

Diplomarbeit

**Zusammenhang zwischen Plasma Natrium
Konzentration und Osteoporose bei PatientInnen
mit chronischer Herzinsuffizienz**

eingereicht von

Daniel Bencic

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Dr.med.univ. Nicolas Dominik Verheyen

Assoz. Prof. PD Dr. Dirk von Lewinski

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.01.2020

Daniel Bencic eh.

Vorwort und Danksagungen

Allen voran gilt mein größter Dank meinem Diplomarbeitsbetreuer, Dr. med. univ. Nicolas Dominik Verheyen, für die Betreuung meiner Diplomarbeit. Er hat mich von Anfang an in das Team der Studienambulanz integriert, hat mir ein selbstständiges Arbeiten ermöglicht und war für mich jederzeit für Fragen und Rat verfügbar.

Außerdem möchte ich Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Dirk von Lewinski für seine Hilfe und seinen Rat danken. Er integriert Diplomanden gut in das bestehende Forschungsteam und hilft mit Tipps bei der Erstellung der Diplomarbeit.

Eine sehr große Hilfe bei der Datenerhebung für die Diplomarbeit im Rahmen der RoC-HF-Studie waren die wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen Sandra Sailer und Karin Brandner, die mir mit ihrer Routine in der wissenschaftlichen Arbeit und bei der Erhebung der Studiendaten maßgeblich geholfen haben.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch den vielen ProbandInnen der RoC-HF-Studie aussprechen, die mit Geduld und Zeit die Studie und die klinische Forschung erst möglich gemacht haben.

Zum Abschluss möchte ich mich noch bei meiner Freundin und meinen Eltern bedanken, die mir beim Korrektur-Lesen der fertigen Diplomarbeit und mit Rat eine sehr große Hilfe waren. Meine Eltern haben mir mittels finanzieller Unterstützung und Motivation ein Studium überhaupt erst ermöglicht.

Zusammenfassung

Zielsetzung: Osteoporose ist eine weit verbreitete Komorbidität bei PatientInnen, die an einer chronischen Herzinsuffizienz (CHI) leiden, jedoch sind die dafür verantwortlichen Pathomechanismen nur unvollständig wissenschaftlich erklärt. Die Hyponatriämie ist eine häufige Komplikation der CHI, aber ihr Einfluss in der Entstehung einer Osteoporose ist nur unzureichend erforscht. Die Zielsetzung in dieser Arbeit bestand darin, einen Zusammenhang zwischen der Plasma-Natrium-Konzentration und einer Osteoporose, oder Wirbelkörperfrakturen in einer Studienkohorte, bestehend aus stabilen CHI-PatientInnen, zu untersuchen.

Studiendesign und Methoden: Im Zeitraum zwischen September 2016 und Dezember 2018 wurden 205 PatientInnen mit einer chronischen Herzinsuffizienz in die prospektive, single-center-Kohorten-Studie eingeschlossen. Die Hauptkriterien für den Einschluss in die Studie war ein Alter über 18 Lebensjahre und eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 50\%$. Bei allen ProbandInnen wurden nach nächtlichem Fasten Blutproben abgenommen und alle Laborparameter wurden sofort bestimmt. Bei allen ProbandInnen wurden Röntgenuntersuchungen der Lenden- und Brustwirbelsäule, sowie eine Knochendichtemessung (DXA-Messung) an drei Körperstellen (distaler Radius, Hüftknochen, Lendenwirbelsäule) durchgeführt.

Ergebnisse: Es wurden 205 ProbandInnen mit einem Durchschnittsalter \pm SD von $64,9 \pm 10,1$ Jahre eingeschlossen, wovon 78% männlichen Geschlechts waren. Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) war $35 \pm 9\%$. Die Laboranalyse des NT-proBNP ergab eine mittlere Plasma-Konzentration von 1990 pg/ml mit einem Quartilsabstand von 352 – 2352 pg/ml. Die mittlere Plasma-Natrium-Konzentration war 140 mmol/L, wobei bei 8 ProbandInnen (3,9%) laborchemisch eine Hyponatriämie nachgewiesen werden konnte. Bei 31 StudienteilnehmerInnen (15,1%) wurde anhand mindestens einer auffälligen Knochendichtemessung eine Osteoporose diagnostiziert. Bei 17,6% der ProbandInnen wurden mittels Röntgenaufnahmen Wirbelkörperfrakturen gefunden. Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Plasma-Natrium-Konzentration bei ProbandInnen mit Wirbelkörperfrakturen und ohne Wirbelkörperfrakturen (Median (IQR), 140,5 (138-142) mmol/L im Vergleich zu 141 (139-142) mmol/L; $P = 0,558$). Außerdem war die Plasma-Natrium-Konzentration

nicht assoziiert mit dem Vorhandensein einer Osteoporose (Osteoporose im Vergleich zu keine-Osteoporose: 141 (139-143) mmol/L verglichen mit 140 (139-142) mmol/L; $P = 0,396$). Hyponatriämie war somit nicht mit dem Vorhandensein von Wirbelkörperfrakturen oder einer Osteoporose assoziiert ($P=0,350$).

Schlussfolgerung: Es gab keine signifikante Querschnittsassoziation zwischen der Plasma-Natrium-Konzentration und Wirbelkörperfrakturen oder einer Osteoporose bei PatientInnen mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz. Ob die Hyponatriämie langfristig das Risiko für eine Osteoporose-Erkrankung verstärkt, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

Abstract

Objective: Bone disease is a common comorbidity in patients with chronic heart failure (CHF), but underlying pathomechanisms are incompletely understood. Hyponatremia, a risk factor of osteoporosis, is a common complication in CHF, but its impact on bone disease in CHF is poorly investigated. We aimed to analyze associations between plasma sodium concentrations and osteoporosis or vertebral fractures in a cohort of stable CHF patients.

Designs and methods: Between September 2016 and December 2018, we enrolled 205 patients with stable CHF in a prospective, single-center cohort study. Main inclusion criteria were age over 18 years and left ventricular ejection fraction < 50%. Blood samples were taken after the patients had been fasting overnight. All laboratory parameters were determined immediately. All patients underwent dual-energy x-ray absorptiometry at three sites (distal radius, hip, lumbar spine) and x-ray of both lumbar and thoracic spine.

Results: We enrolled 205 patients with a mean age \pm SD of 64.9 ± 10.1 years, 78 % were males. Mean left ventricular ejection fraction was 35 ± 9 %. NT-proBNP showed a median plasma concentration of 1990 pg/ml with interquartile ranges (IQR) of 352 – 2352 pg/ml. Hyponatremia was present in 8 subjects (3.9 %) and the median plasma sodium concentration (IQR) was 140 mmol/L (139 – 142) mmol/L. Osteoporosis at any site was present in 31 subjects (15.1%) and vertebral fractures were present in 17.6 %.

There was no difference with regards to plasma sodium between patients with vertebral fracture and without vertebral fracture (median (IQR), 140.5 (138 – 142) mmol/L vs 141 (139 – 142) mmol/L; $P = 0.558$). Moreover, plasma sodium was not associated with the presence of osteoporosis (osteoporosis vs no osteoporosis: 141 (139 – 143) mmol/L vs 140 (139 -142) mmol/L; $P = 0.396$). Hyponatremia was not associated with the presence of either osteoporosis or vertebral fracture ($P=0.350$).

