch verminderten Herzminutenvolumens zur Kachexie beiträgt, ist bisher nicht untersucht. Die Umverteilung des Blutes bei Herzschwäche heraus aus der Splanchnikusregion ist jedoch ein bekanntes Phänomen (58). Die Ursache hierfür ist die sympathoadrenerge Stimulation, die zum Ausgleich der verminderten Auswurfleistung des Herzens als Adaptationsmechanismus eintritt (55). Diese hilfreiche Gegenregulation stellt sicher, dass vitale Organe wie das Gehirn ausreichend perfundiert werden. Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz kann dies jedoch die Darmmukosa zu einer Region mit kritischer Ischämie werden lassen durch anhaltende Konstriktion in den präkapillären Widerstandsgefäßen und postkapillären Kapazitätsgefäßen (58).

Dünn- und Dickdarm sind normalerweise hochvaskularisiert. Der Hauptzufluss von Blut erfolgt bekanntermaßen über die A. superior und die A. mesenterica inferior; das venöse Blut wird im Portalsystem gepoolt. Die Zirkulation des Splanchnikusgebietes erhält circa 20-25% des Herzminutenvolumens (59). Dies macht den Darm, zusammen mit den Nieren, normalerweise zu einem der meistperfundierten Organe in Ruhe. Villi und Microvilli vergrößern hierbei die Oberfläche des metabolisch am meisten anspruchsvollsten Teiles des Darmes. Sowohl die Arterien als auch die Venen, die im Villus parallel laufen, etablieren ein Gegenstromprinzip. Bei niedrigem Blutzufuhr erreicht ein beträchtlicher Teil des Sauerstoffes nicht die Spitze des Villus sondern nutzt Gefäßnebenschlüsse in der basalen Region. Dieses System macht die Spitze der Villi, in der der Sauerstoffgehalt am niedrigsten ist, empfindlich sogar gegenüber kleinen Veränderungen im Blutfluss und damit gefährdet für Ischämie (60).

Bei chronischer Herzinsuffizienz kann eine sogenannte „non-okklusive“ mesenteriale Folge von sekundärer Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet sein.

Das klinische Bild mesenterialer Ischämie reicht von einer transienten Kolitis bis zum Extrem mit Entwicklung einer Gangrän. Milde Formen von Darmischämie

präsentieren sich als reversibler Prozess und können zur kompletten Restitution der Schleimhaut führen, so die Ischämie behoben wird (55). Das Auftreten reversibler Veränderungen der parazellulären Permeabilität des Darmes zeigt transiente Ischämie an (55). Eine solche reversible Permeabilitätsstörung tritt nachweislich bei Patienten während einer kardiopulmonalen Bypass-Operationen auf, wobei hier der Blutfluss zur jejunalen Mukosa nach 10 Minuten Hypothermie bereits um 60% reduziert ist (61). Im Verlauf kommt es hierbei zu einem Absinken des pH-Wertes der Darmschleimhaut während der Aufwärmphase als Ausdruck des Missverhältnisses zwischen mesenterialem Sauerstoffverbrauch einerseits und -angebot andererseits (62). Ähnliches ist für den Dickdarm beschrieben. Bei Patienten, die sich einer Operation eines abdominellen Aortenaneurysmas unterzogen hatten, war ein niedriger pH-Wert im Sigmoid als Hinweis für eine Schleimhautazidose prädiktiv für eine kardiale Komplikationen und postoperativen Tod aus kardialer Ursache (63).

Auch weitere Teile des Verdauungstraktes, wie beispielsweise der Magen scheinen von Mangeldurchblutung bei Herzschwäche betroffen zu sein. Krack et al. haben die Magenschleimhaut bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz tonometrisch untersucht und hierbei den Kohlendioxid-Druck der Schleimhaut in Relation zum arteriellen Kohlendioxid-Druck analysiert (29). Unter körperlicher Belastung, wie in jener Studie auf einem Fahrradergometer, entwickelten die herzinsuffizienten Patienten eine deutliche Erhöhung im Kohlendioxid-Druck der Magenschleimhaut im Gegensatz zu Gesunden im Sinne einer Ischämie auch der Magenschleimhaut (63). Trotz eines scheinbar stabilen Blutdruckes kann sich eine regionale Gewebehypoxie ausbilden, wie die Häufung von azidotischen Episoden der Magenschleimhaut bei 50% der Patienten nach Herzchirurgie anzeigt (64). Ein solch niedriger pH-Wert der Magenschleimhaut hat prädiktiven Wert für relevante Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen und hat sich als nützlich herausgestellt zur Detektion intraoperativer Hypovolämien (64).

Ob jedoch diese intestinale Ischämie auch zu einer verminderten Funktion von Transportmolekülen in der Darmschleimhaut und damit zu verringerter Nährstoffaufnahme bei kardialer Kachexie führt, ist bislang nicht untersucht.

1.3.2.2 Venöse Stauung

Ebenso naheliegend ist die 2. Hypothese zur Kachexieentstehung, nach der eine venöse Stauung im Magen-Darm-Trakt infolge des verminderten venösen Rückflusses zum Herzen, über ein intestinales Ödem die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes schädigt, dessen Resorptionsfunktion limitiert und dadurch kardiale Kachexie begünstigt. Hierzu existieren jedoch bisher ebenfalls keine Studien.

Für diese Hypothese spricht, dass herzinsuffiziente Patienten mit einer Gastropathie die höchsten Durchmesser der unteren Hohlvene und der Lebervenen aufweisen, was auf einen kardialen Ursprung der Gastropathie hindeutet (64). Eine endoskopische Evaluierung der Magenschleimhaut bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz zeigte tatsächlich Magenschleimhautveränderungen bei 88% der Patienten (65). Das morphologische Bild hierbei reicht von mosaikähnlichen Mustern, punktuellen Schäden, Verdickungen der Falten und Wassermelonenmagen bis hin zu Teleangiektasien (65).

Inwiefern es jedoch durch die venöse Stauung tatsächlich zu einer Auswärtsfiltration mit intestinalem Ödem kommt, ist bislang nicht untersucht. Weiterhin unbekannt ist, ob ein Darmwandödem dann zu einer verminderten spezifischen Resorptionsfunktion der Darmschleimhaut und damit möglicherweise zu Kachexie beiträgt.

1.3.3 Rechtsherzfunktion, Leberfunktion und kardiale Kachexie

Der verminderte venöse Rückfluss zum Herzen geht nicht nur mit einer venösen Stauung im Magen- und Darmtrakt einher, sondern auch mit einer Lebervenenstauung. Labordiagnostisch reflektieren erhöhte Leberwerte bei chronischer Herzinsuffizienz eine funktionelle Störung der Leber bei sinkendem Herz-Minutenvolumen.

1.3.3.1 Pathophysiologie der Leberfunktionsstörung bei Herzinsuffizienz

Über die Ursache dieser Leberstörung ist viel spekuliert worden. Neben der mechanistischen Vorstellung von *erstens* einem „Blutstau“ vor dem rechten Herzen mit konsekutivem Poolen von Blut und einer Erhöhung des hydrostatischen Druckes

auf die Hepatozyten und die Gallenwege, sind *zweitens* eine verminderte arterielle Perfusion mit resultierender Ischämie und *drittens* medikamentös bedingte Erhöhungen der Leberwerte differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehen.

Eine „Cirrhose cardiaque“ als Extrem eines kardial getriggerten Umbaus des Leberparenchyms mit Funktionsverlust ist nur sehr selten anzutreffen (66). Jedoch sind Leberveränderungen insgesamt bei Herzschwäche relativ häufig, wobei das Spektrum von milden Alterationen der Leberwerte bis hin zu Steatose, kardiogener ischämischer Hepatitis, kongestiver Leberfibrose und im seltenen Extremfall zu kardiogener Zirrhose reichen kann (67, 66).

Abnorme Leberfunktionswerte treten bei 3-80% der Patienten mit Herzschwäche auf abhängig von NYHA-Klasse und den Einschlußkriterien der Studien (68, 69, 70).

Eine ischämische Hepatitis kardialer Ursache, erkennbar durch hohe Transaminasenwerte, entwickelt sich meist als eine Konsequenz einer schweren prolongierten kardialen Dysfunktion (66, 68, 71). Die Patienten weisen hierbei typischerweise Symptome einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz auf mit einer starken Erhöhung in den Transaminasen auf das 10- bis 20-fache (66). Sobald die akute Störung behoben ist, fallen die Transaminasen in der Regel binnen 72 Stunden >50% (66). Im Gegensatz zur akuten Herzschwäche präsentiert sich der Patient mit chronisch stabiler Herzinsuffizienz mit leichteren Alterationen seiner Leberwerte (66). Das Muster ist hierbei vorrangig cholestatisch, mit überwiegend Erhöhungen des Bilirubins, der Gamma-Glutamyltransferase und alkalischen Phosphatase und weniger der Transaminasen (66, 69, 72). In bis zu 19% der Patienten mit kardialer Hepatopathie entwickelt sich eine periportale und /oder zentrilobuläre Fibrose welche die normale lobuläre Architektur deformieren kann (73).

Nachweislich sind die funktionellen und strukturellen Leberveränderungen bei Herzinsuffizienz mit der gestörten Hämodynamik assoziiert. Verschiedene Studien konnten Korrelationen zwischen systemischer Hämodynamik und Leberfunktionsstörungen zeigen (68, 74, 75, 76). So ist für herzinsuffiziente Patienten eine Erhöhung der Cholestaseparameter insbesondere bei Patienten mit echokardiographisch gestörter Rechtsherzfunktion oder relevanter Trikuspidalklappeninsuffizienz charakteristisch (69, 68) infolge Stauung in den Lebersinusoiden beschrieben. In weiteren Studien korreliert das erhöhte Bilirubin mit hämodynamischen Parametern wie rechtsatrialem Druck (68), dem Grad der

linksventrikulären Dysfunktion, der Trikuspidalklappeninsuffizienz und der pulmonalen Hypertonie (68). Der Serumbilirubinspiegel hat sogar prädiktiven Wert für das Überleben bei Herzschwäche mit verminderter LVEF (69, 70).

Bei Patienten mit kardialer Kachexie jedoch, die oft schwer hämodynamisch kompromittiert sind, ist eine systematische Erhebung von hämodynamischen Parametern und Leberfunktionswerten bisher nicht erfolgt und daher Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

1.3.3.2 Bedeutung der Leber für die Immunaktivierung

Diese Leberdysfunktion bei Herzinsuffizienz und insbesondere bei Kachexie ist unter anderem deswegen von Interesse, weil die Leber als erster Anlaufpunkt des intestinal eingeschwemmten LPS eine wichtige Filterfunktion hat zum Schutz der systemischen Zirkulation vor Endotoxin (77, 78, 79, 80, 81). Die einzigartige Verbindung der Leberzellen mit dem Portalsystem führt zu einer kontinuierlichen Exposition gegenüber mikrobiellen Produkten aus dem Darm. Eine verminderte hepatische Clearance von bakteriellem Endotoxin durch die Kupfferschen Sternzellen der Leber könnte zur prognostisch relevanten chronischen Inflammation bei herzinsuffizienten Patienten beitragen. Die Antwort der Kupfferschen Sternzellen scheint eine biphasische zu sein. Initial kommt es zu einer Produktion proinflammatorischer Mediatoren, wie Tumornekrosefaktor, Interferon γ , Interleukin-6 und Interleukin-1 (82). Im Verlauf werden antiinflammatorische Zytokine synthetisiert, wie Interleukin 10 (82), wobei die immunsuppressiven Effekte des Interleukin 10 das Immunsystem in den Ruhezustand zurückversetzen (83). Jedoch ist dieser Zustand der Immuntoleranz gegenüber Endotoxin fragil. Bei vorgeschädigter Leber und erhöhten Endotoxinkonzentrationen im portalvenösen Blut, produzieren die Kupfferschen Sternzellen überschießend proinflammatorische Mediatoren (84, 85), die auch zu lokalen Schäden des Leberparenchyms führen können.

Die Leber zeigt somit erstens eine Abhängigkeit zur Rechtsherzfunktion und damit zum postulierten venösen Blutstau im Magen-Darmtrakt bei kardialer Kachexie. Zweitens kommt die Leber auch für die prognostisch wichtige Immunaktivierung in Betracht, die bei kardialer Kachexie besonders ausgeprägt ist. Daher erscheint die

Untersuchung der Leber bei Patienten mit kardialer Kachexie im Rahmen der vorliegenden Arbeit geboten.

1.4 Vorhersage des Überlebens anhand immunologisch-metabolischer Marker

Mit zunehmendem Einblick in die verschiedenen Facetten des Syndroms Herzinsuffizienz sind in den letzten Jahrzehnten diverse Faktoren identifiziert worden, welche zur Abschätzung des Überlebens bei chronischer Herzinsuffizienz genutzt werden können. Diese Faktoren umfassen neben den Parametern der klinischen Einschätzung auch metabolische und immunologische Kenngrößen.

1.4.1 Maximale Sauerstoffaufnahme

Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) gehört zu den anerkanntesten, prognostischen Variablen der Herzinsuffizienz überhaupt (86). 1982 wurde die VO_{2max} von Weber et al. als nicht-invasive Methode zur Prognoseabschätzung erstmals vorgeschlagen (87). Die VO_{2max} stellt einen Surrogatparameter aus metabolischer kardialer und muskulärer Reserve unter Belastung, aus endothelialer Funktion und pulmonaler Kapazität dar. Er ermöglicht die Abschätzung der Schwere der körperlichen Leistungseinschränkung (88) und wird für die Dringlichkeitseinstufung von Patienten für Herztransplantate genutzt (89, 90).

1.4.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die LVEF des Herzens ein hämodynamischer hochprädiktiver Parameter für das Überleben von Patienten mit Herzschwäche ist (91). Sie bezeichnet den Anteil des vom Herzen bei einer Kontraktion ausgeworfenen Blutes, also das Schlagvolumen, im Verhältnis zum Gesamtblutvolumen der Herzkammer, also zum enddiastolischen Volumen. Der Normwert hierbei beträgt $\geq 55\%$. Cohn et al. bezifferten, dass die Überlebenschance um etwa 35 Prozent sinkt bei erniedrigten LVEF-Werten unter 25% (92).

1.4.3 New York Heart Association (NYHA) Stadieneinteilung

Das bereits seit 1928 bestehende Stadieneinteilungsmodell der New York Heart Association ist das weltweit bei Herzinsuffizienz am häufigsten genutzte Stratifizierungssystem überhaupt (93). Die NYHA-Einteilung wird sowohl im kardiologischen Alltag als klinischer Anhaltspunkt aber auch vielfach in Studien zur abschätzenden Eingangsbeurteilung der Schwere der Erkrankung von Patienten oder zum Ermessen des Erfolges eines klinischen Versuches gemäß einer etwaig herabgesetzten NYHA-Einstufung genutzt (94, 95) und hat prognostischen Wert. Der Vorteil der Klassifikation ist die einfache Handhabung, die ohne apparativen Aufwand auskommt. Die Patienten werden in eine von vier Kategorien klassifiziert gemäß ihrem subjektiven Befinden in Ruhe und unter Belastung (Tabelle 1).

NYHA-Stadium	Bewertungskriterien
I	Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine Beschwerden (wie inadäquate Erschöpfung, Herz-Rhythmus-Störungen, Luftnot oder Angina pectoris).
II	Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Beschwerden.
III	Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Beschwerden.
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

1.4.4 Harnsäure

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz konnte eine enge Korrelation gezeigt werden zwischen erhöhten Harnsäurewerten und einer Symptomverschlechterung (97), verminderter Belastbarkeit (103) und vermindertem Überleben (98). Daher ist Harnsäure ein etablierter Prognosefaktor in Risikostratifizierungsmodellen (99, 100). Unter den metabolischen Parametern ist Harnsäure viel diskutiert (101, 102). Die Gründe hierfür sind, dass Harnsäure zum einen ein möglicher Surrogatparameter für einen gestörten oxidativen Metabolismus ist (103), zum anderen aber auch weil Harnsäure, die selbst entzündungsaktivierende Wirkung hat, auch ein möglicher

immunologischer Surrogatparameter ist (99). Harnsäure ist das Endprodukt des Purinabbaus durch die Xanthinoxidase, bei dem reaktive Sauerstoff-Radikale entstehen. Die freigesetzten Sauerstoffradikale tragen zu oxidativem Stress, Inflammation und endothelialer Dysfunktion bei, wie sie für die Herzinsuffizienz charakteristisch sind (101, 104).