Conclusion: There was no significant cross-sectional association between concentrations of plasma sodium and osteoporosis or vertebral fracture in patients with stable CHF. Whether hyponatremia may longitudinally increase the risk of bone disease in CHF patients should be investigated in future studies.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort und Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	13
1.1 Herzinsuffizienz – HI/CHI	13
1.1.1 Grundlagen	13
1.1.1.1 Definition	13
1.1.1.2 Epidemiologie	14
1.1.1.3 Ätiologie und Einteilung	15
1.1.1.4 Pathophysiologie	17
1.1.1.5 Klinik und Diagnostik	22
1.1.1.6 Therapie und Prognose	24
1.1.2 Hyponatriämie bei Herzinsuffizienz	27
1.2 Osteoporose	30
1.2.1 Grundlagen	30
1.2.1.1 Definition	30
1.2.1.2 Epidemiologie	30
1.2.1.3 Ätiologie und Einteilung	31
1.2.1.4 Pathophysiologie	33
1.2.1.5 Klinik und Diagnostik	35
1.2.1.6 Therapie und Prognose	36
2 Hypothese	40
2.1 Hyponatriämie als Risikofaktor für die Osteoporose	40
2.2 Hyponatriämie als Ursache einer Osteoporose	41
2.3 Stürze mit Frakturen infolge Hyponatriämie	42
3 Material und Methoden	44
3.1 Erhebung der klinischen Daten der ProbandInnen	44
3.1.1 Demographie	44
3.1.2 Anamnese & körperliche Untersuchung	45

3.1.3	Transthorakale Echokardiografie – TTE	46
3.1.3.1	LVEF – Left ventricular ejection fraction	47
3.1.4	Laborwerte der Blutuntersuchung und Harnprobe	47
3.1.4.1	Plasma-Natrium-Konzentration	48
3.1.4.2	N-Terminales-pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP).....	48
3.1.5	Wirbelsäulen-Röntgen	49
3.1.6	Knochendichte-Untersuchung (DXA-Scan).....	49
3.1.7	Statistische Analyse	50
4	Ergebnisse – Resultate	51
5	Diskussion	61
6	References	68

Glossar und Abkürzungen

ANP	<i>atrial natriuretic peptide</i>
AP	<i>alkalische Phosphatase</i>
AT1-Blocker	<i>Angiotensin-1-Rezeptorantagonist</i>
AV-Fistel	<i>14, Arteriovenöse Fistel</i>
BMD	<i>Bone mineral density</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
BNP	<i>B-type natriuretic peptide, brain natriuretic peptide</i>
BSG	<i>Blutsenkungsgeschwindigkeit</i>
BWS	<i>Brustwirbelsäule</i>
CHI	<i>chronische Herzinsuffizienz, Chronische Herzinsuffizienz</i>
CMP	<i>Kardiomyopathie</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein (Akut-Phase-Protein)</i>
CRT	<i>kardiale Resynchronisationstherapie</i>
DXA	<i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry (Goldstandard der Knochendichtemessung)</i>
DXA-Scan	<i>Knochendichte-Untersuchung</i>
EF	<i>Ejektionsfraktion</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EZM	<i>Extrazellulärmatrix</i>
EZV	<i>Extrazellulärvolumen</i>
Gamma-GT	<i>Gamma-Glutamyltransferase</i>
GFR	<i>Glomeruläre Filtrations Rate</i>
HI	<i>Herzinsuffizienz</i>
HZV	<i>Herzeitvolumen</i>
ICD	<i>implantierbarer Kardioverter-Defibrillator</i>
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
KHK	<i>koronare Herzkrankheit, Koronare Herz Krankheit</i>
LVEF	<i>Left ventricular ejection fraction, left ventricular ejection fraction, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>
LWS	<i>Lendenwirbelsäule</i>
MCI	<i>Myokardinfarkt/Herzinfarkt</i>
NO	<i>Stickoxid (nitric oxide)</i>
NP	<i>natriuretisches Peptid</i>
NT-proBNP	<i>N-Terminales-pro Brain Natriuretic Peptide</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PO ₄	<i>Phosphat</i>
PTH	<i>Parathormon, Parathormon</i>
RAAS	<i>Renin-Angiotensin-Aldosteron-System</i>
s.c.	<i>subcutan</i>
SD	<i>standard deviation, standard deviation</i>
SERM	<i>selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren</i>

SV	<i>Schlagvolumen des Herzens</i>
TNF-Alpha	<i>Tumor Nekrose Faktor-Alpha</i>
TSH	<i>Thyreidea-stimulierendes Hormon; Thyreotropin</i>
TTE	<i>Transthorakale Echokardiographie, Transthorakale Echokardiographie, Transthorakale Echokardiographie</i>
Vitien	<i>Herzfehler/Herzvitum</i>
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Visualisation of the Hypothesis of the Study: „ Association between plasma sodium and bone disease in patients with chronic heart failure”	40
Abbildung 2 - Geschlechterverteilung der Studienpopulation in Prozent (%)	51
Abbildung 3 - Histogramm des Alters der ProbandInnen der Studienpopulation..	52
Abbildung 4 - Histogramm der NT-proBNP-Konzentrationen	53
Abbildung 5 - Verteilung der gemessenen NT-proBNP-Konzentrationen der Studienpopulation in pg/mL	53
Abbildung 6 - Häufigkeitsverteilung der Plasma-Natrium-Konzentrationen der Studienpopulation in mmol/L	54
Abbildung 7 - Anteil an hyponatriämien und normonatriämien ProbandInnen	55
Abbildung 8 - Verteilung der gemessenen Plasma-Natrium-Konzentrationen der Studienpopulation in mmol/L	55
Abbildung 9 - Histogramm (Häufigkeitsverteilung) der durchschnittlichen T-Scores der einzelnen Messpunkte der ProbandInnen	56
Abbildung 10 - Verteilung der T-Scores (T-Werte) der Studienpopulation	57
Abbildung 11 - Anteil von ProbandInnen mit oder ohne Osteoporose an der Studienpopulation in %.....	57
Abbildung 12 - Abbildung 13 - Prozentanteil der ProbandInnen mit oder ohne Wirbelkörperfrakturen an der Studienpopulation in Prozent (%).....	58
Abbildung 14 - Korrelationsanalyse von Plasma-Natrium-Konzentration und T-Score	59
Abbildung 15 - Vergleich der Plasma-Natrium-Konzentrationen von ProbandInnen	59
Abbildung 16 - Vergleich der Plasma-Natrium-Konzentrationen von ProbandInnen	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Ätiologien der HI zur Pathophysiologie zugeordnet; Quelle: In Anlehnung an Herold Innere Medizin (Herold, 2016, p. 211)	16
Tabelle 2 - Zuordnung Symptome und Zeichen der HI zu dem Ort der Pathologie im Herzen; In Anlehnung an (Herold, 2016, p. 214)	23
Tabelle 3 - Baseline-Charakteristika der Studienpopulation	51

1 Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz – HI/CHI

1.1.1 Grundlagen

1.1.1.1 Definition

Die Herzinsuffizienz (HI) macht sich bei PatientInnen mit für die Erkrankung typischen Symptomen bemerkbar, die unter anderem leichte Ermüdbarkeit, Beinödeme und Kurzatmigkeit beinhalten. Außerdem werden klinische Zeichen definiert, die zum Beispiel aus einer Stauung der Halsvenen, Rasselgeräuschen über der Lunge und einer Verlagerung des Herzspitzenstoßes bestehen (McMurray *et al.*, 2012). Die WHO definiert die HI als eine verminderte körperliche Belastbarkeit aufgrund einer gestörten Funktion der Ventrikel des Herzens. Das bedeutet, dass das Herz nicht fähig ist, das vom Körper benötigte Herzzeitvolumen zu fördern (Herold, 2016). Durch diese Unfähigkeit des Herzens, den Körper und seine Organe mit Nährstoffen und Sauerstoff zu versorgen, kommt es zur Leistungseinschränkung von Organfunktionen in vielen verschiedenen Organsystemen des menschlichen Organismus. Den auftretenden Symptomen zugrunde liegt eine strukturelle Veränderung des Herzens und seiner Gewebestruktur als Reaktion auf die Erkrankung (Herold, 2016).

Klassifizierung der Herzinsuffizienz:

In der Vergangenheit hat man versucht, die Herzinsuffizienz nach verschiedenen Systemen zu gliedern. Die relevanteste Klassifikation stellt die NYHA-Klassifikation dar, die Herzinsuffizienz nach der Symptomatik der Patientin oder des Patienten einteilt.

- **NYHA-Klassifikation anhand der subjektiven Beschwerden:**
 - Stadium I – keine Beschwerden, normal belastbar
 - Stadium II – Beschwerden nur bei starker körperlicher Belastung
 - Stadium III – Beschwerden bereits bei leichter Belastung
 - Stadium IV – Symptome in Ruhe (McMurray *et al.*, 2012)

- **Einteilung anhand des Verlaufs der Erkrankung:**
 - Akut dekompensierte chronische HI
 - Neu aufgetretene akute HI (de-novo)
 - Chronische Herzinsuffizienz
 - a) kompensiert
 - b) dekompensiert
- **Klassifikation nach HZV:**
 - Verminderung des Herzzeitvolumens (Low-output-failure)
 - Erhöhtes HZV (High-output-failure). Trotz erhöhtem Herzzeitvolumen, bleibt der Körper mit Sauerstoff unterversorgt. Gründe sind zum Beispiel Anämie, Hyperthyreose und AV-Fistel.
- **Einteilung nach der hauptsächlich betroffenen Herzkammer:**
 - Linksherzinsuffizienz
 - Rechtsherzinsuffizienz
 - Globalherzinsuffizienz
- **Einteilung nach linksventrikulärer EF (LVEF):**
 - **LVEF > 50%** Erhaltene LVEF (Heart failure with preserved EF (=HFpEF))
 - **LVEF 40-49%** ... Mittlere LVEF (Heart Failure with mid-range EF (=HFmrEF))
 - **LVEF < 40%** Reduzierte LVEF (Heart Failure with reduced EF (=HFrEF)) (Ponikowski *et al.*, 2016)

1.1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz ist klar altersabhängig und nimmt mit zunehmendem Lebensalter zu. So beträgt sie je nach Lebensdekade folgende Prävalenzen:

- 5. Dekade: 1%
- 6. Dekade: 3%
- 8. Dekade: 10% (Kannel and McGee, 1979)

Die Pathogenese beschreibt meist anfangs einen Hypertonus, daraus entstehend eine KHK, in weiterer Folge einen Myokardinfarkt (MCI) und letztendlich entwickelt sich aus dem überstandenen Herzinfarkt eine Herzinsuffizienz aufgrund des zugrunde gegangenen Herzmuskelgewebes (Herold, 2016). Da es in den letzten

30 Jahren zu einer stetigen Verbesserung der Therapie und Prognose dieser Erkrankungen – im speziellen dem Myokardinfarkt - gekommen ist, könnte man auch gleichzeitig einen damit verbundenen Rückgang der Herzinsuffizienz-Fälle vermuten. Tatsächlich aber steigerte sich parallel zu dieser Entwicklung die HI-Prävalenz (Ponikowski *et al.*, 2016; Rickenbacher, 2001). PatientInnen, die heutzutage durch verbesserte Therapie und Diagnostik selbst schwere Myokardinfarkte überleben, bilden oft nach dem Herzinfarkt eine CHI, die sich nun in einer höheren Zahl an Hospitalisierungen und in einer höheren Prävalenz auswirkt. Außerdem steigt so auch stetig die Zahl der Todesfälle, die der Herzinsuffizienz zuzuschreiben sind (Korczyk and Kaye, 2017).

In Deutschland weist die HI im Geschlechterverhältnis eine Tendenz in Richtung des männlichen Geschlechts auf: Auf 1 Frau mit HI kommen 1,5 Männer, die an Herzinsuffizienz leiden (Herold, 2016). Es ergibt sich ein Lebenszeit-Risiko für Herzinsuffizienz, das bei 55-jährigen Männern 33% ausmacht und bei gleichaltrigen Frauen nur 28% beträgt (Bleumink *et al.*, 2004).

1.1.1.3 Ätiologie und Einteilung

Die Ätiologie der HI kann in den meisten Fällen nicht eindeutig auf einen Auslöser eingegrenzt werden, da die Ursache meist eine Vielzahl von Faktoren mit einschließt. Viele PatientInnen zeigen ein Überlappen von kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Pathologien, die im Zusammenspiel eine HI verursachen können. Zusätzlich fällt es den behandelnden Ärzten und Ärztinnen in der klinischen Praxis oft schwer, erworbene und vererbte Kardiomyopathien zu unterscheiden (Ponikowski *et al.*, 2016). Der Großteil der HI-Erkrankungen in den westlichen Industrienationen wird durch KHK und arteriellen Hypertonus – entweder als einzelne Erkrankung oder in Kombination – verursacht (Kannel and McGee, 1979; McMurray, 2000). Laut Framingham-Studie (1979) kann der arterielle Hypertonus als alleiniger Auslöser bei 33% der Männer und 20% der Frauen mit HI identifiziert werden. Als Cofaktor spielt der Bluthochdruck in weiteren 33% der männlichen Patienten und 25% der Patientinnen eine Rolle (Ho *et al.*, 1993). Im Buch Herold Innere Medizin (2016, pp. 210–218) werden die verschiedenen Ätiologien den einzelnen Pathophysiologien zugeordnet:

Pathophysiologie	Ätiologie
I. Systolische Ventrikelfunktionsstörung	<ul style="list-style-type: none"> ➤ KHK (ca. 70%) ➤ CMP (15%) ➤ Myokarditis ➤ Vitien ➤ Arterielle Hypertonie ➤ Pulmonale Hypertonie
II. Diastolische Ventrikelfunktionsstörung	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arterielle Hypertonie ➤ Konstriktive Perikarditis ➤ Restriktive CMP ➤ Herzbeuteltamponade
III. Herzrhythmusstörungen	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bradykardien und Tachykardien unterschiedlicher Ätiologie

Tabelle 1 - Ätiologien der HI zur Pathophysiologie zugeordnet; Quelle: In Anlehnung an Herold Innere Medizin (Herold, 2016, p. 211)

Bei den beiden häufigsten Ursachen für die Entstehung einer HI (KHK und arterielle Hypertonie) findet man meist die Reihenfolge:

*Arterielle Hypertonie -> KHK -> Myokardinfarkt -> **Herzinsuffizienz***
(Herold, 2016, p. 211)

Außer den bereits erwähnten Gründen für die Entstehung einer CHI wurden in der Framingham-Studie (1993) auch Risikofaktoren für die Entstehung einer CHI definiert. Wenig überraschend ist bei PatientInnen mit einer kardiovaskulären Erkrankung das Risiko eine HI zu entwickeln stark erhöht. In der Framingham-Studie (1993) wurde beschrieben, dass 20% der PatientInnen, die einen MCI erlitten haben, innerhalb von 5-6 Jahren eine CHI entwickeln (Ho *et al.*, 1993).

Es ist davon auszugehen, dass die Prävalenz der HI in Zukunft aufgrund der steigenden Zahlen der kardiovaskulären Erkrankungen, noch steigen wird. Die dadurch entstehenden volkswirtschaftlichen Kosten machen in einigen westlichen Industrienationen 1-2% der Ausgaben des Staates für das Gesundheitssystem aus (McMurray, 2000). Somit ist es extrem wichtig, die Ätiologien der HI in Zukunft frühzeitig zu erkennen, zu differenzieren und zu behandeln, oder Gesundheitsvorsorge zu planen.

1.1.1.4 Pathophysiologie

Rickenbacher schreibt im Swiss medical forum: „Die Herzinsuffizienz ist eine Multisystemerkrankung mit Beeinträchtigung der Funktion vor allem von Herz, Kreislauf, Nieren und Skelettmuskulatur.“ (Rickenbacher, 2001, p. 3)

Bei der Herzinsuffizienz ist es dem Herz unmöglich, das vom Körper benötigte Herzzeitvolumen (HZV) zu leisten. Dies resultiert letztendlich in einer verminderten körperlichen Belastbarkeit, verursacht durch die Funktionsstörung einer oder beider Herzkammern (Herold, 2016; Rickenbacher, 2001; Ponikowski *et al.*, 2016). Laut Herold Innere Medizin (2016) wird die Pathophysiologie grob in 3 Klassen eingeteilt (siehe Tabelle 1, S.14):

- I. Systolische Ventrikel-Funktionsstörung
- II. Diastolische Ventrikel-Funktionsstörung
- III. Herzrhythmusstörungen (Herold, 2016)

Die Herzinsuffizienz-Erkrankung von PatientInnen gleicht einem Teufelskreis, bei dem bestimmte Ätiologien einen Pathomechanismus zur Folge haben, der einen Kompensationsmechanismus des Körpers auslöst: Diese Kompensationsmechanismen des menschlichen Organismus können zwar kurzfristig eine Stabilisierung der Herzfunktion erreichen, führen aber bei chronischer Belastung ihrerseits zu einer Überforderung des Herzens und heizen die Symptome der HI nur weiter an. (Rickenbacher, 2001, p. 3)

a. Systolische Ventrikelfunktionsstörung:

Eine verminderte Kontraktionskraft des Herzens (Inotropie) verringert den Auswurf von Blut aus dem Herzen (EF) und führt so zu einem verminderten Schlagvolumen (SV). Für diese Verminderung der Inotropie ist meist ein Verlust an Herzmuskelzellen durch verschiedene Ätiologien ausgelöst, ursächlich. Man nennt die resultierende Störung auch ein *Vorwärtsversagen* (forward failure) des Herzens, bei dem das enddiastolische Volumen erhöht ist und gleichzeitig die LVEF vermindert ist. Von Vorwärtsversagen spricht man bei vermindertem HZV mit verringerter Durchblutung in der Peripherie durch zu niedrigen Blutdruck. In weiterer Folge der systolischen CHI kommt es zur exzentrischen Herzmuskel-Hypertrophie (Herold, 2016).

b. Diastolische Ventrikelfunktionsstörung:

Bei dieser Art der CHI ist die Relaxationsfähigkeit (Lusitropie), oder auch Dehnbarkeit des Ventrikels gestört und dadurch kommt es zu einer Störung der Füllung der Herzkammer in der Diastole. Ursächlich für die Behinderung der ventrikulären Füllung ist meist eine Herzhypertrophie, der als Auslöser ein arterieller Bluthochdruck, eine Perikarditis constrictiva, eine restriktive Kardiomyopathie oder eine Perikardtamponade vorausgeht. Im Fall der diastolischen Ventrikel-Funktionsstörung (*Backward failure/Rückwärtsversagen*) resultiert daraus eine normale EF bei reduziertem SV und HZV. Durch das Rückwärtsversagen kommt es zu einem Rückstau des Blutes vor dem Herzen in das venöse System - Ödeme, Stauungsleber, Aszites, Lungenstauung und Flüssigkeitsansammlungen in der Lunge sind die Folge. Letztendlich kommt es dann bei der diastolischen CHI zur konzentrischen Hypertrophie des Herzens mit Lumen-Einengung des Ventrikels (Herold, 2016).

c. Herzrhythmusstörungen:

Durch die insuffiziente Herzaktion bei Rhythmusstörungen kann das Herz keine konstante EF und kein gleichmäßiges HZV liefern. Somit ist der menschliche Körper in Phasen der Arrhythmien mit Blut und somit Nährstoffen und Sauerstoff unterversorgt (Herold, 2016).

Kompensationsmechanismen bei HI:

Wenn bei der CHI die Funktion des linken Ventrikels beeinträchtigt ist und dadurch HMV und Blutdruck sinken, kommt es zur Erhöhung der Spannung der Herzwand, verminderter Perfusion von Körpergeweben, Aktivierung der Barorezeptoren und Kompensationsmechanismen werden in Gang gesetzt. Als kurzfristige Gegenregulationen zur Stabilisierung des Blutdruckes, Erhaltung der vitalen Organdurchblutung und des HMV, kommt es zur Vasokonstriktion, verstärkter Volumenexpansion und Erhöhung der Herzmuskel-Kontraktilität. Werden die Kompensationen über längere Zeit benötigt, um die Herzleistung stabilisieren zu können, kommt es gerade durch diese Mechanismen zu einem weiteren Fortschreiten der CHI (Rickenbacher, 2001, p. 3).

➤ Inflammatorische (entzündliche) Reaktionen

Derzeit ist immer noch nicht gänzlich geklärt, was der Auslöser der Aktivierung des Immunsystems im Rahmen der Erkrankung bei

PatientInnen mit CHI ist (Mann, 2001). Bei PatientInnen, die an einer CHI leiden, wird typischerweise das Immunsystem aktiviert, was zur Folge hat, dass vermehrt entzündungsfördernde Zytokine ausgeschüttet werden (Levine *et al.*, 1990). So findet man bei CHI-PatientInnen erhöhte Plasma-Spiegel von einigen entzündungsfördernden Zytokinen wie TNF-Alpha, Interleukin-1-beta, Interleukin-2 und Interleukin-6. Die Zytokine werden von den Herzmuskelzellen gebildet, die insuffizient sind und wirken negativ inotrop auf das Myokard, was zu einer weiteren Verschlimmerung des Circulus vitiosus führt (Rickenbacher, 2001; Feldman *et al.*, 2000). Außerdem führen die exprimierten Zytokine im Herzmuskel zu Veränderung im Stoffwechsel, was weiter folgend zu einem Remodeling des Myokards und Herzhypertrophie führt und die CHI weiter verschlimmert (Diwan *et al.*, 2003; Rickenbacher, 2001). In der Studie von Rauchhaus *et al.* (2000) wurde herausgefunden, dass ein erhöhter TNF-Alpha-Plasma-Spiegel und erhöhte lösliche Zytokin-Rezeptoren im Blut verlässliche Prognoseparameter für die Schwere einer CHI und für das mittlere Überleben und Langzeit-Überleben der CHI-PatientInnen darstellt (Rauchhaus *et al.*, 2000). Es wird angenommen, dass als Folge auf die Schädigung durch Stress und Verletzungen, die Kardiomyozyten Zytokine produzieren (Mann, 2001).

➤ **Neuroendokrine Aktivierung**

In der Vergangenheit wurde das kardio-renale Problem als hauptsächliche Ursache der CHI gesehen und auch dahingehend behandelt: Um die reflektorische Flüssigkeitsretention bei CHI-PatientInnen zu behandeln wurden Diuretika und inotrope Medikamente verwendet. Zwischenzeitlich beschäftigte man sich in den 80er Jahren noch mit der peripheren Vasokonstriktion als Hauptaugenmerk. Erst in den 90er Jahren wurde die Theorie der neurohumoralen Aktivierung zur Revolution im Verständnis der HI-Pathophysiologie und Therapie (Rickenbacher, 2001; Packer, 1992). Untermauert wird diese Theorie von erhöhten Konzentrationen der Hormone im Blut, die als Homonsysteme bei der Kompensation der CHI beteiligt sind. Die Analyse der Plasma-Hormon-Spiegel kann prognostisch verwendet werden und kann selbst bei asymptomatischer Fehlfunktion des linken Ventrikels beobachtet werden (Rickenbacher, 2001, p. 4).

Den Anfang in der kompensatorischen Antwort des Körpers auf die CHI macht das **sympathische Nervensystem**: Durch den Abfall des HMV und dem damit verbundenen Abfall des Blutvolumens, der peripheren Perfusion und des Blutdruckes, kommt es zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Als Reaktion werden Katecholamine ausgeschüttet, die zur systemischen Vasokonstriktion, renalen Vasokonstriktion, positiven chronotropen- und inotropen Wirkung des Herzens führen. Außerdem führt der Katecholamin-Anstieg im Blut zur erhöhten Rückresorption von Natrium in der Niere. Weiterführend wird das **RAAS** aktiviert, was eine Erhöhung von Renin, Angiotensin-II und Aldosteron bewirkt (Herold, 2016; Rickenbacher, 2001). Mit Voranschreiten der CHI und steigendem Plasma-Noradrenalin-Spiegel, adaptiert sich der Körper an den konstant zu niedrigen Blutdruck mittels Down-Regulation der Baro-Rezeptoren. Das bedeutet, dass die Zahl der kardialen Barorezeptoren stetig sinkt und dadurch die positiv-inotrope Wirkung der Katecholamine am Herz immer mehr abnimmt. Gleichzeitig bleibt aber die Wirkung der Katecholamine in der Peripherie erhalten und führt weiterhin zur Steigerung des peripheren Gefäßwiderstandes durch Erhöhung der Wandspannung der Arteriolen. Im Gesamten wird dadurch die Nachlast (Afterload) des Herzens immer weiter gesteigert. Da es bei der Aktivierung des RAA-Systems auch zur Ausschüttung von Aldosteron kommt, führt das zu einer vermehrten Retention (Rückresorption) von Natrium und Wasser, was wiederum das Blutvolumen erhöht und so zu einer gesteigerten Vorlast (Preload) des Herzens führt (Herold, 2016). Des Weiteren ist auch eine von den Barorezeptoren vermittelte Ausschüttung von Vasopressin am Anstieg des peripheren Widerstands, vermehrten Wasserresorption und somit Steigerung des Afterloads und Preloads beteiligt. Zusätzlich zur Wirkung auf Gefäßwiderstand, Niere und Herzleistung, haben die genannten Hormonsysteme auch eine kardiotoxische Wirkung auf das Myokard und führen im Verlauf der CHI zu Herzmuskelschäden und Remodeling. Die oben genannten vasokonstriktorischen Systeme und Systeme zur Rückresorption von Flüssigkeit in der Niere haben so genannte Antagonisten. Diese Gegenspieler sind die natriuretischen Peptide, die bei der HI als Reaktion auf die verstärkte Herzwanddehnung von Vorhof und

Herzkammer ausgeschüttet werden. Dabei wird ANP hauptsächlich von den Vorhöfen und BNP primär von den Herzkammern bei verstärktem Füllungsdruck produziert. Die natriuretischen Peptide erhöhen die Natrium- und Wasserausscheidung in der Niere, vermitteln eine Vasodilatation und haben am Herzmuskel eine wachstumshemmende Wirkung (Herold, 2016; Tan *et al.*, 2009; Rickenbacher, 2001; Milton Packer, 1992; Packer, 1992). Ein bisher noch nicht erwähnter Faktor, der in der Progression der CHI eine Rolle spielt, ist das Stickoxid (NO). Bei fortschreitender CHI kommt es zu Fehlregulation der durch das Endothel vermittelten Vasodilatation. Grund dafür ist die geringere Bildung und Freisetzung von NO. Zusätzlich ist auch noch die NO-Deaktivierung verringert. Ganz gegensätzlich ist die Lage im Herzmuskel und in der Skelettmuskulatur, wo die NO-Produktion und NO-Freisetzung erhöht ist. Das Stickoxid kann am insuffizienten Herzmuskel je nach Konzentration zu zytotoxischen Reaktionen führen, die Apoptose und eine veränderte Kontraktilität des Myokards einschließen (Rickenbacher, 2001, p. 4).