1.4.4.1 Ursachen der erhöhten Harnsäurespiegel bei Herzinsuffizienz

Es kommen verschiedene potenzielle Mechanismen in Betracht, um die erhöhten Harnsäurespiegel bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (103, 105, 106) zu erklären. Sie können auf eine verminderte Ausscheidung oder Abbau, eine erhöhte Bildung sowie auf eine Kombination dieser Faktoren zurückzuführen sein (107).

Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz entsteht zusätzlich durch Gewebehypoxie ein erhöhter Harnsäurespiegel, da hypoxiebedingtes Lactat Harnsäure am Anionen-Austauscher im proximalen Tubulus der Niere verdrängt und somit die renale Harnsäuresekretion einschränkt (108). Darüber hinaus kann eine zusätzlich eine eingeschränkte Nierenfunktion die Harnsäuresekretion weiter vermindern und somit zu erhöhten Harnsäurespiegeln beitragen. Zudem kann die Ernährung eine vermehrte Harnsäurebildung bedingen. Eine purinreiche aber auch eine sehr Fruktose-reiche Kost erhöhen den Harnsäurespiegel (108). Auch kann die vermehrte Aufnahme von Nährstoffen allgemein und insbesondere von gesättigten Fettsäuren durch die Nahrung eine Aktivierung des entzündungssteigernden Toll-like-Rezeptors 4 bewirken (109, 110). Über die sich anschließende Aktivierung der Xanthinoxidase besteht eine direkte Assoziation mit erhöhten Harnsäurespiegeln als einem Marker chronischer Entzündung bei Herzschwäche.

1.4.4.2 Harnsäure als inflammatorischer und metabolischer Surrogatmarker

Nicht nur für LPS (z.B. aus dem Darm) sondern auch für Harnsäure selbst ist die Fähigkeit zur Aktivierung des entzündungssteigernden Toll-like-Rezeptor 4 beschrieben. Damit kann Harnsäure eine Entzündung anstoßen und unterhalten (109, 110). Eine Harnsäureerhöhung ist auch durch Mechanismen wie Zellapoptose induzierbar (111). Die erhöhte Produktion von Adenosin, Inosin und Guanosin und

deren Abbau zu Hypoxanthin und Xanthin, den Substraten der Xanthinoxidase, resultiert hierbei in vermehrter Harnsäurebildung (111). Damit eröffnet sich die Möglichkeit eines circulus vitiosus, bei dem Apoptose sowohl primär Entzündungsprozesse anstoßen kann als auch im Rahmen von entzündlichen Prozessen sekundär auftritt und dann die Entzündung weiter unterhält. Derartige Zelluntergänge können bei katabolen herzinsuffizienten Patienten mit Gewichtsverlust einhergehen und zu kardialer Kachexie führen (112). Tatsächlich sind erhöhte Harnsäure-Werte bei kardialer Kachexie nachgewiesen worden (113), so dass hier der Harnsäure als metabolischem Marker Gewicht zukommt. Insgesamt ist Harnsäure damit sowohl als Surrogatparameter von metabolischen aber auch von immunologischen Veränderungen bei Herzschwäche von Interesse.

Ob die Harnsäure jedoch in ihrer prognostischen Aussagekraft über jene rein immunologischen Marker hinaus geht, bleibt dem Nachweis in einem zu testenden Modell vorbehalten, das Harnsäure und Immunparameter wie Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1 gemeinsam einschließt.

1.4.5 Tumornekrosefaktor und löslicher Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1 (sTNF-R1)

Tumornekrosefaktor (TNF) ist im Blut von herzinsuffizienten Patienten in fortgeschrittenen Stadien ebenfalls in erhöhten Konzentrationen nachweisbar, auch insbesondere bei Patienten mit kardialer Kachexie (11, 48, 114). Die Konzentration von löslichem Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1 (sTNF-R1) ist nachgewiesenermaßen ebenfalls erhöht im Blut bei instabilen Patienten mit Herzschwäche in NYHA Klasse III oder IV (12, 115), bei Patienten mit akuter Dekompensation (34) und bei besagten Patienten mit kardialer Kachexie (116), deren allen eine geringe Überlebensrate gemeinsam ist (12). Jedoch auch stabile nichtkachektische Patienten weisen bereits erhöhte Blutkonzentrationen von sTNF-R1 im Vergleich mit gesunden Probanden auf (46).

1.4.5.1 Funktion von Tumornekrosefaktor und sTNF-R

Der proinflammatorische TNF als Signalstoff wird vor allem von Makrophagen produziert und dient in Verbindung mit seinen Rezeptoren, sTNF-R1 und dem

löslichen Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2 (sTNF-R2) als Modulator inflammatorischer Prozesse sowie als Vermittler der zellulären Apoptose. sTNF-R1 (55kDa) und sTNF-R2 (75kDa) werden nach Andocken von TNF an seine Rezeptoren als extrazelluläre Fragmente abgelöst (117). Sie agieren als TNF-Antagonisten und sind somit an der Regulation der Inflammation beteiligt. Es wird vermutet, dass insbesondere sTNF-R1 einen modulierenden Einfluss für die weitere TNF-Wirkung auf Rezeptoren hat und damit zur direkten Kontrolle von inflammatorischen Kettenreaktionen beiträgt (118).

Aufgrund seiner längeren Halbwertszeit scheint sTNF-R1 besser als TNF geeignet zur Überlebensvorhersage bei Herzinsuffizienz, da sTNF-R1 eine Art immunologisches Gedächtnis ermöglicht (13). Und so zeigte sTNF-R1 tatsächlich innerhalb der Tumornekrosefaktor-Superfamilie die höchste prognostische Vorhersagekraft bezüglich des 24-Monats-Überlebens verglichen mit TNF, löslichem Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2, CD14 und IL-6 (13). Dabei ist sTNF-R1 unabhängig von anderen etablierten Faktoren der Herzinsuffizienz wie z.B. NYHA-Klasse, VO₂max und der LVEF prädiktiv (13).

1.4.5.2 Auswirkungen der inflammatorischen Aktivierung auf die Herzinsuffizienz

Es kommen verschiedenen Mechanismen in Betracht wie die Entzündungsaktivierung, reflektiert durch erhöhte sTNF-R1-Spiegel, zur Progredienz der Herzschwäche führen kann. Erhöhte Parameter aus der Tumornekrosefaktor-Superfamilie haben direkte und indirekte Effekte auf Myokard, Endothel und Immunzellen (21, 119). Es ist erstens eine direkte schädigende Wirkung von TNF auf den Herzmuskel bekannt (120). Diese kardiosuppressive Wirkung beruht auf einer Erhöhung der Matrix-Metalloprotein-Expression mit resultierender Verstärkung des schädlichen kardialen Remodelings, auf Alterationen der intrazellulären Calcium-Homöostase sowie auf einer Reduktion der mitochondrialen Aktivität (121). Die kardiale Antwort auf die Zytokinstimulation besteht in Kontraktilitätsminderung (18), Hypertrophie der Kardiomyozyten (122) und Apoptose (123).

Zudem trägt die proinflammatorische Aktivierung zweitens zur Endotheldysfunktion bei (55).

Drittens kann TNF über die Adenosin-triphosphate-abhängige Ubiquitinprotease, die an der Proteindegradation beteiligt ist, auch Apoptose am Skelettmuskel vermitteln (124). Damit scheint TNF auch ein wichtiger Mediator für die Entwicklung der kardialen Kachexie zu sein (125). Wegen seiner nachgewiesenen appetitmindernden (126) und katabolen (127) Wirkung kommt TNF, reflektiert durch erhöhte sTNF-R1-Spiegel nicht nur als ein immunologischer sondern - ebenso wie Harnsäure - auch gleichzeitig als ein metabolischer Marker bei Herzinsuffizienz in Betracht.

1.4.5.3 Kombination von metabolischen, funktionellen und hämodynamischen Faktoren zur Vorhersage des Überlebens

Inwiefern beide Parameter sTNF-R1 und Harnsäure nebeneinander prognostische Aussagekraft behalten ist bisher nicht bekannt, da die Marker bisher nicht gemeinsam auf ihre prognostische Relevanz bei Herzinsuffizienz getestet worden sind. Eine Kombination von metabolischen, funktionellen und hämodynamischen Kenngrößen zur Risikostratifizierung bei Herzinsuffizienz ist erstmals 1996 von Anker et al. vorgeschlagen worden (128). Sie regten an, verschiedene prognostische Parameter aus den unterschiedlichen Teilkrankheitsaspekten der Herzinsuffizienz in einem Risikostratifizierungsmodell zu vereinen, um deren einzelne prognostische Vorhersagekraft in einem metabolischen, funktionellen und hämodynamischen Vorhersagemodell zu bündeln. Dies sollte die multimodalen Veränderungen der Systemerkrankung Herzinsuffizienz besser abbilden helfen.

So entstand ein Risikostratifizierungsmodell, welches neben VO_2 als funktionellem und LVEF als hämodynamischem Parameter auch die hoch prognostische Harnsäure als metabolischen Parameter enthielt (101).

Jenes Modell schloss jedoch nur Harnsäure als metabolisch-immunologischen Marker ein und nicht parallel auch sTNF-R1, der stärker immunologisch betont ist und für den mittlerweile ebenfalls eine hohe prognostische Relevanz dokumentiert ist (13). Ob sTNF-R1 in seiner prognostischen Aussagekraft über Harnsäure als metabolisch-immunologischem Surrogatparameter hinaus geht, bleibt dem Nachweis in einem zu testenden Modell vorbehalten, das Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1 und Harnsäure gemeinsam untersucht.

1.5. Zielsetzung und Beitrag dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Untersuchung des Magen-Darm-Traktes bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden. Das Ziel dieser Arbeit ist die Analyse von Morphologie und Funktion des intestinalen Traktes als einem möglichen Ursprung von chronischer systemischer Entzündung und kardialer Kachexie; im Einzelnen werden untersucht:

- Morphologie sowie Resorptions- und Barrierefunktion des Darmes bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz
- Aktive und passive intestinale Resorption, bakterielles Lipopolysaccharid und Inflammation im Blut von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vor und nach kardialer Rekompensation
- Intestinaler arterieller Blutfluss in Relation zu bakteriellem Biofilm der Darmschleimhaut, systemischer Entzündung, gastrointestinalen Symptomen und Kachexie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz
- der Vorhersagewert von Rechtsherzdysfunktion mit konsekutiver Cholestase als Zeichen einer venösen Stauung im Splanchnikusgebiet zur Vorhersage einer kardialen Kachexie
- die Wertigkeit der metabolisch-immunologischen Marker sTNF-Rezeptor-1 und Harnsäure zur Prädiktion der Gesamtmortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

2. Eigene Arbeiten

2.1. Veränderungen in Morphologie und Funktion des Magen-Darm-Traktes bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Sandek A*, Bauditz J*, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, Schroedl W, Karhausen T, Doehner W, Rauchhaus M, Poole-Wilson P, Volk HD, Lochs H, Anker SD. *Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50: 1561-1569. (*geteilte Erstautorenschaft). Quelle: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.016>

Die chronische Herzinsuffizienz geht mit einer erhöhten Sympathikus-Aktivität im Körper einher, die zu einer Umverteilung des Blutflusses aus der Splanchnikusregion beiträgt. Daher ist ein Absinken des intestinalen Schleimhaut-pH-Wertes als Indikator intestinaler Ischämie bei Herzschwäche bereits unter leichter körperlicher Belastung zu verzeichnen (5). Eine solche inadäquate Perfusion kann die intestinale Permeabilität erhöhen (6). Dies könnte eine erhöhte Aufnahme von LPS über die Darmschleimhaut bewirken und damit zur systemischen Inflammation bei Herzinsuffizienz beitragen (4). Dem zugrundeliegende, etwaige morphologische und funktionelle Veränderungen am Darm von herzinsuffizienten Patienten sind jedoch bisher nicht untersucht. Wir haben die Hypothese aufgestellt, dass eine intestinale Barrierestörung mit erhöhter parazellulärer Permeabilität, verminderter transzellulärer Transportaktivität und einem verstärkten intestinalen bakteriellen Biofilm der Darmschleimhaut bei Herzinsuffizienz vorliegt.

Wir untersuchten die Dicke der Darmwand mittels Abdomensonographie, den bakteriellen Biofilm auf Sigmoidbiopsien mit von Hilfe Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung sowie die passive Permeabilität und den Carrier-vermittelten Transport der Darmschleimhaut mittels Inertzuckermessungen im Urin. Die Dünndarmpermeabilität analysierten wir anhand des Lactulose-Mannitol-Testes, den passiven Carrier-vermittelten Transport mit dem D-xylose-Test und die Dickdarmpermeabilität mittels Sucralose-Test. Veränderungen in der Integrität der Darmschleimhaut können so nichtinvasiv durch orale Einnahme von exakt definierten Mengen an Monosacchariden und Disacchariden in verschiedenen Kombinationen festgestellt werden (129). Diese Zucker werden aus dem Darm durch verschiedene

transzelluläre und parazelluläre Kanäle absorbiert. Die anschließende Messung der Urinkonzentration der Zucker ermöglicht die Einschätzung der funktionellen Kapazität der verschiedenen Kanäle die zur intestinalen Permeabilität beitragen. Die Messung der Urinkonzentration der Zucker erfolgte in der High-performance Liquid-Chromatographie. Die Ergebnisse der 22 Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz verglichen wir mit den Werten von 22 gesunden Kontrollpersonen. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Patienten betrug $31 \pm 1\%$, die der gesunden Probanden $68 \pm 2\%$. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67 ± 2 Jahren, das der gesunden Probanden bei 62 ± 1 Jahr.

Herzinsuffiziente Patienten zeigten eine erhöhte Darmwanddicke im terminalen Ileum ($1,48 \pm 0,16$ vs. $1,04 \pm 0,08$ mm), im Colon ascendens ($2,32 \pm 0,18$ vs. $1,31 \pm 0,14$ mm), im Colon transversum ($2,19 \pm 0,20$ vs. $1,27 \pm 0,08$ mm), Colon descendens ($2,59 \pm 0,18$ vs. $1,43 \pm 0,13$ mm), und im Sigmoid ($2,97 \pm 0,27$ vs. $1,64 \pm 0,14$ mm) im Vergleich mit gesunden Probanden als Hinweis auf ein Darmödem bei Herzinsuffizienz (alle p-Werte $< 0,01$).

Die Patienten wiesen eine 35%ige Erhöhung ihrer Dünndarmpermeabilität (Lactulose/Mannitol Ratio: $0,023 \pm 0,001$ vs. $0,017 \pm 0,001$, $p < 0,006$) und eine 210%ige Erhöhung ihrer Dickdarmpermeabilität auf (Sucralose-Ausscheidung: $0,62 \pm 0,17\%$ vs. $0,20 \pm 0,06\%$, $p < 0,03$). Es bestand eine 29%ige Verminderung der Absorption von D-Xylose als Zeichen einer verminderten passiven Carrier-vermittelten spezifischen Absorptionsfunktion der Schleimhaut und als Hinweis für Darmischämie ($26,7 \pm 3,0\%$ vs. $37,4 \pm 1,4\%$, $p < 0,003$).

Die Konzentration von Bakterien im bakteriellen Biofilm der Sigmoidschleimhaut bei Herzinsuffizienz war höher als bei gesunden Probanden ($10,4 \times 10^8/\text{ml}$ [$0,3 \times 10^8/\text{ml}$, $2150 \times 10^8/\text{ml}$] vs. $0,01 \times 10^8/\text{ml}$ [$0,001 \times 10^8/\text{ml}$, $5 \times 10^8/\text{ml}$], $p < 0,007$). Der bakterielle Biofilm bei Herzinsuffizienz erstreckte sich über ein größeres Biopsieareal ($35,5 \pm 8,2\%$ vs. $10,2 \pm 3,7\%$, $p < 0,006$) bei höherer Adhärenz der Bakterien an die Sigmoidschleimhaut (in 70% vs. 36%, $p < 0,03$) im Vergleich zu Gesunden.