➤ **Herzmuskel-Hypertrophie & Remodeling**

Um den myokardialen Zellverlust und die damit verbundene Einbuße der Herzleistung auszugleichen, werden hämodynamische und neurohumorale Mechanismen aktiviert (Milton Packer, 1992, p. 88).

Unter dem Begriff Remodeling versteht man im Rahmen der CHI alle Faktoren und Mechanismen, die für das Fortschreiten der Herzmuskeldysfunktion verantwortlich sind. Das Remodeling des Herzens aus zellulären, molekularen und interstitiellen Veränderungen, denen eine Modifikation der Genexpression der Herzmuskelzellen zugrunde liegt. Makroskopisch und klinisch äußert sich das Remodeling als Veränderung des Herzens in Form, Größe und Funktion (Cohn *et al.*, 2000). Das Remodeling des Herzens findet auf Ebene der Myozyten und in der Extrazellulärmatrix statt. Die Herzmuskelzellen hypertrophieren, es kommt zur Verminderung der Kontraktilität, es findet Apoptose statt und Myozyten können auch von Nekrose betroffen sein. In der EZM kommt es hingegen zu Fibrose und Abbau des Kollagen durch Metalloproteinasen (Hunter *et al.*, 1999).

1.1.1.5 Klinik und Diagnostik

KLINIK:

Die auftretenden Beschwerden der HI-PatientInnen variieren je nachdem, welche der Herzkammern betroffen ist. So ergeben sich zwar generell- typische HI-Symptome, aber eine Einteilung der Klinik nach Ventrikel, der versagt ist möglich (Herold, 2016).

Die **typischen Symptome** der HI sind:

- Orthopnoe
- Kurzatmigkeit
- Paroxysmale, nächtliche Atembeschwerden
- Fatigue/Tagesmüdigkeit
- Beinödeme
- Reduzierte Leistungsfähigkeit (Ponikowski *et al.*, 2016)

Nun sind diese typischen Symptome leider nicht spezifisch und können bei vielen unterschiedlichen Erkrankungen auftreten, was oft eine rasche Diagnose der HI verzögert (Oudejans *et al.*, 2011; Mant *et al.*, 2009; Kelder *et al.*, 2011; Fonseca, 2006; Davie *et al.*, 1997). Besonders schwierig ist die klare Diagnose einer HI anhand der aufgelisteten Symptome bei älteren PatientInnen, PatientInnen mit chronischen Lungenerkrankungen und bei übergewichtigen PatientInnen (Daniels *et al.*, 2006; Hawkins *et al.*, 2009; Rutten *et al.*, 2005; Wong *et al.*, 2013; Wong *et al.*, 2014)(Ponikowski *et al.*, 2016).

Die Klinik der HI wird je nach Ort der Pathologie im Herzen eingeteilt.

Somit gibt es Symptome der Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz und Globalherzinsuffizienz (Herold, 2016):

Linksherzinsuffizienz	<ul style="list-style-type: none">• Belastungsdyspnoe/Ruhedyspnoe• Orthopnoe• Hustenanfälle in der Nacht• Lungenödem• Zyanose• Verminderte Leistungsfähigkeit• Funktionsstörungen der Gehirns (v.a. bei älteren HI- PatientInnen)
------------------------------	---

Rechtsherzinsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> • Ödem-Bildung (v.a. Unterschenkel) • Kardiale Stauungsleber • Gastritis aufgrund eines Blutrückstaus • Gestaute Halsvenen • Stauungsniere
Globalherzinsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> • Nächtliches Wasserlassen (Nykturie) • Tachykardie (aufgrund von Sympathikus-Überaktivität) • Pleuraergüsse • Vergrößerung des Herzens

Tabelle 2 - Zuordnung Symptome und Zeichen der HI zu dem Ort der Pathologie im Herzen; In Anlehnung an (Herold, 2016, p. 214)

DIAGNOSTIK:

Die meisten HI-PatientInnen kommen mit ihren Beschwerden zur Erstvorstellung in die Praxis der Allgemeinmedizinerin oder des Allgemeinmediziners. Weil sich HI-PatientInnen am häufigsten bei dieser Berufsgruppe erstmalig vorstellen, ist es für die Hausärztin oder den Hausarzt am wichtigsten anhand der Anamnese, den Symptomen und den Zeichen der HI eine frühzeitige Diagnose zu stellen, um eine Therapie nicht unnötig zu verzögern (Fonseca, 2006). Für eine effiziente und frühzeitige Diagnose der HI gibt es aktuelle Richtlinien (ESC-Heart-Failure-Guidelines). Bei PatientInnen, bei denen eine HI vermutet wird, sollte die Diagnostik eine ausführliche Anamnese, eine physikalische Untersuchung mit Erhebung von Symptomen und Zeichen, eine Labordiagnostik und dann weiterführend eine echokardiographische Untersuchung beinhalten (Herold, 2016; Ponikowski *et al.*, 2016). Eine detaillierte Anamnese der Vorerkrankungen kann schon Hinweise auf eine HI enthalten (Herold, 2016). So macht zum Beispiel ein stattgehabter MCI eine später folgende HI sehr wahrscheinlich (Ponikowski *et al.*, 2016, p. 2139). Bei passender Anamnese und Vorerkrankungen, die auf eine HI hinweisen, ist eine initiale Labordiagnostik mit Beurteilung der natriuretischen Peptide nötig. Eine Erhöhung dieser Peptide kann auf eine klinisch relevante HI hindeuten, während normale Werte der NP ein Vorliegen einer HI unwahrscheinlich machen. Die beiden für die HI-Diagnostik relevanten natriuretischen Peptide sind das B-type natriuretic peptide (BNP) und das N-terminal-pro-BNP (NT-proBNP). Die für die nicht-akute-HI geltenden Grenzwerte

sind beim BNP 35 pg/ML und beim NT-proBNP 125 pg/ML. Bei akut auftretender HI gelten jedoch höhere Grenzwerte für die Beurteilung der natriuretischen Peptide. Erst bei auf HI-suspekter Anamnese, auffälliger Klinik und erhöhten natriuretischen Peptiden ist eine echokardiographische Untersuchung (TTE) sinnvoll. In der Diagnostik der HI ist die Echokardiographie die sinnvollste Untersuchung, um eine suspekte HI zu bestätigen (Ponikowski *et al.*, 2016; Maisel *et al.*, 2008; Roberts *et al.*, 2015).

1.1.1.6 Therapie und Prognose

Die wichtigsten Ziele der HI-Therapie beinhalten eine Reduktion der Mortalität, Steigerung der Leistungsfähigkeit und Kondition, Verbesserung der Lebensqualität, Vorbeugung von Hospitalisierungen und Verbesserung des klinischen Zustandes (Ponikowski *et al.*, 2016, p. 2147). Als wichtigste Therapie-Prioritäten erkennt man heutzutage die Prävention der Krankenhausaufenthalte (Hospitalisierung) und die Verbesserung der Leistungsfähigkeit an (Ambrosy *et al.*, 2014; Gheorghiade *et al.*, 2013; Stewart *et al.*, 2002).

Kausale Therapie:

Mit der Identifikation der Risikofaktoren für die Entwicklung einer HI können diese Faktoren auch als Ansatzpunkte zur Prävention der HI verstanden werden. So sollten diese Risikofaktoren an den PatientInnen erkannt und gezielt beeinflusst werden: So hat sich zum Beispiel gezeigt, dass die Behandlung einer arteriellen Hypertonie die Entwicklung der HI verzögern kann und sich dadurch positiv auf die Lebenserwartung auswirkt (Ponikowski *et al.*, 2016, p. 2146; Beckett *et al.*, 2008; Kostis *et al.*, 1997; Sciarretta *et al.*, 2011; SPRINT Research Group, 2015).

Des Weiteren werden in der kausalen Herzinsuffizienz-Therapie Herzrhythmusstörungen, Herzmuskelentzündungen, Kardiomyopathien, KHK, pulmonale Hypertonie, konstriktive Perikarditiden und Vitien konservativ oder operativ behandelt, um eine spätere HI verhindern zu können, oder zumindest den Erkrankungsbeginn zeitlich verzögern zu können (Herold, 2016, pp. 217–218).

Medikamentöse Therapie:

In der medikamentösen Therapie der CHI werden als Basismedikation ACE-Hemmer und Beta-Blocker verwendet. Falls ACE-Hemmer von der Patientin oder dem Patienten nicht vertragen werde, werden als Alternative AT1-Blocker

verwendet. Bei stattgehabtem Myokardinfarkt in der Vergangenheit und bei Bluthochdruck (Hypertonie) wird schon im NYHA-Stadium-I zusätzlich zum ACE-Hemmer die Einnahme eines Beta-Blockers empfohlen. Zusätzlich kann bei Flüssigkeitsretention schon ab Stadium II der Einsatz eines Diuretikums notwendig werde. Ab NYHA-Stadium-II werden ergänzend zur Basismedikation noch Aldosteronantagonisten und Ivabradin verschrieben. Letztendlich werden in der HI-Therapie Stadien-unabhängig bei Vorhofflimmern und Tachyarrhythmie und standardmäßig ab Stadium III Herzglykoside (=Digitalisglykoside) verwendet (Ponikowski *et al.*, 2016; Herold, 2016, p. 219).

I. Prognose-verbessernde Medikamente:

ACE-Hemmer, AT-1-Rezeptorblocker, Betablocker, Aldosteronantagonisten, Ivabradin

II. Medikamente zur symptomatischen Therapie:

Herzglykoside & Diuretika

Diese Medikamente haben keinen Einfluss auf die Prognose und die Lebenserwartung, wirken daher nur symptomatisch, indem sie die Symptome der HI für die PatientInnen lindern (Herold, 2016, p. 217).

Symptomatische Therapie:

Die Maßnahmen die als symptomatische Therapie bezeichnet werden, stellen eine Kompensation der Symptome der CHI dar. Diese beinhalten die Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren, eine an die Erkrankung angepasste Diät mit kaliumreicher Diät, niedrige Mengen Kochsalz in der Ernährung, Vermeidung von erhöhtem Körpergewicht, verringerter Flüssigkeitszufuhr bei Neigung zu Ödemen, Vermeidung von Hypokaliämie und Hyponatriämie und die Prophylaxe von Thrombosen bei immobilen PatientInnen. Außerdem ist es für die PatientInnen äußerst wichtig, mittels ärztliche-überwachtem Sport- und Trainingsprogramm ihrer verminderten Leistungsfähigkeit entgegen zu wirken, oder diese zumindest zu stabilisieren (Herold, 2016, p. 217).

Implantierbare Kardioverter-Defibrillator & Resynchronisationstherapie

Bei CHI-PatientInnen mit Herzrhythmusstörungen kann die **Implantation eines Kardioverter-Defibrillator (ICD)** als Therapie angedacht werden. Der ICD ist bei

malignen Herzrhythmusstörungen in Kombination und einer HI < 30% (Herold, 2016, p. 218; DocCheck Medical Services GmbH).

Die zweite invasive Therapieoption stellt die Implantation eines CRT-Gerätes zur **kardialen Resynchronisationstherapie** dar. Hierbei wird der Ablauf der Kontraktionen des Herzmuskels durch elektrische Stimulation in beiden Ventrikeln des Herzens optimiert. Bei CHI-PatientInnen mit komplettem LSB lässt sich so die Pumpleistung des Herzens stark verbessern, was auch zu einer Reduktion der Letalität führt (Herold, 2016, p. 218).

Zusätzlich zu diesen invasiven Therapieoptionen ist auch noch der Einsatz eines Kombinations-Gerätes aus ICD und CRT möglich (Herold, 2016, p. 218).

Herztransplantation:

Die ultima ratio bei PatientInnen mit einer terminalen CHI, bei der eine konservative Therapie keine Besserung mehr ermöglicht, ist die Herztransplantation. Als Indikation für die Transplantation gelten eine CHI im NYHA-Stadium-IV mit einer LVEF von weniger als 20% (Herold, 2016, p. 226).

Prognose:

Die Inzidenz der HI ist klar altersabhängig und steigt mit dem Alter merklich an. Es besteht eine höhere Mortalität in den ersten 3 Monaten nach der Diagnose einer HI als später. In der britischen Studie von Giuli et al. (2005) wird eine um 15,9mal höhere Mortalitätswahrscheinlichkeit bei Männern mit HI im Vergleich zur Normalbevölkerung angegeben. Bei Frauen mit HI wird die Mortalitätswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung mit 14,7mal höher angegeben (Giuli *et al.*, 2005, p. 295). Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnose einer HI in der Kohorte der Framingham-Studie (1993) betrug bei Männern 1,66 Jahre und bei Frauen 3,17 Jahre. Weiter betrug die 1-Jahres-Überlebensrate bei Männern 57% und bei Frauen 64%. Bei der 5-Jahres-Überlebensrate bemerkte man stark reduzierte Werte, die bei den männlichen Studienteilnehmern 25% und bei den weiblichen Probanden 38% betrug (Ho *et al.*, 1993, A10).

1.1.2 Hyponatriämie bei Herzinsuffizienz

Definition der Hyponatriämie:

Man spricht bei erwachsenen PatientInnen von einer Hyponatriämie, wenn der Natriumwert im Blutserum eine Konzentration von 135 mmol/L unterschreitet (Herold, 2016, p. 584; DocCheck Medical Services GmbH; Oren, 2005).

Natrium im menschlichen Körper:

Im menschlichen Körper stellt das Natrium eines der wichtigsten Elektrolyte dar und ist als Kation in Kombination mit seinen Anionen Bikarbonat und Chlorid hauptverantwortlich für die Osmolarität des Extrazellulärvolumens (EZV) und die Regulation des Flüssigkeitshaushalts (Herold, 2016, p. 584; Rammer M, Heibl C, Eber B, 2008). Natrium wird wie die anderen Elektrolyte mit der Nahrung in Form von Kochsalz (NaCl) aufgenommen, über die Darmwand resorbiert und gelangt so in den Blutkreislauf. Das überschüssige Natrium wird vom Körper hauptsächlich über die Diurese in den Nieren und zu einem kleineren Teil über die Transpiration an der Haut und die Ausatemluft ausgeschieden (DocCheck Medical Services GmbH; Herold, 2016, p. 584).

Symptome der Hyponatriämie:

Die Symptome des Natriummangels variieren je nachdem, wie stark und schnell die Hyponatriämie verläuft. So können leichte Hyponatriämien auch symptomlos imponieren, wohin gegen schwerere Formen zu Erschöpfung, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Somnolenz und Cephalaea führen. Bei besonders rasch eintretender Hyponatriämie, kommt es bei den PatientInnen zu Verwirrtheit, Krampfanfällen, Gedächtnisproblemen, Koma und es kann sogar zum Tod führen (Herold, 2016, p. 585).

Hyponatriämie und Herzinsuffizienz:

Elektrolytstörungen stellen eine unterschätzte Gefahr bei CHI-PatientInnen dar, weil gerade diese PatientInnen-Gruppe stark davon bedroht ist. Bei HI-PatientInnen findet man vor allem Pathologien im Kaliumhaushalt, aber auch die Hyponatriämie ist eine typische Begleiterscheinung der chronischen HI (Rammer M, Heibl C, Eber B, 2008). Bei hospitalisierten CHI-PatientInnen kommt es häufig zu längeren Krankenhausaufenthalten und die Mortalität im Krankenhaus oder

nach Entlassung ist erhöht. Gerade deswegen erscheint es als besonders wichtig, dass in der Therapie der Herzinsuffizienz auftretende Hyponatriämien früh erkannt und behandelt werden (Gheorghiade *et al.*, 2007).

In einer prospektiven Studie zur intravenösen Therapie der HI mit Milrinon (OPTIME-CHF, 2005) fand man bei 27% der CHI-StudienpatientInnen eine Hyponatriämie (Klein *et al.*, 2005). Eine weitere Studie fand unter den ProbandInnen mit CHI eine ähnliche Rate von 21% mit Hyponatriämie (Gheorghiade *et al.*, 2004). Bei verschiedenen Publikationen schwanken die Angaben zur Häufigkeit einer Hyponatriämie bei den jeweiligen ProbandInnen zwischen 5 und 30% (Fried and Palevsky, 1997; Gheorghiade *et al.*, 2007; Gheorghiade *et al.*, 2004; Klein *et al.*, 2005).