Die Studie zeigt, dass herzinsuffiziente Patienten eine veränderte intestinale Morphologie, Permeabilität und Absorptionsfunktion des Darmes aufweisen.

Die veränderte Schleimhaut des Darmes und der verstärkte intestinale Biofilm können sowohl zu Malnutrition als auch zur chronischen Inflammation beitragen.

2.2. Studien zu bakteriellem Endotoxin und intestinaler Absorption bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, Crane R, Meddings JB, Niebauer J, Kalra PR, Buhner S, Herrmann R, Springer J, Doehner W, von Haehling S, Anker SD, Rauchhaus M. *Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. International Journal of Cardiology* 2012; 157: 80-85. Quelle: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.12.016>

Eine Barrierestörung der Darmwand kann den Weg bereiten für LPS aus Darmbakterien, welches bei Herzschwäche in den Körperkreislauf gelangen und so eine systemische Abwehrreaktion mit Bildung proinflammatorischer Zytokine unterhalten kann.

Ob herzinsuffiziente Patienten mit ödematöser Dekompensation und damit gravierender hämodynamischer Verschlechterung ihrer Herzschwäche und Wassereinlagerung im Körper eine andere Absorptionsfunktion ihrer Darmschleimhaut aufweisen als ödemfreie Patienten ist bisher nicht untersucht worden. In einer Pilotstudie an 10 Patienten ergaben sich Hinweise, dass die LPS-Konzentration im Blut herzinsuffizienter Patienten nach Rekompensation unter verbesserter Hämodynamik sinkt (34). Dies weist darauf hin dass die Darmschleimhautbarriere bei Dekompensation besonders verändert ist.

Daher haben wir uns mit der vorliegenden Studie folgenden Fragen gewidmet: Erstens bestehen funktionelle Veränderungen des Darmes bei ödematös dekompensierten Patienten? Zweitens ist der aktive Carrier-vermittelte Transport verändert zusätzlich zum reduzierten passiven Carrier-vermittelten Transport, wie er bei ödemfreien Patienten vorkommt? Drittens weisen Patienten während ödematöser Dekompensation höhere Konzentrationen an LPS im Blut auf?

Wir haben die Darmpermeabilität (Melibiose und Rhamnose), die aktive (3-O-methyl-D-Glukose (3-OMG)) und passive (D-Xylose) Carrier-vermittelte Absorption bei 20 Patienten mit Herzinsuffizienz (12 ödematöse und 8 nicht ödematöse) und 8 Kontrollprobanden mittels differenzieller Saccharid-Absorptionstechnik untersucht. Zusätzlich erfolgte die Messung von LPS-Konzentrationen im Blut von 42 Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz vor und nach Rekompensation.

Herzinsuffiziente Patienten zeigten eine 54%ige Reduktion des aktiven Carrier-vermittelten intestinalen Transportes im Vergleich zu gesunden Probanden ($p < 0.0001$). Ödematös dekompensierte Patienten zeigten die stärkste Reduktion verglichen mit nicht dekompensierten Patienten und gesunden Kontrollen (3-OMG-Anteil im Urin: $13,2 \pm 2,0\%$ vs. $20,8 \pm 2,4\%$ vs. $36,0 \pm 3,7\%$, all $p \leq 0,05$). Patienten wiesen zusätzlich eine 34%ige Reduktion des passiven Carrier-vermittelten Transportes auf, der bei den dekompensierten Patienten erneut am ausgeprägtesten war ($p = 0.006$). Die stärkere Beeinträchtigung im aktiven Carrier-vermittelten Transport blieb auch nach Adjustierung für nichtmukosale Faktoren signifikant ($p = 0.0004$). Die nicht Carrier-vermittelte Permeabilität war in dieser Studie unverändert.

Die Daten der 42 dekompensierten Patienten zeigten einen Abfall der Blutkonzentration an LPS nach Rekompensation ($p = 0.004$).

Ödematös dekompensierte Patienten wiesen die höchsten Blutkonzentrationen an LPS, TNF und löslichem Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1 (sTNF-R1) auf ($p < 0.04$). Patienten mit erhöhten LPS-Konzentrationen > 0.50 EU/ml ($n = 7$) hatten die höchsten Konzentrationen an TNF ($7,0 \pm 1,6$ vs. $3,1 \pm 0,3$ pg/ml, $p < 0,02$) und sTNF-R1 (3499 ± 52 vs. 1599 ± 219 pg/ml, $p = 0.02$).

Die Studie zeigt eine Reduktion des aktiven Carrier-vermittelten Transportes über die Darmschleimhaut bei dekompensierter Herzinsuffizienz. Dies weist auf eine epitheliale Dysfunktion der Darmschleimhaut hin, die möglicherweise als Konsequenz von Darmischämie oder Darmödem entstanden sein kann. Die Tatsache, dass die höheren LPS-Konzentrationen ödematöser Patienten mit höheren Entzündungswerten assoziiert waren und die höheren LPS-Konzentrationen nach Rekompensation sanken, lässt eine Ursache-Wirkungsbeziehung zwischen ödematöser Darmwand, epithelialer Dysfunktion und translozierendem LPS möglich erscheinen.

2.3. Intestinaler Blutfluss bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, bakterieller intestinaler Biofilm, gastrointestinale Symptome und Kachexie

Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, Watson A, Valentova M, Herrmann R, Scherbakov N, Cramer L, Rauchhaus M, Grosse-Herrenthey A, Krueger M, von Haehling S, Doehner W, Anker SD, Bauditz J. *Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure – a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms and cachexia.* *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64: 1092-1102.

Quelle: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1179>

Die chronische Herzinsuffizienz geht mit einem anabolen/katabolen Ungleichgewicht einher; in fortgeschrittenen Stadien kann sich hieraus eine kardiale Kachexie entwickeln. Das Auftreten eines solchen unbeabsichtigten Gewichtsverlustes ist eine ernste Komplikation und zeigt eine erhöhte Sterblichkeit an (41). Da eine intakte Darmschleimhaut eine wesentliche Grundlage für die Resorption von Nährstoffen aus dem Darmlumen ist, könnte dem Darm eine wichtige pathophysiologische Rolle zukommen für die Entwicklung von Malnutrition und Kachexie bei chronischer Herzinsuffizienz. Ein verminderter arterieller Blutfluss zum Darm infolge der Herzschwäche kommt als Hauptauslöser der gestörten Barriere-funktion des Darmes und eines verstärkten Wachstums von Bakterien unmittelbar über der Darmschleimhaut im sogenannten „bakteriellen Biofilm“ in Betracht. Der arterielle Blutfluss zum Darm und gastrointestinale Symptome bei Patienten mit und ohne kardiale Kachexie sind jedoch bisher nicht untersucht worden. Wir haben die Hypothesen aufgestellt, dass (1) der arterielle Blutfluss in den großen Arterien des Darmtraktes vermindert ist bei Patienten mit stabiler kompensierter Herzinsuffizienz und (2) sowohl assoziiert ist mit etwaigen gastrointestinalen Symptomen als auch (3) der Prävalenz der kardialen Kachexie. Wir untersuchten hierfür 65 Patienten und 25 Kontrollpersonen. 12 der Patienten waren kachektisch. Der arterielle intestinale Blutfluss und die Dicke der Darmwand wurden mittels transabdomineller Sonographie gemessen. Die Erhebung gastro-intestinaler Symptome erfolgte anhand eines standardisierten Fragebogens (Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)). Sowohl Bakterien im Stuhl als auch unmittelbar über der Darmschleimhaut wurden mit Hilfe von Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung auf sigmoidoskopisch gewonnenen Darmschleimhautbiopsien analysiert. Der periphere Blutfluss und die Endothelfunktion am Arm wurden durch Venöse Verschlussplethysmographie gemessen. Serum Lipopolysaccharid-(LPS)-Antikörper wurden mittels ELISA bestimmt.

Die Analyse der Blutflussmessung am Unterarm zeigte einen verminderten Blutfluss am Arm sowohl in Ruhe als auch postischämisch bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu Gesunden ($3,1 \pm 1,9$ vs. $4,6 \pm 2,3$ und $16,3 \pm 6,5$ vs. $21,2 \pm 7,7$ ml/100ml/min, $p < 0,05$). Die Patienten wiesen einen um 30-43% reduzierten mittleren systolischen arteriellen Blutfluss in A. mesenterica superior, A. mesenterica inferior und Truncus coeliacus im Vergleich zu den Kontrollen auf (alle p-Werte $< 0,007$). Patienten mit kardialer Kachexie hatten den geringsten Blutfluss mit einer Reduktion um 58%, 55% und 57% im Vergleich zu Gesunden ($p < 0,002$). Der geringere Blutfluss in A. mesenterica superior und Truncus coeliacus korrelierte mit der Schwere der Herzinsuffizienz ($p < 0,04$). Die Patienten hatten öfter Völlegefühl, Flatulenz, Darmgeräusche und Aufstoßen (alle p-Werte $< 0,04$). Aufstoßen sowie Übelkeit/Erbrechen waren am stärksten bei kardialer Kachexie ausgeprägt ($p < 0,05$). Patienten mit einem geringeren Blutfluss im Truncus coeliacus hatten mehr abdominale Missempfindungen und Immunglobulin A-anti-LPS ($r = 0,76$, $p < 0,02$). Diese erhöhte anti-LPS-Antwort korrelierte tendenziell mit einem verstärkten Wachstum von Bakterien auf der Darmschleimhaut ($p = 0,05$, $r = 0,55$) bei gleicher Bakterienanzahl im Stuhl. Patienten mit Darmgeräuschen hatten eine dickere Darmwand von Sigmoid und Colon descendens als möglichen Hinweis auf einen Beitrag eines Darmwandödemes zu den intestinalen Symptomen ($0,23 \pm 0,017$ vs. $0,18 \pm 0,01$ cm und $0,20 \pm 0,014$ vs. $0,16 \pm 0,01$ cm, $p < 0,05$). In der multivariablen Regression, korrelierten ein niedriger Blutfluss in der A. mesenterica superior und im Truncus coeliacus (alle p-Werte $< 0,04$), sowie tendenziell auch in der A. mesenterica inferior ($p < 0,058$) unabhängig voneinander in verschiedenen Modellen, jeweils adjustiert für NYHA-Klasse, LVEF und pro-atriales natriuretisches Peptid, mit dem Vorhandensein einer kardialen Kachexie. Der Blutfluss am Unterarm korrelierte nicht mit dem reduzierten Blutfluss im Darm (alle p-Werte $> 0,12$). Dies weist auf unterschiedliche Adaptationsmechanismen in den verschiedenen Zonen des Gefäßbettes hin. Der Blutdruck der Patienten korrelierte ebenfalls nicht mit dem Darmblutfluss (alle p-Werte $> 0,4$), so dass Blutfluss und Blutdruck am Arm keine Indikatoren für einen reduzierten Darmfluss darstellen. Die Studie zeigt, dass der intestinale arterielle Blutfluss reduziert ist bei Herzschwäche. Dies könnte zu Bakterienwachstum unmittelbar an der Darmschleimhaut, systemischer Inflammation, gastrointestinalen Symptomen und kardialer Kachexie beitragen.

2.4 Assoziation von eingeschränkter Rechtsherz- und Leberfunktion mit kardialer Kachexie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Valentova M, von Haehling S, Krause C, Ebner N, Steinbeck L, Cramer L, Doehner W, Murin J, Anker SD, **Sandek A**. Cardiac cachexia is associated with right ventricular failure and liver dysfunction. *International Journal of Cardiology* 2013; 169: 219-224. Quelle: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.134>

Mit der Diagnose einer kardialen Kachexie sinkt das Überleben rapide auf 50% innerhalb von 18 Monaten (41). Die Mechanismen, die die Entwicklung von einem klinisch- und gewichtsstabilen Patienten hin zu einem kachektischen Patienten bewirken, sind unzureichend verstanden. Eine eingeschränkte Rechtsherzfunktion ist als ein starker Prädiktor von erhöhter Morbidität und Mortalität bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion beschrieben (130). Eine Dysfunktion des rechten Ventrikels (RV) ist begleitet von einer Erhöhung des rechtsatrialen Druckes (RAP) (131). Dies leistet einer Flüssigkeitsretention Vorschub, die typischerweise als Beinödem in Erscheinung tritt, jedoch auch, wenngleich weniger offensichtlich, als venöse Kongestion im Splanchnikusgebiet Veränderungen der Leber- und Darmfunktion bewirken kann. Eine kongestive Hepatopathie und Enteropathie infolge Rückwärtsversagen des Herzens könnten zum Prozess der Kachexie auf verschiedene Arten beitragen.

Erstens, indem ein Darmwandödem eine intestinale Malabsorption bewirkt. Zudem kann der erhöhte zentralvenöse Druck zu einem Proteinverlustsyndrom über den Darm mit Hypoproteinämie, Malnutrition und immunologischen Defiziten führen (132). Zweitens, wird ein Darmwandödem als eine Ursache verstärkter bakterieller Translokation über den Darm und resultierender systemischer Inflammation angesehen, welche prognostisch relevant ist (133, 27). Erhöhte Zytokin- und LPS-Werte bei Patienten mit RV-Dysfunktion sind nachweislich mit vermehrten Krankheitssymptomen assoziiert (134).

Drittens könnte eine kongestive Hepatopathie eine Reduktion der hepatischen Clearance für das aus dem Darm einströmende LPS bewirken. Zusätzlich kann der inflammatorische Prozess weiter aggraviert werden durch lokale hepatische Sekretion proinflammatorischer Zytokine, welche zum Katabolismus beitragen (135).

Rechtsventrikuläre – und Leberfunktion sind bisher bei kardialer Kachexie nicht systematisch untersucht.

Wir haben daher 118 Patienten mit einer linksventrikulären Funktion (LVEF) $\leq 40\%$ in New York Heart Association (NYHA) Klasse II (n = 59), NYHA Klasse III ohne Kachexie (n = 41) und NYHA Klasse III mit Kachexie (n = 18) prospektiv auf ihre Rechtsherz- und Leberfunktion hin untersucht.

Alle Patienten erhielten eine Blutanalyse ihrer Leberwerte, eine Echokardiographie sowie eine Spiroergometrie.

Eine eingeschränkte systolische RV-Funktion (tricuspid annular plane systolic excursion [TAPSE] ≤ 15 mm) bestand bei 80% der kachektischen Patienten.

Bei Vergleich von Patienten in NYHA Klasse II mit nichtkachektischen und kachektischen Patienten der NYHA-Klasse III zeigten sich eine schrittweise Verminderung der systolischen RV-Funktion (TAPSE 19 [16–23] vs. 16 [13–19] vs. 14 [9–15] mm, $p < 0.001$) und eine Erhöhung des rechtsatrialen Druckes (RAP > 10 mm Hg: 6.8 vs. 27.5 vs. 75.0%, $p < 0.001$). Dies weist auf ein verstärktes Rechtsherzversagen bei Patienten mit kardialer Kachexie hin. Systolische und diastolische Funktion des linken Ventrikels unterschieden sich hingegen bei den nichtkachektischen und kachektischen Patienten in NYHA Klasse III nicht. Alkalische Phosphatase und direktes Bilirubin im Serum korrelierten mit TAPSE und RAP und waren bei kachektischen Patienten am höchsten (alle p-Werte ≤ 0.002) als Hinweis auf eine cholestatische Dysfunktion infolge Leberstauung.

In der multivariablen Regressionsanalyse zeigten sich RV-Dysfunktion, cholestatische Leberparameter und Albumin unabhängig voneinander assoziiert mit dem Vorliegen einer Kachexie.

Die Studie zeigt, dass Patienten mit kardialer Kachexie eine stärkere Einschränkung ihrer Rechtsherzfunktion sowie eine begleitende Cholestase und eine Hypoalbuminämie haben verglichen mit nichtkachektischen Patienten ähnlicher LVEF und NYHA Klasse.