Bei CHI-PatientInnen unterscheidet man anhand der Ursache zwischen 2 Arten der Hyponatriämie: **Verlusthyponatriämie** und **Verdünnungshyponatriämie** (Rammer M, Heibl C, Eber B, 2008; Oren, 2005; Fenske and Allolio, 2010).

Verlusthyponatriämie: Bei den meisten PatientInnen wird die Verlusthyponatriämie durch eine zu hoch dosierte CHI-Therapie mit Diuretika-Präparaten verursacht. Bedingt durch die Medikation kommt es zur vermehrten Ausscheidung von Kochsalz (NaCl) und Wasser. Dies führt im Körper der Betroffenen zu einer verringerten Natrium-Konzentration und allen damit verbundenen Folgen (Rammer M, Heibl C, Eber B, 2008; Oren, 2005).

Verdünnungshyponatriämie: Bei dieser Form der Hyponatriämie kommt es im Körper der CHI-PatientInnen zu einer vermehrten Retention von Flüssigkeit. Dies macht sich im Auftreten von Ödemen und Gewichtszunahme bemerkbar. Das führt dann im Körper zu einem relativen Natriummangel im Vergleich zur vorhandenen Menge an Flüssigkeit. Der Grund dafür, dass der Körper Flüssigkeit zurückhält und im Gewebe speichert liegt darin, dass die neurohumoralen Systeme die Ausscheidung von Wasser in der Niere drosseln. Auslöser der Aktivierung des RAAS, Sympathikus und der Ausschüttung von Vasopressin (neurohumorale Systeme) ist die durch die HI bedingte Verminderung der kardialen Auswurfleistung (Oren, 2005, p. 1; Benedict *et al.*, 1994; Rammer M, Heibl C, Eber B, 2008). Während einerseits die Ausscheidung von Flüssigkeit in der Niere

vermindert ist, kommt es gleichzeitig zu einer Zunahme des Durstgefühls und darauffolgend einem vermehrten Trinkverhalten (Rammer M, Heibl C, Eber B, 2008; Oren, 2005).

Die PatientInnen mit einer Verdünnungshyponatriämie präsentieren sich vor allem mit Ödemen und allgemeinen Symptomen der Überwässerung, während Personen mit einer Verlusthyponatriämie Zeichen eines Volumenmangels zeigen und exsikkotisch erscheinen (Rammer M, Heibl C, Eber B, 2008; Oren, 2005).

HI-PatientInnen mit einer Hyponatriämie haben im Vergleich zu jenen mit einer Normonatriämie eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes zu versterben (Gheorghiade *et al.*, 2007). Im Falle der Langzeitprognose zeichnet sich ebenfalls ein eher düsteres Bild: Bei CHI-PatientInnen, die wegen ihrer Erkrankung hospitalisiert waren, beträgt das mittlere Überleben 164 Tage im Vergleich zu 373 Tagen bei PatientInnen mit normalen Natrium-Blut-Werten (Rammer M, Heibl C, Eber B, 2008; Lee and Packer, 1986).

1.2 Osteoporose

1.2.1 Grundlagen

1.2.1.1 Definition

Die Osteoporose ist eine systemische Erkrankung des Knochenskeletts, die im Verlauf zu einer Verminderung der Knochenmasse mit gestörter Mikroarchitektur des Knochens führt. Durch diese Reduktion der Stabilität des Knochengengerüsts kann es bei betroffenen PatientInnen zu einem erhöhten Fraktur-Risiko kommen. Definitionsgemäß spricht man von einer Osteoporose bei Knochendichte-Werten kleiner als -2,5 (DXA-T-Score < -2,5) (Dachverband Osteologie, 2017; Herold, 2016, p. 779; DocCheck Medical Services GmbH; Compston *et al.*, 2013). Die WHO definierte im Jahr 1994 die Osteoporose ab einem DXA-T-Wert kleiner als -2,5 bei Messungen an der LWS und/oder am proximalen Femur der untersuchten Person (Dachverband Osteologie, 2017).

1.2.1.2 Epidemiologie

Die Osteoporose ist unter den Erkrankungen des Knochens im höheren Alter die häufigste und macht als primäre Osteoporose rund 95% aller Knochenerkrankungen aus. Bei der Geschlechterverteilung sticht besonders heraus, dass postmenopausale Frauen rund 80% der Osteoporose Erkrankten ausmachen. So erkranken ungefähr ein Drittel (30%) aller postmenopausalen Frauen an einer klinisch relevanten Osteoporose. Erst ab einem Lebensalter von 70 Jahren steigt das Risiko, an einer Osteoporose zu erkranken bei beiden Geschlechtern gleichermaßen (Herold, 2016, p. 779).

In Deutschland liegt die Prävalenz der Osteoporose beim weiblichen Geschlecht im postmenopausalen Alter (50-60 Lebensjahre) bei 15%. Ab dem 70. Lebensjahr steigt sie dann aber stark auf 45% an. Im Vergleich dazu ist die Prävalenz beim männlichen Geschlecht im Lebensalter von 50-60 Jahren viel niedriger (2,4%). Bei deutschen Männern steigt dann die Prävalenz ab dem 70. Lebensjahr auf 17% an. (Dachverband Osteologie, 2017; Scheidt-Nave *et al.*, 1997)

Die wichtigste Folge einer Osteoporose-Erkrankung stellt das erhöhte Fraktur-Risiko bei Betroffenen dar. Bei PatientInnen, die älter als 75 Jahr sind, steigt das

10-Jahres-Fraktur-Risiko auf mehr als 20%. Hierbei kommt es vor allem zu Unterarm-, Schenkelhals- und Wirbelfrakturen (Herold, 2016, p. 779).

1.2.1.3 Ätiologie und Einteilung

Die Osteoporose wird anhand der Ätiologie in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt. Dabei macht die Primäre Form den größten Teil (95%) der Osteoporosen aus (Herold, 2016, p. 779).

1. Primäre Osteoporose:

- Typ-I-Osteoporose (bei postmenopausalen Frauen)
- Typ-II-Osteoporose (Senile Osteoporose bei beiden Geschlechtern)
- Idiopathische Osteoporose (bei jungen Menschen; selten)

2. Sekundäre Osteoporose:

- Hormonelle Ursachen: Hyperthyreose, Hyperkortisolismus, Hypogonadismus, etc.
- Immobilisation (z.B.: bettlägerige Menschen)
- Syndrome mit Malabsorption (z.B.: Zöliakie, Kurzdarmsyndrom)
- Medikamentös/iatrogen (bei Langzeittherapien):
 - a. Kortikosteroid-Langzeittherapie
 - b. Protonenpumpeninhibitoren
 - c. Glitazone
 - d. Aromatasehemmer
 - e. Antiandrogen-Therapie
 - f. Antiepileptika-Therapie (Herold, 2016, p. 779)

Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen:

Das fortschreitende **Lebensalter** ist Geschlechter-unabhängig und stellt einen wichtigen Risikofaktor dar, da die Knochenmasse mit dem Alter abnimmt. So kommt es ab dem 50. Lebensjahr mit jeder weiteren Dekade zu einer Verdoppelung des Frakturrisikos unabhängig von einer Osteoporose-Erkrankung (Dachverband Osteologie, 2017; Kanis *et al.*, 2001a; Kanis *et al.*, 2005; Herold, 2016, 2016, p. 779).

Da das weibliche **Geschlecht** generell eine geringere Knochenmasse hat und sich diese postmenopausal durch hormonelle Veränderungen weiter verringert, haben Frauen im Vergleich zu Männern ein um 50% erhöhtes

Risiko für Osteoporose-bedingte Frakturen (Dachverband Osteologie, 2017; Herold, 2016, p. 779).

Auch osteoporotische Frakturen in der **Familienanamnese** haben einen Einfluss auf das Risiko, Osteoporose zu entwickeln und in weiterer Folge Frakturen zu erleiden (Herold, 2016, p. 779).

Personen, die in ihrer **Mobilität** soweit eingeschränkt sind, dass sie keine leichten körperlichen Betätigungen mehr möglich sind, oder jene die körperlich inaktiv sind und keinen **Sport** betreiben, haben ein mäßig erhöhtes Fraktur-Risiko (Dachverband Osteologie, 2017; Herold, 2016, p. 779; Chan *et al.*, 1996; Feskanich, 2002; Nevitt *et al.*, 2005).