2.5. Wertigkeit der metabolisch-immunologischen Marker sTNF-Rezeptor-1 und Harnsäure zur Prädiktion der Gesamtmortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Herrmann R*, Sandek A*, von Haehling S, Doehner W, Schmidt HB, Anker SD, Rauchhaus M. Risk stratification in patients with chronic heart failure based on metabolic-immunological, functional and haemodynamic parameters. *International Journal of Cardiology* 2012; 156: 62-68. (* geteilte Erstautorenschaft)
Quelle: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.10.028>

Chronische Herzinsuffizienz ist eine Multisystemerkrankung mit schlechter Prognose quo ad vitam. Der Identifikation von Risikopatienten kommt daher eine große Bedeutung zu. Die neuen pathophysiologischen Konzepte reflektieren dieses Syndrom als Zusammenspiel von metabolisch-immunologischen, funktionellen und hämodynamischen Veränderungen (44). Welche Faktoren das Überleben nun am besten vorhersagen ist viel diskutiert (32,136). Zwar ist der prädiktive Wert von funktionellen und hämodynamischen Parametern wie LVEF, NYHA-Klasse, maximaler Sauerstoffaufnahme einerseits (137, 138, 139) und einzelner metabolisch-immunologischer Parameter wie von löslichem Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1 (sTNF-R1) (140), Harnsäure (101) oder Cholesterin (141) andererseits hinsichtlich des Überlebens bei Herzschwäche gut untersucht. Jedoch sind die Einzelfaktoren bisher in keinem Modell zusammengeführt worden, um deren voneinander unabhängigen additiven prognostischen Effekt zu untersuchen.

Wir untersuchten daher Serumharnsäure, löslichen Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1 und Gesamtcholesterin (sTNF-R1) sowie LVEF und pVO₂ bei 114 Patienten mit Herzinsuffizienz. Die Patienten waren prospektiv in ein metabolisches Studienprogramm eingeschlossen worden. Sie waren im Mittel 63 ±1 Jahre alt und in NYHA-Klasse I (n=11), II (n=34), III (n=54) oder IV (n=15).

Alle Patienten erhielten eine Echokardiographie zur Messung der LVEF und eine Spiroergometrie zur Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO₂).

Der klinische Verlauf der Patienten wurde über 24 Monate bzw. bis zum Tod beobachtet. Insgesamt verstarben 31 Patienten im Beobachtungszeitraum; das kumulative Überleben betrug 78% (95% Konfidenzintervall [CI] 70–86%) und 73% (65–81%) nach 12 und 24 Monaten.

Harnsäure, pVO₂, sTNF-R1, LVEF (alle p-Werte<0,0001) und Gesamtcholesterin (p<0,02) waren prädiktiv für das Überleben der Patienten in der COX-Analyse. Die

Parameter blieben signifikante Prädiktoren auch nach multivariabler Adjustierung (alle p-Werte <0,02). Harnsäure und sTNF-R1 hatten hierbei eine gleiche Aussagekraft wie pVO₂ die über der der LVEF lag wie die Receiver–operator characteristic (ROC) Analyse zeigte. Das Modell aus pVO₂, LVEF, Harnsäure und sTNF-R1 stellte sich als das mit dem höchsten prognostischen Wert heraus (AUC: 0,91, Sensitivität: 90,4, Spezifität: 74,2, p=0,0001).

Die Studie zeigt, dass das Einbeziehen von metabolisch-immunologischen Parametern zu einer verbesserten Risikostratifizierung führen kann, da vermutlich dies die Herzinsuffizienz besser als Multisystemerkrankung abbildet.

3. Diskussion

Herzinsuffizienz betrifft etwa 23 Millionen Menschen weltweit (142). Im Jahr 2012 starben in Deutschland allein 46.410 Menschen infolge einer Herzinsuffizienz. Damit ist Herzinsuffizienz die dritthäufigste Todesursache in Deutschland (143).

Medikamentöse Therapien haben in den letzten Dekaden zwar Fortschritte im Überleben der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gezeigt (144). Aktuell ist jedoch eine Stagnation in den medikamentösen Therapieoptionen dieser Multisystemerkrankung zu verzeichnen. Die in den Leitlinien für Herzinsuffizienz aufgeführten bisherigen Therapien beruhen auf der Erkenntnis der fortschreitenden neuroendokrinen Aktivierung. Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems zählen daher zu den wesentlichen Bausteinen der medikamentösen Therapie bei Herzschwäche. Zu nennen sind hier Angiotensin-Conversions-Enzym (ACE)-Hemmer, Aldosteron-Antagonisten und Beta-Blocker. Um das Überleben der Patienten mit Herzschwäche weiter zu verbessern, sind auch die restlichen pathophysiologischen Mechanismen zunächst aufzuklären um auch sie medikamentös zu beeinflussen. Zu den bisher nicht direkt therapeutisch adressierten Komorbiditäten gehören die chronische systemische Inflammation sowie das katabole/anabole Ungleichgewicht mit kardialer Kachexie. Sie sind daher im Fokus pathophysiologischer Analysen, um die Interaktionen der verschiedenen Organsysteme besser zu verstehen.

Daher widmet sich die vorliegende Arbeit den Veränderungen des Darm-Traktes bei chronischer Herzinsuffizienz, untersucht die Wechselbeziehung zwischen den Organen Herz und Darm und vereint diese unter dem Begriff des „kardiointestinalen Syndroms“.

3.1 Kardiointestinales Syndrom

3.1.1 Morphologische und funktionelle Veränderungen des Darmes

In den hier vorgelegten Arbeiten konnten wir zeigen, dass der Darm bei Herzschwäche morphologisch und funktionell verändert ist.

3.1.1.2 Morphologische Veränderungen

Alle Teile des Dickdarmes sowie das terminale Ileum als Vertreter des Dünndarmes zeigten verdickte Wände im Vergleich mit gesunden Kontrollen.

Eine Verdickung der Darmwand ist ein häufiges Phänomen bei verschiedenen Erkrankungen wie akuter ischämischer Kolitis (145), inflammatorischen Darmerkrankungen (146) oder Überempfindlichkeit gegenüber Nahrungsmitteln (147). Hierbei ist die Darmwandverdickung - wie auch bei Herzschwäche - hinweisend auf ein Ödem der Darmwand.

3.1.1.3 Funktionelle Veränderungen

Ferner konnten wir belegen, dass die Darmschleimhaut funktionelle Störungen hat. Erstens bestand eine verminderte aktive (133) und passive (148) Carrier-vermittelte Transportkapazität. Dieser verminderte Carrier-vermittelte Transport zeigt eine Dysfunktion der Transportproteine an, die bei ödematös dekompensierten Patienten am stärksten ausgeprägt war, vereinbar mit möglichen Strukturschäden der ödematösen Darmschleimhaut (149, 119, 150).

Ähnliche Resultate zeigen Studien an Patienten, die nach einer operativen Koronarrevaskularisation eine funktionelle Beeinträchtigung ihres Saccharidtransportes über den Dünndarm aufwiesen, die im Verlauf bis zum 5. postoperativen Tag reversibel war (151). Diese war angesichts einer intraoperativen Reduktion des mittleren Blutdruckes um 25% und des Blutflusses in der Magenschleimhaut um 46% als transiente interventionsinduzierte Hypoperfusion interpretiert worden (151).

Die Verminderung des passiven Carrier-vermittelten Transportes von D-Xylose wird als ein Surrogatmarker intestinaler Ischämie erachtet, die als Ursache der Transportdysfunktion in Betracht kommt (152). Für eine solche Ischämie mit Energiemangel der ödematösen Darmschleimhaut spricht ferner die verminderte Funktion des Adenosintriphosphat-(ATP)-abhängigen aktiven Carrier-vermittelten Transportes von 3-OMG in unseren Untersuchungen (148).

Als weitere funktionelle Störung der Darmschleimhaut haben wir eine erhöhte parazelluläre Durchlässigkeit der Zellen des Darmepithels für Laktose bzw. Sucralose festgestellt. Diese Hyperpermeabilität ist ein Indikator für intestinale Hypoperfusion und/oder lokale Inflammation (57, 151, 153, 62) und dokumentiert eine bestehende Barrierestörung des Darmes bei Herzinsuffizienz.

3.1.2 Rolle des Darmtraktes für die Entstehung von systemischer Inflammation

Die beschriebene Barrierestörung der Darmschleimhaut ist im Einklang mit der Hypothese der Translokation von Endotoxin (4), wonach der Darm zur systemischen Inflammation bei Herzschwäche beiträgt.

3.1.2.1 Bakterieller Biofilm

Erstmals hat unsere Arbeitsgruppe den bakteriellen Biofilm bei herzinsuffizienten Patienten sichtbar gemacht und hier eine deutlich höhere Adhärenz von Bakterien an die Schleimhautzellen des Sigmoids als bei Gesunden nachgewiesen.

Die erhöhten Werte für Lipopolysaccharid (LPS) - einem Bestandteil gramnegativer Bakterien - im Blut der untersuchten herzinsuffizienten Patienten, waren eng assoziiert mit dem Ausmaß der systemischen inflammatorischen Aktivierung bei den Patienten (133). Eine höhere Konzentration von Bakterien an den Schleimhautzellen des Sigmoids korrelierte mit einer höheren Konzentration von anti-LPS IgA Antikörpern im Blut der Patienten (154).

Dies weist auf eine Interaktion zwischen den Bakterien der Darmschleimhaut mit dem Immunsystem bei herzinsuffizienten Patienten hin, die zur prognostisch relevanten systemischen Inflammation bei Herzinsuffizienz beitragen kann.

Patienten mit erhöhten LPS-Werten zeigten auch höhere Konzentrationen von TNF und sTNF-R1 im Blut. Dies weist auf die Bedeutung von Inflammationsmarkern wie sTNF-R1 als möglichen Indikatoren einer systemisch relevanten Barrierestörung des Darmes hin.

Unsere intraindividuellen Studien zum Vergleich von LPS-Werten bei Patienten vor und nach Rekompensation deuten darauf hin, dass eine eingeschränkte Herzfunktion

mit höheren LPS-Werten im Blut einhergeht und eine Verbesserung der Hämodynamik mit einer verringerten Einschwemmung von LPS aus dem Darm ins Blut assoziiert ist (134).

Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese von einer Beteiligung der LPS-haltigen Bakterien aus dem Darm an der systemischen Inflammation bei Herzschwäche.

Die gefundene erhöhte Konzentration von zumeist adhärennten Darmbakterien in unmittelbarer Nähe zum Darmepithel zeigt Ähnlichkeiten mit der Besiedlung bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung, die in 90-95% der Fälle adhärennte Bakterien in Konzentrationen von 10^9 /ml ausweist. Demgegenüber ist bei gesunden Kontrollpersonen eine solche Adhärenz von Darmbakterien nur in 35% der Fälle anzutreffen (155). In jenen Studien sind adhärennt-invasive *Escherichia coli*-Bakterien identifiziert worden (156).

Eine Erklärung für die erhöhte Anzahl von Bakterien im Biofilm der Darmschleimhaut wäre, dass neue bakterielle Phänotypen bei Patienten mit Herzinsuffizienz bestehen. Tatsächlich haben wir einige Unterschiede gefunden, so z.B. wies ein größerer Anteil an Patienten *Bacteroides/Prevotella*, *Enterobacterium rectale* und *Fusobacterium prausnitzii* auf, die jedoch alle der normalen Darmflora angehören. Insgesamt war das Spektrum der Bakterien bei Patienten und Gesunden ähnlich. Die meisten der Darmbakterien sind fakultativ pathogen. Da wir die phänotypischen Eigenschaften der Bakterien wie *Enterobacterien* und andere Spezies nicht im langfristigen Verlauf analysiert haben, können wir die Möglichkeit nicht ausschließen, dass einige der schleimhautadhärennten Bakterien pathogen sein könnten.

Allerdings sprechen die große Vielfalt der Schleimhautbakterien und deren individuelle Zusammensetzung beim einzelnen Patienten wenig dafür.

Daher erscheint es vielmehr wahrscheinlich, dass die Bedingungen im Schleimhautbiofilm derart geändert sind, dass sie ein Wachstum der Bakterien auf der Schleimhaut ermöglichen.

Insbesondere das gehäufte Auftreten der strikt anaeroben *Enterobacterium rectale*-Gruppe und des strikt anaeroben *Fusobacterium prausnitzii* im intestinalen Biofilm zeigt bessere Bedingungen für diese spezifischen Anaerobier an der Darmschleimhaut bei Patienten mit chronischer Herzschwäche an.

Die gestörte Schleimhautbarriere gestattet es jenen Darmbakterien sodann, mit dem Darmepithel in Kontakt zu treten. Der Beitrag dieser Darmbakterien zur chronischen Inflammation ist auf 2 Arten realisierbar. Erstens, kann der bloße Kontakt des Bakteriums mit dem Darmepithel auch ohne Invasion/Translokation eine Zytokinfreisetzung der Schleimhaut generieren und somit die epitheliale Barriere schwächen (157). Einflüsse wie luminale Hypoxie, Hyperkapnie, lokale pH-Wert-Veränderungen, Radikallast und auch Noradrenalin können bekanntermaßen zudem die Virulenz von adhärenenten Darmbakterien erhöhen (158).

Zweitens könnten Bakterienprodukte wie LPS von darmschleimhautadhärenenten Bakterien in den systemischen Blutkreislauf gelangen infolge einer gestörten Darmbarriere.

Conraads et al. haben daher eine selektive antibiotische Dekontamination des Darmes bei herzinsuffizienten Patienten durchgeführt und konnten zeigen, dass eine Auswahl erhöhter Entzündungsmarker im Blut tatsächlich rückläufig war (159). Wenngleich vor dem Hintergrund erstens der allgemeinen Nebenwirkungen der Antibiotika und zweitens der speziellen Nebenwirkungen einer Dauertherapie mit unberechenbaren Auswirkungen auf die bakterielle Balance im Ökosystem Darm eine antibiotische Dauertherapie bei Herzschwäche bisher nicht empfohlen wird, unterstreicht die Studie, dass der Darm als Quelle von systemischer Immunaktivierung bei Herzschwäche in Betracht gezogen werden muss (159).

Das genaue Ausmaß in dem der Darm zur Inflammation bei Herzschwäche beiträgt muss Gegenstand von Folge-Studien sein.

Unsere Untersuchungen der bakteriellen Zusammensetzung des Stuhls der herzinsuffizienten Patienten lassen jedoch darauf schließen, dass die erhöhte Bakterienkonzentration an der luminalen Seite der Darmschleimhaut ein lokales Schleimhautphänomen ist, die die globale Zusammensetzung des Stuhls unverändert lässt, zumindest bei Patienten mit stabiler kompensierter Herzinsuffizienz. Dies bedeutet, dass auch künftige Analysen anhand von direkten Proben des Schleimhautbiofilms durchzuführen sein werden.

Inwiefern in die systemische Zirkulation eingeschwemmte Stoffwechselprodukte der Darmbakterien metabolischen Erkrankungen und Arteriosklerose Vorschub leisten war nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Die von uns jedoch festgestellte

Barrierestörung des Darmes bei Herzinsuffizienz unterstützt jene Studien, die hierauf aufbauend eine Einschwemmung von bakteriellen Stoffwechselprodukten wie Trimethylamine (TMA) in den Blutkreislauf postulieren (9, 160, 161). TMA wird in der Leber zu Trimethylamine-N-oxids (TMAO) synthetisiert. TMAO-Spiegel im Blut zeigen eine sehr beachtliche direkte Korrelation zu Arteriosklerose, Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod sowohl in primärer als sekundärer Prävention (9, 160, 162, 163). Darüber hinaus haben Tiermodelle mit fäkaler Transplantation Bakterienstämme identifizieren können, die bei Tieren mit metabolischem Syndrom das Stoffwechselprofil inklusive Insulinsensitivität deutlich verbessern konnten (9). Dies weist auf das Potenzial der Darmbakterien als therapeutischen Angriffspunkt für die metabolische und kardiovaskuläre Gesunderhaltung hin.

3.1.2.2 Verminderter intestinaler Blutfluss

Ein geringer Blutfluss in Truncus coeliacus und in der oberen Mesenterialarterie korrelierte mit einer erhöhten Konzentration von C-reaktivem Protein im Serum. Zudem korrelierte eine höhere Darmwanddicke im aufsteigenden Kolon als Hinweis auf ein Ödem der Darmwand mit einer höheren Leukozytenkonzentration im Blut der Patienten (148). Dies ist vereinbar mit einer Beteiligung der intestinalen Hämodynamik an der systemischen Inflammation. Dabei sind sowohl C-reaktives Protein im Serum (164) als auch die Leukozytenkonzentration im Blut für die kardiovaskuläre Mortalität bekanntermaßen prognostisch relevant (165, 166, 167, 168).

3.1.3 Ursachen der Barrierestörung des Darmes

Eine gestörte Darmbarriere kommt bei verschiedensten Krankheitsbildern vor. So ist eine Hyperpermeabilität des Darmes mit potenzieller Einschwemmung von LPS in das Blut für Verbrennungen (28), Sepsis (30), Leberzirrhose (169, 170) und auch für ischämische Reperfusionsschäden (62) beschrieben.

3.1.3.1 Durchblutung

Als Ursache der nachgewiesenen Barriestörung am Darm bei Herzinsuffizienz kommt erstens eine verminderte Durchblutung des Darmes in Betracht, die bekanntermaßen die Darmpermeabilität erhöhen kann (60). Diese Verminderung der Durchblutung kann durch verminderten Blutzufuß zum Darm, erhöhte sympathoadrenerge Innervation, und /oder intestinale Kongestion im Splanchnikusstromgebiet hervorgerufen sein.

Unsere Untersuchungen, die erstmals den systolischen arteriellen Blutzufuß bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz analysiert haben, zeigten eine entsprechende Verminderung arteriellen Blutzufußes in allen 3 großen Magen, Dün- und Dickdarm versorgenden Gefäßen bei Patienten mit und ohne Kachexie (149). Der Blutzufuß war bei kardialer Kachexie besonders gering (149). Dieser verminderte Blutzufuß zum Magen-Darmtrakt korrelierte mit der Schwere der Herzinsuffizienz.

Die Ergebnisse der Blutzufußmessungen mit reduziertem mittlerem und maximalem systolischem intestinalem Ruhe-Blutzufuß machen eine verminderte Sauerstoffversorgung des Darmes mit latenter Ischämie wahrscheinlich.

Die Tatsache, dass keine direkte Korrelation dieses verminderten arteriellen Blutzufußes mit dem Ausmaß der Schwellung der Darmwand bestand, deutet auf Kofaktoren hin, die den Grad des Darmwandödems mitbestimmen wie beispielsweise venöse Stauung und endotheliale Dysfunktion (171) an den Darmgefäßen.

Tatsächlich hatten jene Patienten mit ödematös dekompenzierter Herzinsuffizienz die größten Einbußen ihrer spezifischen Transportkapazität der Darmschleimhaut zu verzeichnen. Dies macht eine venöse Stauung mit Darmwandödem als pathophysiologischen Mechanismus für die funktionelle Störung der Darmschleimhaut bedeutsam. Eine endotheliale Dysfunktion mit reduzierter vasodilatatorischer Kapazität könnte diese kritische Perfusion der Darmschleimhaut weiter verschlechtern. Der verminderte postischämische Blutzufuß am Unterarm unserer Patienten weist auf eine solche reduzierte vasodilatatorische Kapazität hin. Zudem unterstreichen die höheren Blutkonzentrationen von midregionalem pro-

Adrenomedullin die bei Herzschwäche häufige endotheliale Dysfunktion (171). Auch die höheren Blutkonzentrationen an Endothelin-1, einem Surrogatmarker von Hypoxie, Ischämie und Reperfusionsschaden (172) weisen auf eine solche endotheliale Dysfunktion in der von uns untersuchten Patientengruppe mit Funktionsstörung des Darmes hin.

Erwähnenswert ist, dass keine Korrelation bestand zwischen dem reduzierten Blutfluss am Unterarm und dem reduzierten Blutfluss am Darm. Dies deutet auf unterschiedliche Adaptationsmechanismen in den verschiedenen Gefäßabschnitten hin. Auch der Blutdruck am Arm korrelierte nicht mit dem intestinalen Blutfluss.

Dies zeigt an, dass sowohl Blutfluss als auch Blutdruck am Arm insuffiziente Marker eines verminderten intestinalen Flusses und einer etwaigen Darmbarrierestörung sind und unterstreicht die Notwendigkeit, den intestinalen Blutfluss bei Patienten direkt zu erheben. Wie wir in unseren Untersuchungen zeigen konnten, korreliert der verminderte systolische Fluss in der unteren Mesenterialarterie, die das Sigmoid versorgt, mit einem höheren Anteil der strikt anaeroben *Enterobacterium rectale*-Spezies an der Darmschleimhaut der herzinsuffizienten Patienten. Dies macht eine pathophysiologische Rolle des verminderten Blutflusses bei der Barrierestörung des Darmes mit Adhärenz von Bakterien, die möglicherweise sonst bei gut oxygeniertem Schleimhautmilieu nicht lebensfähig wären, wahrscheinlich.

Ein reduzierter intestinaler Blutfluss mit Verminderung der Sauerstoffversorgung der Darmschleimhaut wäre demnach sowohl für die Darmbarrierestörung verantwortlich als auch für die hieraus erwachsene selektive Anreicherung von obligat anaerober Darmflora bei Herzinsuffizienz.

3.1.3.2 Entzündung

Da das Auftreten einer Barrierestörung des Darmes neben Faktoren wie Hypoxie auch dem Ausmaß der lokalen Zytokinproduktion unterliegt (173), kann auch eine lokale Inflammation eine Hyperpermeabilität des Darmepithels verursachen und eine bestehende Störung aggravieren. Unno et al. haben in Untersuchungen an Kolonepithelien im Tiermodell festgestellt, dass nach Kontakt mit LPS und /oder Zytokinen eine NO-abhängige Verminderung von ATP mit resultierender

Hyperpermeabilität am Darmepithel auftritt, die unter leicht azidotischen Bedingungen am Epithel noch zunimmt (174, 175).

In unseren Untersuchungen konnten wir zwar keine Assoziation zwischen Inflammationsmarkern und der intestinalen Permeabilität dokumentieren, so dass weitere Studien nötig sind um die komplexe Regulation der Darmpermeabilität bei Herzschwäche zu erfassen. Wir konnten jedoch zeigen, dass die Konzentration der adhärenen Darmbakterien mit der systemisch nachweisbaren LPS-Antikörperantwort korrelierte. Damit ist eine Interaktion zwischen den Darmbakterien und dem Immunsystem des Wirtes anzunehmen und eine lokale Entzündung und Permeabilitätserhöhung der Darmschleimhaut wahrscheinlich. Dies deutet auf einen *circulus vitiosus* hin, innerhalb dessen die durchblutungsabhängige Schrankenstörung der Darmschleimhaut zu verstärkter Auseinandersetzung mit Darmbakterien und lokaler Inflammation führt, die wiederum die Darmbarriere weiter schwächen. Als Ausdruck einer möglichen systemischen Relevanz dieser Veränderungen bestand in unseren Untersuchungen eine Korrelation einer höheren Darmwanddicke des Sigmoids mit CrP-Werten im Serum als Kennzeichen systemischer Entzündung. Zudem korrelierte eine höhere Darmwanddicke auch des aufsteigenden Kolons als Hinweis auf ein Ödem der Darmwand mit einer höheren Leukozytenkonzentration im Blut der Patienten. Die Tatsache, dass neben dem Sigmoid, welches die größte Anzahl von Bakterien beherbergt, auch ein verdicktes aufsteigendes Kolon mit relevanter systemischer Entzündung assoziiert ist, könnte an der besonderen Gefäßversorgung des aufsteigenden Kolons liegen, die es besonders empfindlich gegenüber intestinaler Hypoperfusion und Ischämie macht.

Im Gegensatz zum linken Colon nämlich, bestehen hier eine geringere vaskuläre Kollateralisation und längere vasa recta, die weiter entfernt vom Darm inserieren und längere Strecken überbrücken müssen (55). Als morphologisches Äquivalent einer extremen intestinalen Ischämie ist sicher die Fallbeschreibung einer ischämischen Nekrose des rechten Colons bei einem Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und linksventrikulärem mechanischem Unterstützungssystem anzusehen (176).

Auch ein geringer Blutfluss in Truncus coeliacus und in der oberen Mesenterialarterie korrelierte mit einer erhöhten Konzentration von C-reaktivem Protein im Serum.

Diese Resultate sind vereinbar mit einer Beteiligung der intestinalen Hämodynamik an der systemischen Inflammation.

3.1.4 Intestinale Symptome bei Herzinsuffizienz

Die Konsequenzen des reduzierten Blutflusses am Darm scheinen nicht nur auf den bakteriellen Biofilm begrenzt zu sein, sondern auch die motorische Funktion des Darmes zu betreffen. In unseren Untersuchungen haben wir vermehrte intestinale Symptome bei den herzinsuffizienten Patienten festgestellt. Neben Völlegefühl, Aufstoßen, Blähungen waren auch Geräusche aus dem Darm im Vergleich zu Gesunden deutlich häufiger vertreten. Insbesondere Patienten mit kardialer Kachexie waren verstärkt von gastrointestinalen Symptomen betroffen.

Diese verstärkten abdominellen Beschwerden insbesondere kardialer Kachexie korrelierten mit dem geringeren Blutfluss im Truncus coeliacus. Dies deutet darauf hin, dass eine intestinale motorische Dysfunktion mit der verringerten Durchblutung einhergeht. Zudem war die intestinale Symptomatik wie verstärkte Darmgeräusche mit einer verdickten Darmwand von absteigenden Kolon und Sigmoid assoziiert als Hinweis auf eine Beteiligung eines Darmwandödems an den intestinalen Symptomen.

Damit scheinen sowohl ein verminderter arterieller Zufluss einerseits als auch eine venöse Stauung andererseits für die intestinalen Symptome bei Herzinsuffizienz ursächlich sein zu können.

Interessanterweise hatten die Patienten keine Symptome von mesenterialer Ischämie, wie Bauchschmerz, Durchfall oder sichtbare intestinale Blutungen. Die einzigen Symptome, die wir gefunden haben, waren milder Natur und einer etwaigen leichten motorischen Dysfunktion zuzuordnen.

Wenngleich die genaue pathophysiologische Basis der Symptome derzeit noch unklar ist, erscheint eine Störung motorischer Abläufe als eine mögliche Erklärung. Zudem ist auch die Art der bakteriellen intestinalen Besiedlung zu berücksichtigen.

Das strikt anaerobe Eubakterium rektale beispielsweise, welches wir im bakteriellen Biofilm oberhalb der Darmschleimhaut bei herzinsuffizienten Patienten gehäuft angetroffen haben, ist ein Produzent großer Mengen organischer Gase einschließlich Wasserstoffgas (177) und könnte damit zu intestinalen Beschwerden wie verstärkten

Blähungen und Darmgeräuschen bei Patienten mit Herzinsuffizienz beigetragen haben.

Es ist nicht auszuschließen, dass Einflüsse der Dauermedikation oder eine sehr faserreiche Kost diese Symptome bei den Patienten verstärkt haben, wenngleich wir keinen Hinweis dafür haben, dass die Patienten mehr Ballaststoffe als die Kontrollpersonen aufgenommen hatten. Die Tatsache, dass der höhere Anteil von *Eubacterium rectale* auf der Darmschleimhaut der Patienten mit dem verminderten Blutfluss in der A. mesenterica inferior korrelierte legt vielmehr nahe, dass ein reduzierter mesenterialer Blutfluss zu einer Vermehrung der Darmbakterien auf der Schleimhaut führt und intestinale Symptome verstärkt.

Insgesamt ist einzuschätzen, dass wir bei allen Untersuchungen zu den Veränderungen des Darmtraktes bei Herzinsuffizienz den Einfluss der Medikation bei unseren herzinsuffizienten verglichen mit gesunden Kontrollprobanden nicht ermessen können. Die vorliegenden Untersuchungen gewähren dennoch wichtige grundlegende Anhaltspunkte zu Veränderungen des Darmtraktes bei herzinsuffizienten Patienten unter leitliniengerechter Therapie.

3.1.5 Rolle des Darmtraktes für die Entstehung von kardialer Kachexie

3.1.5.1 Verminderter intestinaler Blutfluss

Der intestinale Blutfluss ist bei Patienten mit kardialer Kachexie besonders gering (154). In unseren Untersuchungen war der mittlere systolische Blutfluss bei kardialer Kachexie verglichen mit nichtkachektischen Patienten um 24-44 % reduziert, im Vergleich mit Gesunden sogar um 55-58 % (154). In der multivariaten Analyse waren ein geringer Blutfluss in der oberen Mesenterialarterie, im Truncus coeliacus und tendenziell auch in der unteren Mesenterialarterie interessanterweise prädiktiv für das Vorliegen einer Kachexie. Dies weist darauf hin, dass ein verminderter intestinaler Blutfluss zu Kachexie beitragen könnte.

Aufgrund der begrenzten Patientenanzahl in dieser Untersuchung ist die statistische Aussagekraft zwar limitiert. Sie hat jedoch Hypothesen-generierenden Charakter auch weil der Zusammenhang pathophysiologisch nachvollziehbar und über alle 3 Gefäßstromgebiete konsistent ist.

Da der reduzierte Fluss alle Gefäßstromgebiete betrifft, kann er bei kardialer Kachexie eine Mangel durchblutung sowohl des bakterienreichen Dickdarmes als auch des Dünndarms, der den Großteil der Nährstoffe resorbiert, nach sich ziehen.

3.1.5.2 Reduzierte Absorption von Nährstoffen

Wie unsere funktionellen Tests der Darmschleimhaut gezeigt haben, sind besonders Patienten mit kardialer Dekompensation und entsprechend hämodynamischer Einschränkung von einer Reduktion ihrer Resorptionskapazität der Darmschleimhaut betroffen (133). Jene Patienten mit kardialer Kachexie waren hämodynamisch stärker eingeschränkt als die nichtkachektischen Patienten, reflektiert durch erhöhte pro-ANP-Werte, und weisen somit eine extreme Ausprägung des verminderten Blutflusses am Darm auf. Die Reduktion des aktiven Carrier-vermittelten Transportes war am stärksten ausgeprägt bei dekompensierten Patienten. Damit könnte eine intestinale Ischämie durch den hier dargestellten verminderten Blutfluss zum Darm die bekannte Absorptionsschwäche bei kardialer Kachexie (43, 178, 179) mit durchschnittlich 19% Verlust an Protein (56) und durchschnittlich 24% Verlust (56) von unresorbiertem Fett (56) über den Stuhl erklären.

Als Ursachen der verminderten Resorption von Protein bei kardialer Kachexie sind mehrere Einflüsse zu diskutieren. Die hier untersuchte verminderte Transportkapazität der Darmschleimhaut, könnte durch histologische Veränderungen des Dünndarmes mit erhöhtem Kollagengehalt und verlängerter Resorptionsstrecke (56) sowie eine reduzierte Sekretion von Proteinasen nachteilig beeinflusst werden.

Als ursächlich für Fettverluste kommen zudem weitere Mechanismen in Betracht. Neben der hier untersuchten Dysfunktion der resorbierenden intestinalen Epithelzellen, sind auch eine verminderte Hydrolyse von Triglyceriden durch die Pankreaslipase, eine reduzierte Produktion / Ausschüttung von resorptionsfördernden Gallensäuren durch die Leber bzw. die Gallenblase, sowie eine bakterielle Überwucherung des Dünndarmes, die zu Dekonjugation von Gallensäuren führen könnte, zu berücksichtigen (43).

Zukünftige Studien sollten adressieren inwiefern eine etwaige sekretorische Dysfunktion an der Malabsorption bei kardialer Kachexie beteiligt sein kann.

3.1.5.3 Intestinale Symptome

Wie wir in den vorliegenden Arbeiten zeigen konnten, hatten die Patienten mit kardialer Kachexie mehr Übelkeit/Erbrechen und Aufstoßen verglichen mit Patienten ohne Kachexie. Verstärkte abdominale Beschwerden korrelierten mit dem geringeren Blutfluss im Truncus coeliacus bei herzinsuffizienten Patienten. Dies deutet darauf hin, dass eine intestinale motorische Dysfunktion mit der verringerten Durchblutung einhergeht. Es ist naheliegend, dass derartige Symptome die Nahrungsaufnahme zusätzlich einschränken und damit zur Kachexie beitragen könnten.

3.1.5.4 Inflammation

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, dass bei kachektischen Patienten erhöhte Entzündungswerte zu verzeichnen waren im Vergleich zu nichtkachektischen Patienten, was durch einen steigernden Effekt auf den Grundumsatz den Katabolismus fördern und damit eine Kachexie aggravieren kann.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeiten konnten wir für die Gesamtgruppe der herzinsuffizienten Patienten eine Korrelation der adhärenen Darmbakterien mit der systemisch nachweisbaren LPS-Antikörperantwort, eine Korrelation erhöhter Werte für Lipopolysaccharid (LPS) mit dem Ausmaß der systemischen Inflammation und eine Korrelation von Bakterien an den Schleimhautzellen des Sigmoids mit anti-LPS IgA Antikörpern im Blut der Patienten zeigen.

Inwiefern die für Herzinsuffizienz in unseren Untersuchungen nachgewiesene Vermehrung darmschleimhautadhärenter Bakterien auch bei kardialer Kachexie für die Inflammation ursächlich sein könnte, kann nur spekuliert, jedoch aufgrund der begrenzten Anzahl von Darmbiopsien in der Subgruppe kachektischer Patienten nicht statistisch eingeschätzt werden. Dies bleibt Studien an größeren Patientenkohorten vorbehalten.

3.2 Rechtsherzfunktion und kardiale Kachexie

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit haben wir erstmals systematisch die echokardiographische Rechtsherzfunktion gemeinsam mit Markern der Leberfunktion bei kardialer Kachexie beschrieben.

Die Analyse der Herzfunktion bei kardialer Kachexie ergab ein verstärktes Rechtsherzversagen bei den Patienten mit einer hohen Prävalenz von 80%.

Die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Rechtsherzinsuffizienz zusätzlich zur bestehenden Linksherzinsuffizienz stieg kontinuierlich mit zunehmender NYHA-Klasse und innerhalb der Patienten in NYHA Klasse 3 mit dem Auftreten einer Kachexie. Dies lässt auf einen Prozess einer sich steigernden Rechtsherzdysfunktion im Verlauf der Herzinsuffizienz schließen, die in kardiale Kachexie gipfelt.

Mit der Rechtsherzdysfunktion korrelierten erhöhte Werte für Alkalische Phosphatase und direktes Bilirubin im Serum der kachektischen Patienten. Dies weist auf eine cholestatische Dysfunktion infolge Leberstauung hin. Vorangegangene Studien bei nicht kachektischen Patienten mit Rechtsherzdysfunktion haben ebenfalls eine Erhöhung der Cholestasewerte gezeigt bedingt durch eine Stauung in den Lebersinusoiden (180, 181), die jedoch nur leichtgradig war.

Auch wenn bei den von uns untersuchten kachektischen Patienten die Erhöhung der Cholestasewerte in der Mehrzahl der Fälle nicht schwerwiegend war, so ist die deutlich höhere Prävalenz der Cholestase auffällig, verglichen mit der größten Studie bei nichtkachektischen Patienten hierzu (182).

Allen et al. dokumentierten eine erhöhte Alkalische Phosphatase bei 14% der 2679 Patienten in NYHA-Klasse II-IV. Dies ist im Einklang mit den selteneren Erhöhungen der Cholestasemarker bei nichtkachektischen Patienten in unseren Untersuchungen. Während Gamma-glutamyltransferase (γ -GT) häufig auch ohne signifikante Unterschiede zwischen den NYHA-Klassen erhöht war, waren direktes Bilirubin und Alkalische Phosphatase gezielt bei kardialer Kachexie erhöht, was auf eine mögliche höhere Spezifität von direktem Bilirubin und Alkalischer Phosphatase als Marker eines stauungsbedingten Leberschadens hindeutet.

Die eingeschränkte Rechtsherzfunktion und die Cholestase waren mit erhöhten systemischen Entzündungswerten assoziiert. Dies ist erneut im Einklang mit der

Hypothese einer stauungsvermittelten Dysfunktion des Darmes als Quelle einer LPS-vermittelten systemischen Entzündung und auch einer stauungsbedingten verminderten Kapazität der Kupfferschen Sternzellen in der Leber LPS zu filtern.

Zusätzlich wiesen Patienten mit kardialer Kachexie in unserer Untersuchung häufig eine Hypoalbuminämie auf, die bekanntermaßen ein Prädiktor eines reduzierten Überlebens bei Herzinsuffizienz ist (183).

Wenngleich eine Hypoalbuminämie weitgehend als diagnostisches Kriterium für eine Kachexie gilt, ist die deren Prävalenz bei kardialer Kachexie bislang wenig untersucht. Araújo et al. haben zwar bei 38 kachektischen Patienten mit durchschnittlich 39.6 g/l geringere Albuminkonzentrationen im Vergleich zu nichtkachektischen Patienten berichtet (184). Jene Albuminwerte lagen aber weitestgehend im Normalbereich, was auf eine niedrige Prävalenz einer Hypoalbuminämie hindeutet. Im Gegensatz hierzu haben wir eine deutlich höhere Prävalenz der Hypoalbuminämie in unseren Untersuchungen festgestellt. Hier hatten 66 % der kachektischen Patienten Albuminkonzentrationen unter 35g/l.

Verschiedene Faktoren können für eine Hypoalbuminämie bei kardialer Kachexie ursächlich sein. Erstens kommt eine Hypoalbuminämie als Resultat eines Verdünnungseffektes bei ödematöser Dekompensation vor. Zweitens ist Albumin ein negatives Akute Phase-Protein (185). Somit könnte die Hypoalbuminämie ein Zeichen der erhöhten Inflammation bei kardialer Kachexie sein (186). Unsere Daten unterstreichen dies angesichts der Korrelation zwischen geringem Serumalbumin und erhöhten Entzündungswerten im Blut. Drittens ist auch eine Reduktion der Proteinsynthese in der Leber infolge Mangelernährung (187) in Betracht zu ziehen. Viertens sind Malabsorption und Verlust von Albumin über den Darm bei ödematöser Darmschleimhaut (188) als Ursache der Hypoalbuminämie zu diskutieren.

Was die Prädiktion des Vorhandenseins einer Kachexie betrifft, ist gemäß den hier vorgelegten Arbeiten festzustellen, dass sowohl der arterielle Schenkel in Form eines verminderten mittleren systolischen intestinalen Blutflusses als auch der venöse Schenkel in Form einer Rechtsherzdysfunktion mit Stauung im abhängigen Splanchnikusgebiet, in verschiedenen multivariaten Modellen prädiktiv für das Vorliegen einer Kachexie waren. Studien an größeren Patientenkohorten müssen

zeigen, inwiefern eine gemeinsame multivariate Betrachtung die jeweilige Stärke des Einflusses der beiden Achsen charakterisieren und validieren lässt.

3.3 Vorhersage des Überlebens anhand eines kombinierten metabolisch-immunologischen Modells

Bisher haben die Veränderungen des Darmes bei Herzschwäche noch keinen unmittelbaren Eingang in die statistischen Modelle zur Risikostratifizierung bei Herzschwäche gefunden. Eine stärkere Betonung des immunologischen Status der Patienten mit Herzschwäche könnte als Reflektor auch der Veränderungen am Darm die Risikostratifizierung verbessern. Hierzu haben wir in der vorliegenden Arbeit ein bewährtes Kombinationsmodell zur Vorhersage des Überlebens aus metabolischen, funktionellen und hämodynamischen Indikatoren um sTNF-R 1 ergänzt. Der Entzündungsmarker sTNF-R 1 stellte sich neben Harnsäure selbständig prognoseassoziiert dar. In Abhängigkeit von der Anzahl der Risikofaktoren war hierbei eine graduelle Zunahme des Mortalitätsrisikos zu verzeichnen.

Zu betonen ist, dass es möglich war, mit dem 4 Faktoren-Modell aus sTNF-R1, Harnsäure, LVEF und der NYHA-Klasse ein hochprognostisches Risikostratifizierungsmodell für die zugrundeliegende Patientenkohorte zu erstellen. Dies könnte begründet sein in der besseren Abbildbarkeit auch der Veränderungen an anderen Organsystemen wie z.B. dem Darm durch Parameter der systemischen Immunaktivierung wie sTNF-R 1.

Die Testung dieses vorgestellten Modells unter Einschluss von Harnsäure sowie sTNF-R1 diskriminierend und additiv zu einem BNP-Modell bezüglich der Mortalitätsabschätzung mit einer höheren Patientenzahl ist ein interessanter Ansatzpunkt für weitere Forschung, insbesondere nach dem die vorliegende Arbeit erneut unterstreicht, dass die Kombination aus metabolischen, immunologischen und funktionellen Parametern prognostisch bei Herzinsuffizienz ist.

3.4 Ausblick

Obwohl die aktuelle Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz bisher den Darm mit seinen Bakterien

als wichtigen Interaktionspartner des Herzens noch unerwähnt lässt, sind kardiale Kachexie als wesentliche Komorbidität und etwaige ursächliche Faktoren wie verminderte Kalorien- und Proteinbalance, Inflammation, reduzierte anabole Stimulation und Malabsorption in den Leitlinien bereits aufgeführt (10). Als mögliche zukünftige therapeutische Optionen sind Appetitstimulanzien, sportliches Training, anabole Substanzen und Zusatznahrung umrissen (10), die alle gemeinsam haben, dass der Beweis eines Nutzens dieser Therapien bisher aussteht. Gemäß der Ergebnisse unserer Arbeiten erscheinen mehrere weitere therapeutische Ansätze vielversprechend.

Hier kommt erstens die Verbesserung der mesenterialen Blutzirkulation in Betracht, um die Entzündungsspirale zu durchbrechen.

Dies kann zunächst durch eine optimale herzentlastende Therapie erfolgen, wie sie leitliniengerecht bereits empfohlen ist. Dabei ist konsequent die Therapie mit Beta-Blockern einzusetzen, die eine Überaktivierung des sympathoadrenergen Systems ausbalanciert (189), die Darmbarriere schützt (190) und einen gewichtsstabilisierenden Effekt (191) hat. Der Beta-Blocker Propranolol beispielsweise hat bakterielle Translokation im Tiermodell verhindern können (192) zusätzlich zur bzw. infolge der Verbesserung der Hämodynamik bei Herzinsuffizienz. Inwiefern die vorteilhaften Effekte der Beta-Blocker, die vornehmlich bei Linksherzdysfunktion gezeigt worden sind, auch bei Patienten mit zusätzlicher Rechtsherzdysfunktion nachweisbar sind, ist selektiv bei Patienten mit Rechtsherzdysfunktion und bei Patienten mit kardialer Kachexie zu validieren. Auch für den Einsatz von ACE-Hemmern wie Enalapril, einer Substanz die ebenfalls nachweislich das Überleben der Patienten verbessert, ist ein nützlicher Effekt für die Darmperfusion beschrieben (193).

Nicht zuletzt ist eine adäquate diuretische Therapie der Patienten eine Möglichkeit, die Stauung im Splanchnikusgebiet und damit wahrscheinlich auch das Darmwandödem zu minimieren. Als hilfreich hierbei könnte sich das intrathorakale Impedanzmonitoring erweisen, welches sich an Ein- oder Zwei-Kammer-implantierbaren Cardioverter-Defibrillatoren (ICD) koppeln lässt (194). Dieses Monitoring ist in der Lage frühzeitig Volumenüberladung zu erkennen (194), eine verbesserte diagnostische Information bei der Titration der Diuretika zu gewähren und damit eine mögliche konsekutive Überwässerung auch der Darmwand zu

verhindern. Mit Blick auf die gezielte Verbesserung der Rechtsherzfunktion kommen innovative Geräte zur mechanischen Unterstützung des rechten Ventrikels in Betracht (195).

Mit dem therapeutischen Ziel die Darmbarriere bei Herzinsuffizienz zusätzlich zu stärken sind Therapiekonzepte aus der Colitis ulcerosa-Behandlung in der Gastroenterologie wie das Meiden hochverarbeiteter Lebensmittel mit Emulgatoren, eine reduzierte Tensidaufnahme, die Aufnahme löslicher Pflanzenfasern zum Blocken der Adhärenz von Bakterien an die Darmepithelzellen, und Zonulin-Inhibitoren wie AT 1001 zur Verstärkung der tight junctions zwischen den Epithelzellen des Kolons vielversprechende Ansätze für weitere Forschung (196, 197).

Als weitere therapeutische Option kommt die gezielte Beeinflussung der Darmbakterien in Betracht, die potenzialreich ist, wenngleich hier mannigfache Bakterienstämme und diverse Interaktionen zwischen den Bakterienpopulationen zu beachten sind. Die von uns festgestellte Barrierestörung des Darmes bei Herzinsuffizienz unterstützt jene Studien, die durch aus dem Darm in den Körperkreislauf eingeschwemmte bakterielle Produkte wie Trimethylamine (TMA) das metabolische Profil und den Arteriosklerosegrad des Wirtes ungünstig beeinflusst sehen (9). Demgegenüber scheinen andere Stoffe wie Butyrat, eine kurze Fettsäure und ebenfalls ein bakterielles Stoffwechselprodukt im Darmlumen, immunmodulatorisch die IgA Sekretion zu erhöhen, die Energiebilanz der Kolonepithelzellen zu verbessern sowie protektiv und restaurativ auf die Darmbarriere zu wirken (198).

Interventionsstudien, die entweder selektiv die Zusammensetzung der intestinalen Flora verändern oder pharmakologisch die Bakterien und ihre Stoffwechselprodukte sind investigativ die nächsten Schritte. Inwiefern die hohe Individualität der Darmflora im subtil ausbalancierten Ökosystem Darm uns dies langfristig gestattet bleibt in zukünftigen Studien zu untersuchen. Kardiovaskulär neutrale bzw. protektive Bakterienstämme sind in ersten Tiermodellen mittels fäkaler Transplantation in Primär- und Sekundärprävention schon erfolgreich angesiedelt worden (9) und

weisen auf das Potenzial der Darmbakterien als therapeutischen Angriffspunkt für die metabolische und kardiovaskuläre Gesunderhaltung hin.

Longitudinalstudien an größeren Patientenkohorten müssen zeigen, ob eine Verbesserung des mesenterialen Blutflusses bzw. eine gezielte Stabilisierung der Darmbarriere das Wachstum der Darmbakterien unmittelbar an der Dickdarmschleimhaut hemmen, die chronische Entzündung und intestinale Symptome reduzieren und kardiale Kachexie bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz verhindern kann.

Unsere Arbeiten haben hierzu erste Ansatzpunkte geliefert, die in klinischen Studien weiter entwickelt werden müssen um den Weg zu ebnen zu Behandlungspfaden bei Patienten mit Herzinsuffizienz und kardialer Kachexie.

4. Zusammenfassung

Die chronische Herzinsuffizienz geht mit einer chronischen systemischen Inflammation und einem katabolen/anabolen Ungleichgewicht einher, welche zu einer prognoserelevanten kardialen Kachexie im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung führen können. Ziel dieser Arbeit war es, die Bedeutung des Darmtraktes für die Entstehung von systemischer Inflammation und Kachexie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu charakterisieren.

Wir konnten zeigen, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz einen reduzierten intestinalen Blutfluss haben und ein Darmwandödem ausprägen. Diese Veränderungen gehen einher mit erschwerter intestinaler Absorptionsfunktion, erlauben eine Ausbreitung des Wachstums der Darmbakterien innerhalb des Schleimhautbiofilms, die dadurch mit der Dickdarmmukosa in Kontakt treten können. Unsere Arbeiten zeigen zudem, dass die Konzentration der adhärenen Darmbakterien mit der systemisch nachweisbaren LPS-Antikörperantwort bei Herzinsuffizienz korreliert. Damit sind eine Interaktion zwischen den Darmbakterien und dem Immunsystem des Wirtes sowie eine lokale Entzündung und Permeabilitätserhöhung der Darmschleimhaut wahrscheinlich.

Die Tatsache, dass höhere LPS-Konzentrationen im Serum ödematöser Patienten mit höheren Entzündungswerten assoziiert waren und die höheren LPS-Konzentrationen nach Rekompensation sanken, unterstreicht diese Ursache-Wirkungsbeziehung zwischen ödematöser Darmwand, epithelialer Dysfunktion und translozierendem LPS.

Dies deutet auf einen *circulus vitiosus* hin, innerhalb dessen die durchblutungsabhängige Schrankenstörung der Darmschleimhaut zu verstärkter Auseinandersetzung mit Darmbakterien und lokaler Inflammation führt, die wiederum die Darmbarriere weiter schwächen. Als Ausdruck einer systemischen Relevanz dieser Veränderungen bestand in unseren Untersuchungen eine Korrelation einer höheren Darmwanddicke des Sigmoids mit CrP-Werten im Serum als Kennzeichen systemischer Entzündung. Zudem korrelierte eine höhere Darmwanddicke auch des aufsteigenden Kolons als Hinweis auf ein Ödem der Darmwand mit einer höheren Leukozytenkonzentration im Blut der Patienten. Auch ein geringer Blutfluss in

Truncus coeliacus und in der oberen Mesenterialarterie korrelierte mit einer erhöhten Konzentration von C-reaktivem Protein im Serum.

Diese Resultate sind vereinbar mit einer Beteiligung der intestinalen Hämodynamik an der prognoserelevanten systemischen Inflammation.

Eine stärkere Betonung des immunologischen Status der Patienten mit Herzschwäche sollte als Reflektor auch der Veränderungen am Darm die Risikostratifizierung verbessern. Wir konnten mit dem 4 Faktoren-Modell aus sTNF-R1, Harnsäure, LVEF und der NYHA-Klasse ein hochprognostisches Risikostratifizierungsmodell für die zugrundeliegende Patientenkohorte erstellen und eine Abbildbarkeit auch der Veränderungen an anderen Organsystemen wie z.B. dem Darm durch Parameter der systemischen Immunaktivierung wie sTNF-R 1 integrieren.

Ein geringer intestinaler arterieller Blutfluss, eine Rechtsherzdysfunktion, eine kongestive Leberdysfunktion und eine geringe Albuminkonzentration im Serum sind in unseren multivariaten Modellen mit naturgemäß limitierter statistischer Aussage bei kleinen Kohorten für das Vorhandensein einer Kachexie prädiktiv.

Interventionsstudien an größeren Patientenkohorten müssen zeigen, ob eine gezielte Verbesserung des mesenterialen Blutflusses das Wachstum der Darmbakterien unmittelbar an der Dickdarmschleimhaut hemmen, die chronische Entzündung und intestinale Symptome reduzieren und kardiale Kachexie bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und kardiointestinalem Syndrom verhindern kann.

Die vorgelegten Untersuchungen zur nachgewiesenen Barrierestörung des Darmes bei Herzinsuffizienz ebnen den Weg für hierauf aufbauende Interventionsstudien, die auf die Darmbakterien als Quelle systemischer Inflammation und kardiovaskulärer Pathogenese zielen.

5. Literaturverzeichnis

1 Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, Remme W, Moullet C, Swedberg K, Cleland JG, Poole-Wilson PA. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006; 27: 1440-1446.

2 Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR, Piepoli MF, Anker SD, Banasiak W, Ponikowski P. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003; 90: 303-308.

3 Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1021-1028.

4 Doehner W, Rauchhaus M, Godsland IF, Egerer K, Niebauer J, Sharma R, Ciccoira M, Florea VG, Coats AJ, Anker SD. Insulin resistance in moderate chronic heart failure is related to hyperleptinaemia, but not to norepinephrine or TNF-alpha. *Int J Cardiol* 2002; 83: 73-81.

5 Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, Godsland IF, von Haehling S, Okonko DO, Leyva F, Proudler AJ, Coats AJ, Anker SD. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1019-1026.

6 Jankowska EA, Ponikowski P, Piepoli MF, Banasiak W, Anker SD, Poole-Wilson PA. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure – pathophysiological links. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 434-445.

7 Von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 298-309.

8 Springer J, Filippatos G, Akashi YJ, Anker SD. Prognosis and therapy approaches of cardiac cachexia. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 229-233.

9 Vinjé S, Stroes E, Nieuwdorp M, Hazen SL. The gut microbiome as novel cardio-metabolic target: the time has come! *Eur Heart J* 2014; 35: 883-887.

10 McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-1847.

11 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: 236-241.

12 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* 1999; 92: 1479-1486.

13 Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 3060-3067.

14 Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann, DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001; 103: 2055-2059.

15 Müller-Werdan U, Engelmann H, Werdan K. Cardiodepression by tumor necrosis factor-alpha. *Eur Cytokine Netw* 1998; 9: 689-691.

16 Von Haehling S, Jankowska EA, Anker SD. Tumour necrosis factor-alpha and the failing heart--pathophysiology and therapeutic implications. *Basic Res Cardiol* 2004; 99: 18-28.

17 Gao CQ, Sawicki G, Suarez-Pinzon WL, Csont T, Wozniak M, Ferdinandy P, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 mediates cytokine-induced myocardial contractile dysfunction. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 426-433.

18 Meldrum DR. Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol* 1998; 274: R577-R595.

19 Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman M, Mann DL. Tumor necrosis factor-alpha provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation* 1997; 95: 1247-1252.

20 Krown KA, Page MT, Nguyen C, Zechner D, Gutierrez V, Comstock KL, Glembotski CC, Quintana PJ, Sabbadini RA. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest* 1996; 98: 2854-2865.

21 Rauchhaus M, Müller-Werdan U. Cytokines in heart diseases. *Internist* 2001; 42: 75-84.

22 Shan K, Kurrelmeyer 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: 218-223.

23 Devaux B, Scholz D, Hirche A, Klövekorn WP, Schaper J. Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low grade inflammation in human chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 470-479.

24 Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Reindl I, Volk HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 761-765.

25 Müller-Werdan U, Werdan K. Immune modulation by catecholamines – a potential mechanism of cytokine release in heart failure? *Herz* 2000; 25: 271-273.

26 Jankowska EA, Ponikowski P, Piepoli MF, Banasiak W, Anker SD, Poole-Wilson PA. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure – pathophysiological links. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 434-445.

27 Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1426-1430.

28 Deitch EA. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings? *Surgery* 2002; 131: 241-244.

29 Krack A, Richartz BM, Gastmann A, Greim K, Lotze U, Anker SD, Figulla HR. Studies on intragastric PCO₂ at rest and during exercise as a marker of intestinal perfusion in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 403-407.

30 Thompson JS. The intestinal response to critical illness. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 190-200.

31 Meldrum DR. Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol* 1998; 274: R577-R595.

32 Von Haehling S, Schefold JC, Lainscak M, Doehner W, Anker SD. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. *Heart Fail Clin* 2009; 5: 549-560.

33 Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356: 930-933.

34 Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1838-1842.

35 Peschel T, Schönauer M, Thiele H, Anker SD, Schuler G, Niebauer J. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 609-614.

36 Sondheimer JM, Hamilton JR. Intestinal function in infants with severe congenital heart disease. *J Pediatr* 1978; 92: 572-578.

37 Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Nutrition in heart failure: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12: 384-391.

38 Akashi YJ, Springer J, Anker SD. Cachexia in chronic heart failure: prognostic implications and novel therapeutic approaches. *Curr Heart Fail Rep* 2005; 2: 198-203.

39 Farkas J, von Haehling S, Kalantar-Zadeh K, Morley JE, Anker SD, Lainscak M. Cachexia as a major public health problem: frequent, costly, and deadly. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013; 4: 173-178.

40 Doehner W, Anker SD. Cardiac cachexia in early literature: a review of research prior to Medline. *Int J Cardiol* 2002; 85: 7-14.

41 Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-1053.

42 Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793-799.

43 King D, Smith ML, Chapman TJ, Stockdale HR, Lye M. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing* 1996; 25: 144-149.

44 Von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009; 121: 227-252.

45 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: 236-241.

46 Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, Teixeira MM, Hellewell PG, Hooper J, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 683-693.

47 Anker SD, Clark AL, Kemp M, Salsbury C, Teixeira MM, Hellewell PG, Coats AJ. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 997-1001.

48 Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997; 96: 526-534.

49 Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS, D'Antona G, Gheorghide M, Taegtmeyer H. Hypercatabolic syndrome: molecular basis and effects of nutritional supplements with amino acids. *Am J Cardiol* 2008; 101: 11E-15E.

50 Azhar G, Wei JY. Nutrition and cardiac cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 18-23.

51 Filippatos GS, Anker SD, Kremastinos DT. Pathophysiology of peripheral muscle wasting in cardiac cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 249-254.

52 Strassburg S, Springer J, Anker SD. Muscle wasting in cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 1938-1947.

53 Anker SD, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med* 2004; 36: 518-529.

54 Dunn SP, Bleske B, Dorsch M, Macaulay T, Van Tassell B, Vardeny O. Nutrition and heart failure: impact of drug therapies and management strategies. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 60-75.

55 Sandek A, Rauchhaus M, Anker SD, von Haehling S. The emerging role of the gut in chronic heart failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 632–639.

56 Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 125: 240-245.

57 Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation* 2000; 102: 2700-2706.

58 Parks DA, Jacobson ED. Physiology of splanchnic circulation. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1278-1281.

59 Ralevic V. Splanchnic circulatory physiology. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46: 1409-1413.

60 Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. *Br J Anaesth* 1996; 77: 50–58.

61 Ohri SK, Becket J, Brannan J, Keogh BE, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on gut blood flow, oxygen utilization, and intramucosal pH. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1193-1199.

62 Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T, Mountford PJ, Bion JF. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; 275: 1007-1012.

63 Reid JA, Annamalai G, Lau LL, Soong CV. Intra-mucosal acidosis as a predictor of cardiac outcome following abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 353-356.

64 Fiddian-Green RG, Baker S. Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. *Crit Care Med* 1987; 15: 153-156.

65 Raja K, Kochhar R, Sethy PK, Dutta U, Bali HK, Varma JS. An endoscopic study of upper-GI mucosal changes in patients with congestive heart failure. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 887-893.

66 Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, Zuckerman E, Yeshurun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000; 140: 111-120.

67 Valentová M, von Haehling S, Doehner W, Murín J, Anker SD, Sandek A. Liver dysfunction and its nutritional implications in heart failure. *Nutrition*. 2013; 29: 370-378.

68 Kubo SH, Walter BA, John DH, Clark M, Cody RJ. Liver function abnormalities in chronic heart failure. Influence of systemic hemodynamics. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1227-1230.

69 Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJV, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 170-177.

70 Szyguła-Jurkiewicz B, Wojnicz R, Lekston A, Duszańska A, Spinczyk B, Nowak J, Niklewski T, Halewski K, Poloński L. Effect of elevated bilirubin levels on the long-term outcome in patients with chronic heart failure due to hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 227-233.

71 Richman SM, Delman AJ, Grob D. Alterations in indices of liver function in congestive heart failure with particular reference to serum enzymes. *Am J Med* 1961; 30: 211-225.

72 Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1405-1409.

73 Myers RP, Cerini R, Sayegh R, Moreau R, Degott C, Lebrec D, Lee SS. Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. *Hepatology*. 2003; 37: 393-400.

74 Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1405-1409.

75 Myers RP, Cerini R, Sayegh R, Moreau R, Degott C, Lebrec D, Lee SS. Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. *Hepatology* 2003; 37: 393-400.

76 Mace S, Borkat G, Liebman J. Hepatic dysfunction and cardiovascular abnormalities. Occurrence in infants, children, and young adults. *Am J Dis Child* 1985; 139: 60-65.

77 Jacob AI, Goldberg PK, Bloom N, Degenshein GA, Kozinn PJ. Endotoxin and bacteria in portal blood. *Gastroenterology* 1977; 72: 1268-1270.

78 Prytz H, Holst-Christensen J, Korner B, Liehr H. Portal venous and systemic endotoxaemia in patients without liver disease and systemic endotoxaemia in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1976; 11: 857-863.

79 Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 147-163.

80 Freudenberg MA, Freudenberg N, Galanos C. Time course of cellular distribution of endotoxin in liver, lungs and kidneys of rats. *Br J Exp Pathol* 1982; 63: 56-65.

81 Mathison JC, Ulevitch RJ. The clearance, tissue distribution, and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits. *J Immunol* 1979; 123: 2133-2143.

82 Su GL, Klein RD, Aminlari A, Zhang HY, Steintraesser L, Alarcon WH, Remick DG, Wang SC. Kupffer cell activation by lipopolysaccharide in rats: role for lipopolysaccharide binding protein and toll-like receptor 4. *Hepatology* 2000; 31: 932-936.

83 Knolle P, Schlaak J, Uhrig A, Kempf P, Meyer zum Büschenfelde KH, Gerken G. Human Kupffer cells secrete IL-10 in response to lipopolysaccharide (LPS) challenge. *J Hepatol* 1995; 22: 226-229.

84 Nolan JP. Endotoxin, reticuloendothelial function, and liver injury. *Hepatology* 1981; 1: 458-465.

85 Hansen J, Cherwitz DL, Allen JI. The role of tumor necrosis factor-alpha in acute endotoxin-induced hepatotoxicity in ethanol-fed rats. *Hepatology* 1994; 20: 461-474.

86 Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, Coats AJ. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J* 2000; 21: 154-61.

87 Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1982; 65: 1213-1223.

88 Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJ, Piepoli MF, Francis DP. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J* 2006; 27: 684-690.

89 Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-786.

90 Mancini D, LeJemtel T, Aaronson K. Peak VO₂: a simple yet enduring standard. *Circulation* 2000; 10: 1152-1157.

91 Dhir M, Nagueh SF. Echocardiography and prognosis of heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 17: 253-257.

92 Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, Smith R, Fletcher R. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in

heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87: VI5-16.

93 Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, Mayet J, Francis DP. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007; 93: 476-482.

94 Cohn JN, Anand IS, Latini R, Masson S, Chiang YT, Glazer R; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Sustained reduction of aldosterone in response to the angiotensin receptor blocker valsartan in patients with chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2003; 108: 1306-1309.

95 Blanc JJ, Bertault-Valls V, Fatemi M, Gilard M, Pennec PY, Etienne Y. Midterm benefits of left univentricular pacing in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1741-1744.

96 Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (2005). *Z Kardiol* 2005; 94: 488-509.

97 Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, Kinugawa T, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C, Anker SD, Doehner W. Uric acidlowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 73-81.

98 Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL, Packer M. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1424-1433.

99 Conforti-Andreoni C, Spreafico R, Qian HL, Riteau N, Ryffel B, Ricciardi-Castagnoli P, Mortellaro A. Uric acid-driven Th17 differentiation requires inflammasome-derived IL-1 and IL-18. *J Immunol* 2011; 187: 5842-5850.

100 Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK, Fang JC, Wu AH, Goldberg LR, Jessup M, Cappola TP. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 183-190.

101 Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, Davos CH, Cicoira M, Shamim W, Kemp M, Segal R, Osterziel KJ, Leyva F, Hetzer R, Ponikowski P, Coats AJ. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-1997.

102 Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, Rapp K, Ruttman E, Concin H, Diem G, Pfeiffer KP, Ulmer H; VHM&PP Study Group. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol* 2008; 125: 232-239.

103 Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, Stevenson JC, Coats AJ. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 858-865.

104 Lazzarino G, Raatikainen P, Nuutinen M, Nissinen J, Tavazzi B, Di Pierro D, Giardina B, Peuhkurinen K. Myocardial release of malondialdehyde and purine compounds during coronary bypass surgery. *Circulation* 1994; 90: 291-297.

105 Hoepfer MM, Hohlfeld JM, Fabel H. Hyperuricaemia in patients with right or left HF. *Eur Respir J* 1999; 13: 682-685.

106 Leyva F, Anker SD, Godslan IF, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998; 19: 1814-1822.

107 Herrmann R, Sandek A, von Haehling S, Doehner W, Schmidt HB, Anker SD, Rauchhaus M. Risk stratification in patients with chronic heart failure based on metabolic-immunological, functional and haemodynamic parameters. *Int J Cardiol.* 2012; 156: 62-68.

108 Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 839-845.

109 Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 39-58.

110 Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients* 2012; 4: 1095-1119.

111 Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol* 2013; 14: 164.

112 Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, Yusuf S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003; 361: 1077-1083.

113 Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, Sharma R, Bolger AP, Davos CH, Coats AJ, Anker SD. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J* 2001; 141: 792-799.

114 Zhao SP, Zeng LH. Elevated plasma levels of tumor necrosis factor in chronic heart failure with cachexia. *Int J Cardiol* 1997; 58: 257-261.

115 Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, Mann DL. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996; 93: 704-711.

116 Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, Teixeira MM, Hellewell PG, Hooper J, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 683- 693.

117 Van Zee KJ, Kohno T, Fischer E, Rock CS, Moldawer LL, Lowry SF. Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor alpha in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 4845-4849.

118 Engelmann H, Aderka D, Rubinstein M, Rotman D, Wallach D. A tumor necrosis factor-binding protein purified to homogeneity from human urine protects cells from tumor necrosis factor toxicity. *J Biol Chem* 1989; 264: 11974-11980.

119 Sandek A, Utchill S, Rauchhaus M. The endotoxin-lipoprotein hypothesis – an update. *Arch Med Sci* 2007; 3: 81-90.

120 Hegewisch S, Weh HJ, Hossfeld DK. TNF-induced cardiomyopathy. *Lancet* 1990; 2: 294-295.

121 Charalambous BM, Stephens RC, Feavers IM, Montgomery HE. Role of bacterial endotoxin in chronic heart failure: the gut of the matter. *Shock* 2007; 28: 15-23.

122 Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman M, Mann DL. Tumor necrosis factor- α provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation* 1997; 95: 1247-1252.

123 Adams V, Jiang H, Yu J, Möbius-Winkler S, Fiehn E, Linke A, Weigl C, Schuler G, Hambrecht R. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 959-965.

124 Langhans W, Hrupka B. Interleukins and tumor necrosis factor as inhibitors of food intake. *Neuropeptides* 1999; 33: 415-424.

125 Von Haehling S, Genth-Zotz S, Anker SD, Volk HD. Cachexia: a therapeutic approach beyond cytokine antagonism. *Int J Cardiol* 2002; 85: 173-183.

126 Langhans W, Hrupka B. Interleukins and tumor necrosis factor as inhibitors of food intake. *Neuropeptides* 1999; 33: 415-424.

127 Von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 298-309.

128 Anker SD, Coats AJ. Metabolic, functional, and haemodynamic staging for CHF? *Lancet*. 1996; 348: 1530-1531.

129 Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology* 1995; 108: 1566-1581.

130 Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, Iskandrian AE, Bittner V, Perry GJ, White M, Aban IB, Mujib M, Dell'Italia LJ, Ahmed A. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation* 2010; 121: 252-258.

131 Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008; 117: 1717-1731.

132 Johnson JN, Driscoll DJ, O'Leary PW. Protein-losing enteropathy and the Fontan operation. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 375-384.

133 Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, Crane R, Meddings JB, Niebauer J, Kalra PR, Buhner S, Herrmann R, Springer J, Doehner W, von Haehling S, Anker SD, Rauchhaus M. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int Journal Cardiol* 2012; 157: 80-85.

134 Sharma R, Bolger AP, Li W, Davlouros PA, Volk HD, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Gatzoulis MA, Anker SD. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 188-193.

135 Valentová M, von Haehling S, Doehner W, Murín J, Anker SD, Sandek A. Liver dysfunction and its nutritional implications in heart failure. *Nutrition* 2013; 29: 370-378.

136 von Haehling S, Schefold JC, Lainscak M, Doehner W, Anker SD. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. *Heart Fail Clin* 2009; 5: 549-560.

137 Dhir M, Nagueh SF. Echocardiography and prognosis of heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 17: 253-257.

138 Grigorian Shamagian L, Gonzalez-Juanatey JR, Roman AV, Acuña JM, Lamela AV. The death rate among hospitalized heart failure patients with normal and depressed left ventricular ejection fraction in the year following discharge: evolution over a 10-year period. *Eur Heart J* 2005; 26: 2251-2258.

139 Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJ, Piepoli MF, Francis DP. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J* 2006; 27: 684-690.

140 Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 3060-3067.

141 Rauchhaus M, Clark AI, Doehner W, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 40: 1933-1940.

142 Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 30-41.

143 Statistisches Bundesamt. Todesursachen. Wiesbaden 2014. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html;jsessionid=FB20327FC07C8C56060F111832D02722.cae2>. Abgerufen am 31.07.2014.

144 Orso F, Fabbri G, Baldasseroni S, Maggioni AP. Newest additions to heart failure treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 3: 1-13.

145 Eriksen R. Ultrasonography in acute transient ischaemic colitis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; 125: 1314-1316.

146 Fraquelli M, Colli A, Casazza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, Duca P, Conte D. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* 2005; 236: 95-101.

147 Arslan G, Gilja OH, Lind R, Florvaag E, Berstad A. Response to intestinal provocation monitored by transabdominal ultrasound in patients with food hypersensitivity. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 386-394.

148 Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, Schroedl W, Karhausen T, Doehner W, Rauchhaus M, Poole-Wilson P, Volk HD, Lochs H, Anker SD. Altered intestinal function in patients with chronic heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1561-1569.

149 Thompson JS. The intestinal response to critical illness. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 190-200.

150 Sandek A, Anker SD, von Haehling S. The gut and intestinal bacteria in chronic heart failure. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 22-28.

151 Ohri SK, Somasundaram S, Koak Y, Macpherson A, Keogh BE, Taylor KM, Menzies IS, Bjarnason I. The effect of intestinal hypoperfusion on intestinal absorption and permeability during cardiopulmonary bypass. *Gastroenterology* 1994; 106: 318-323.

152 Johnston JD, Harvey CJ, Menzies IS, Treacher DF. Xylose and 3-O-methyl-D-glucose assumed marker for intestinal ischaemia. *Gastrointestinal permeability and absorptive capacity in sepsis. Crit Care Med* 1996; 24: 1144-1149.

153 Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 444-451.

154 Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, Watson A, Valentova M, Herrmann R, Scherbakov N, Cramer L, Rauchhaus M, Grosse-Herrenthey A, Krueger M, von Haehling S, Doehner W, Anker SD, Bauditz J. Intestinal blood flow in patients with

chronic heart failure – a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms and cachexia. JACC, accepted 06/2014

155 Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, Hale LP, Lochs H. Spatial organisation and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3380-3389.

156 Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, Bringer MA, Swidsinski A, Beaugerie L, Colombel JF. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 412-421.

157 Alverdy JC, Spitz J, Hecht G, Ghandi S. Causes and consequences of bacterial adherence to mucosal epithelia during critical illness. *New Horiz* 1994; 2: 264-272.

158 Alverdy J, Zaborina O, Wu L. The impact of stress and nutrition on bacterial-host interactions at the intestinal epithelial surface. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 205-209.

159 Conraads VM, Jorens PG, De Clerck LS, Van Saene HK, Ieven MM, Bosmans JM, Schuerwegh A, Bridts CH, Wuyts F, Stevens WJ, Anker SD, Rauchhaus M, Vrints CJ. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 483-491.

160 Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63.

161 Bennett BJ, De Aguiar Vallim TQ, Wang Z, Shih DM, Meng Y, Gregory J, Allayee H, Lee R, Graham M, Crooke R, Edwards PA, Hazen SL, Lusis AJ. Trimethylamine-

N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metabolism* 2013; 17: 49-60.

162 Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19: 576-585.

163 Wang D, Xia M, Yan X, Li D, Wang L, Xu Y, Jin T, Ling W. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b. *Circ Res* 2012; 111: 967-981.

164 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.

165 Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Braunwald E, Gibson CM. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1761-1768.

166 Huehnergath KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, Crane BA, Wilkinson CW, Lawler RL, McDonald GB, Fishbein DP, Levy WC. Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1492-1495.

167 Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL, Packer M.

The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1424-1433.

168 Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardio-vascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1638-1643.

169 Zuckerman MJ, Menzies IS, Ho H, Gregory GG, Casner NA, Crane RS, Hernandez JA. Assessment of intestinal permeability and absorption in cirrhotic patients with ascites using combined sugar probes. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 621-626.

170 Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurá P, Fuster J, García-Valdecasas JC, Lacy A, Suárez MJ, Rimola A, Rodés J. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34: 32-37.

171 Meyer B, Mörtl D, Strecker K, Hülsmann M, Kulemann V, Neunteufl T, Pacher R, Berger R. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1011-1018.

172 Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 333: 356-363.

173 Bruewer M, Luegering A, Kucharzik T, Parkos CA, Madara JL, Hopkins AM, Nusrat A. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms. *J Immunol* 2003; 171: 6164-6172.

174 Unno N, Menconi MJ, Smith M, Fink MP. Nitric oxide mediates interferon- γ -induced hyperpermeability in cultured human intestinal epithelial monolayers. *Crit. Care Med.* 1995; 23: 1170-1176.

175 Unno N, Menconi MJ, Smith M, Aguirre DE, Fink MP. Hyperpermeability of intestinal epithelial monolayers is induced by NO: effect of low extracellular pH. *Am J Physiol* 1997; 272: G923-934.

176 Nessar G, Kucukaksu S, Zengin NI, Tasdemir O, Kayaalp C. Ischemic necrosis of the right colon in a patient with a ventricular assist device system. *Tech Coloproctol* 2007; 11: 275-277.

177 Duncan SH, Flint HJ. Proposal of a neotype strain (A1-86) for *Eubacterium rectale*. Request for an opinion. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2008; 58:1735-1736.

178 Hakkila J, Macela TE, Halonen PI. Absorption of I131- triolein in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1960; 5: 295-299.

179 Vaughan Jones R. Fat malabsorption in congestive heart failure. *Br Med J* 1961; 1: 1276-1278.

180 Braun TP, Marks DL. Pathophysiology and treatment of inflammatory anorexia in chronic disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1: 135-145.

181 Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1405-1409.

182 Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 170-177.

183 Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008; 155: 883-889.

184 Araújo JP, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Nutritional markers and prognosis in cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2011; 146: 359-363.

185 Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Navolotskaia O, Ledue TB, Craig WY. Reference distributions for the negative acute-phase serum proteins, albumin, transferrin and transthyretin: a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort. *J Clin Lab Anal* 1999; 13: 273-279.

186 Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2002; 85: 51-66.

187 Hughes CM, Woodside JV, McGartland C, Roberts MJ, Nicholls DP, McKeown PP. Nutritional intake and oxidative stress in chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 4: 376-382.

188 Battin DL, Ali S, Shahbaz AU, Massie JD, Munir A, Davis RC Jr, Newman KP, Weber KT. Hypoalbuminemia and lymphocytopenia in patients with decompensated biventricular failure. *Am J Med Sci* 2010; 339: 31-35.

189 Dekleva M, Düngen HD, Gelbrich G, Incrot S, Suzic Lazic J, Pavlovic Kleut M, Tahirovic E, Waagstein F. Beta blockers therapy is associated with improved left ventricular systolic function and sustained exercise capacity in elderly patients with heart failure - CIBIS-ELD sub-study. *Aging Clin Exp Res* 2012; 6: 675-681.

190 Mori K, Morisaki H, Yajima S, Suzuki T, Ishikawa A, Nakamura N, Innami Y, Takeda J. Beta-1 blocker improves survival of septic rats through preservation of gut barrier function. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1849-1856.

191 Stewart Coats AJ, Srinivasan V, Surendran J, Chiramana H, Vangipuram SR, Bhatt NN, Jain M, Shah S, Ali IA, Fuang HG, Hassan MZ, Beadle J, Tilson J, Kirwan BA, Anker SD; on behalf of the ACT-ONE Trial Investigators. The ACT-ONE trial, a

multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of the anabolic/ catabolic transforming agent, MT-102 in subjects with cachexia related to stage III and IV non-small cell lung cancer and colorectal cancer: study design. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; 2: 201-207.

192 Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, Ortiz-Berrocal J. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000; 31: 43-48.

193 Kincaid EH, Miller PR, Meredith JW, Chang MC. Enalaprilat improves gut perfusion in critically injured patients. *Shock* 1998; 9: 79-83.

194 Molon G, Zanotto G, Rahue W, Facchin D, Leoni L, Morani G, Calvi V, Catanzariti D, Costa A, Zago L, Comisso J, Varbaro A, Santini M. Pulmonary fluid overload monitoring in heart failure patients with single and dual chamber defibrillators. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014; 15: 307-314.

195 Steffen RJ1, Halbreiner MS, Zhang L, Fukamachi K, Soltesz EG, Starling RC, Moazami N. Mechanical circulatory support for the right ventricle in the setting of a left ventricular assist device. *Expert Rev Med Devices* 2014; 14: 1-7.

196 Merga Y, Campbell BJ, Rhodes JM. Mucosal Barrier, Bacteria and Inflammatory Bowel Disease: Possibilities for Therapy. *Dig Dis* 2014; 32: 475-483.

197 McVay MR, Boneti C, Habib CM, Keller JE, Kokoska ER, Jackson RJ, Smith SD. Formula fortified with live probiotic culture reduces pulmonary and gastrointestinal bacterial colonization and translocation in a newborn animal model. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 25-29.

198 Murakoshi S, Fukatsu K, Omata J, Moriya T, Noguchi M, Saitoh D, Koyama I. Effects of adding butyric acid to PN on gut-associated lymphoid tissue and mucosal immunoglobulin A levels. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 465-472.

Danksagung

Mein Dank gilt einer großen Zahl von Menschen, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Herrn Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp danke ich sehr für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Klinik zu verfassen ebenso wie für seine Unterstützung im Rahmen meiner klinischen Ausbildung. Ganz besonders danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. med. Stefan Anker für sein Vertrauen und das Möglichmachen dieser interdisziplinären Forschungsarbeit, für seine stetige Unterstützung ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre, die fachlichen Anregungen und Diskussionen, die meine bisherige wissenschaftliche Ausbildung begleitet und entscheidend geprägt haben. Herrn Prof. Dr. med. Rainer Dietz gilt mein Dank, da seine Hilfe meine klinische und wissenschaftliche Ausbildung ermöglicht hat.

Viele andere haben unmittelbar zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen, indem sie die Studien, die ihren Kern darstellen, mit gestaltet und geprägt haben. Dies gilt insbesondere für PD Dr. med. Jürgen Bauditz und Dr. med. Alexander Swidsinski aus der Klinik für Gastroenterologie der Charité am Campus Mitte, Prof. Dr. med. Hans-Dieter Volk aus der Klinik für Medizinische Immunologie der Charité am Campus Mitte, PD Dr. Dr. med. Stephan von Haehling, MUDr Miroslava Valentova, Prof. Dr. Dr. med. Wolfram Döhner, Ralph Herrmann und Dr. rer. nat. Sabine Bühner. Daneben gilt mein Dank den weiteren Wissenschaftlern, die unmittelbar zum Entstehen der Projekte dieser Arbeit beigetragen haben, namentlich, Dr. Wieland Schroedl, Prof. Herbert Lochs, PD Dr. med. Matthias Rauchhaus, Dr. med. Jutta Weber-Eibel, Christa Liebenthal, Professor Monika Krüger, Dr. Anke Grosse-Herrenthey, Christian Krause, Dr. Paul Kalra und Prof. Alastair Watson.

Den Mitarbeitern unserer Arbeitsgruppe danke ich für die stets angenehme Atmosphäre und die konstruktive Zusammenarbeit, namentlich Cornelia Anker, Monika Diek, Nicole Ebner, Nadja Scherbakow, Lisa Steinbeck, Tarek Bekfani, Larissa Cramer und natürlich allen Doktoranden.

Daneben wäre eine solche Arbeit auch nicht möglich ohne die aktive Teilnahme unserer Patienten und Probanden, denen gleichfalls meine Dankbarkeit gilt.

Nicht zuletzt bin ich meiner Familie und meinen Freunden dankbar für ihre anhaltende Unterstützung.

Erklärung

§4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,

- die vorliegende Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,

- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum Unterschrift