Bei Personen mit einem manifesten **Vitamin-D-Mangel** und einem **Kalziummangel** wird das Fraktur-Risiko zusätzlich mäßig erhöht. Bei diesen PatientInnen kommt es vor allem zu Femur-Frakturen und nicht-vertebralen Frakturen (Dachverband Osteologie, 2017; Herold, 2016, p. 779).

Eine **erhöhte Homozystein-Konzentration** im Blutserum, ein **Folsäure-Mangel** und **Vitamin-B12-Mangel** sind mit einer Erhöhung des Frakturrisikos vergesellschaftet, jedoch ist hier die Pathogenese unklar (Dachverband Osteologie, 2017; Gerdhem *et al.*, 2007).

Aus experimentellen Daten und Ergebnissen aus klinischen Studien geht hervor, dass ein Mangel an Natrium (**Hyponatriämie**) ein Risikofaktor für die Entstehung einer Osteoporose und aber auch ein Fraktur-Risikofaktor ist. Laut Kinsella *et al.* war bei Frauen in der DXA-Knochendichte-Untersuchung das Risiko für Frakturen um das 2,2-fache erhöht. Auch in der Rotterdamstudie wurde ein Zusammenhang zwischen Hyponatriämie und osteoporotische Frakturen gefunden: Hier zeigte sich eine Erhöhung des Fraktur-Risikos (nicht-vertebrale Frakturen) bei Personen mit Hyponatriämie um das 1,1 bis 1,7-fache. Das Fraktur-Risiko für proximale Femurfrakturen war noch stärker erhöht: Es betrug um bis zu 2,15-fache im Vergleich zu Personen ohne Hyponatriämie (Dachverband Osteologie, 2017; Kinsella *et al.*, 2010; Hoorn *et al.*, 2011).

1.2.1.4 Pathophysiologie

Wahrscheinlich gibt es seit jeher in der Menschheitsgeschichte die Erkrankung Osteoporose, jedoch hat diese Erkrankung erst mit der steigenden Lebenserwartung des modernen Menschen an Bedeutung stark zugenommen. Eine fragile Struktur der Knochen kann verursacht werden durch ein Problem in der Entwicklung eines adäquaten Knochengengerüsts während der Altersentwicklung, durch eine überschießende Auflösung und Resorption von Knochenmasse, oder durch einen unpassenden Umbau des Knochens während der Knochenresorption im Rahmen des Knochen-Remodelings (Raisz, 2005).

Die Osteoporose wird in Primäre und Sekundäre Osteoporose eingeteilt. Diese Einteilung beschreibt die Osteoporose anhand der Ätiologie und heißt auch, dass die Pathogenese dieser Erkrankung je nach Ursache höchst unterschiedlich ausfällt (Herold, 2016, p. 779). Zusammenfassend haben alle Osteoporose-Arten gemeinsam: Sie werden durch verminderte Knochenmasse, fragilere Knochenarchitektur und verschlechterter Festigkeit des Knochens definiert. Hierbei ist beim physiologischen Knochen-Remodeling das Gleichgewicht von Knochenaufbau und Knochenabbau in Richtung Resorption von Knochenmasse verschoben. In den meisten Fällen ist nicht nur der Abbau von Knochenmasse verstärkt, sondern auch die Formation von Knochensubstanz durch Osteoblasten vermindert.

Da die Pathogenese dieser Erkrankung multifaktoriell ist, kann ein Abbau und auch ein verminderter Aufbau von Knochensubstanz durch verschiedenste Faktoren verstärkt werden. Hierzu zählen: Umwelteinflüsse, hormonelle Einflüsse, Systemerkrankungen und pharmakologische Einflüsse (*Osteoporose | ÖGKM – Österreichische Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel*). Das Skelett des Menschen hat zwei grundlegende Funktionen: Es dient hauptsächlich als Stützapparat für Bindegewebe und Muskulatur, stellt aber auch das größte Kalziumlager des menschlichen Körpers dar (Pietschmann and Peterlik, 1999b). Auf molekularer Ebene findet man im Knochengewebe einen Mineralanteil, organische Matrix, Flüssigkeit und spezifische Knochenzellen. Die Zellen im Knochen werden in Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten unterteilt (Pietschmann and Peterlik, 1999b). Als Osteoklasten werden Knochenzellen bezeichnet, die für die Knochenresorption und somit den Abbau von Knochensubstanz zuständig sind. Diese Zellen lösen im Knochen kleine Areale

auf. Die Gegenspieler zu den Osteoklasten bilden die Osteoblasten, die neue Knochensubstanz aufbauen. Vorerst ist zwar der frisch von den Osteoblasten gebildete Knochen noch unmineralisiert und instabil, das wird aber bald durch die Einlagerung von Hydroxylapatit ausgeglichen und führt zu einer harten Knochensubstanz (Pietschmann and Peterlik, 1999b). Die Stabilität des menschlichen Skeletts und seiner Knochen wird bestimmt durch ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Knochenresorption (Osteoklasten) und Knochenaufbau (Osteoblasten). Dieses Gleichgewicht wird von lokalen Faktoren und Hormonen beeinflusst (Pietschmann and Peterlik, 1999a, p. 228; Peterlik, 1997; Manolagas Stavros C. and Jilka Robert L., 1995). Es gibt einige Zytokine, die eine Knochenresorption durch die Osteoklasten begünstigen oder eine Knochenresorption hemmen (Pietschmann and Peterlik, 1999a, p. 228; Peterlik, 1997; Watanabe *et al.*, 1990; Pacifici *et al.*, 1987). Andererseits gibt es auch Zytokine, wie IGF-1 und Transforming-growth-factor-Beta, die den Aufbau von frischer Knochensubstanz fördern (Pietschmann and Peterlik, 1999a, p. 228; Sakou, 1998). Außerdem gibt es die Gruppe der Bone morphogenic proteins, bei der vor kurzem die Proteine "Osteoclast differentiation factor" und "Osteoprotegerin" gefunden wurde, die für die Regulation der Bildung von Osteoklasten zuständig sind (Simonet *et al.*, 1997). Zusätzlich zu den bereits genannten Faktoren, die den Knochenumsatz mit Knochenresorption und Knochenaufbau beeinflussen, gibt es noch eine Reihe von Hormonen die sich auf den Knochenstoffwechsel auswirken. Parathormon, Thyroxin und Cortisol steigern das Ausmaß der Knochenresorption. Calcitonin und Östrogene verringern eine Resorption der Knochenmasse. Cortisol wirkt sich besonders stark auf den Verlust von Knochenmasse aus, da es sowohl die Knochenresorption fördert, als auch die Knochenneubildung verringert. Steigernd auf die Knochenneubildung wirken sich hingegen Vitamin-D und Wachstumshormone aus (Pietschmann and Peterlik, 1999a, p. 228).

1.2.1.5 Klinik und Diagnostik

KLINIK der OSTEOPOROSE:

Die Symptomatik der Osteoporose ist in erster Linie geprägt von atraumatischen Frakturen und einer Erhöhung des Fraktur-Risikos im Laufe der Erkrankung. Hierbei spricht man von osteoporotischen Frakturen bei Knochenbrüchen, die ohne erkennbaren Grund oder Trauma. Man bezeichnet diese Brüche als Spontanfrakturen (DocCheck Medical Services GmbH; Herold, 2016, p. 780). Diese durch Osteoporose verursachten Frakturen haben eine starke negative Wirkung auf die Lebensqualität. Die deutlichste Einschränkung auf die Lebensqualität der Osteoporose PatientInnen haben Frakturen im Bereich der Hüfte (Peasgood *et al.*, 2009). Außerdem kommt es bei vielen Frakturen zur Ausbildung von chronischen Schmerzen und funktionellen Einschränkungen, die die PatientInnen ein Leben lang begleiten. Des Weiteren wirken sich osteoporotische Frakturen auch negativ auf die Mortalität der Betroffenen aus. Hierbei ist die Mortalität vor allem im ersten Jahr nach dem Knochenbruch am stärksten erhöht (Hiligsmann *et al.*, 2008). Viele langjährige Osteoporose-PatientInnen sind nach außen hin erkennbar an einem Rundrücken (Kyphose der BWS), der infolge von Wirbelkörperbrüchen und Gibbusbildung zustande kommt. Zusätzlich zu diesem Phänomen kommt es zu einer Körpergrößenminderung (> 4 cm). Durch dieses Einsinken und Einbrechen von Wirbelkörpern kann es an der Haut am Rücken zum "Tannenbaumphänomen" mit Hautfalten kommen (Dachverband Osteologie, 2017; Herold, 2016, p. 780).

DIAGNOSTIK der OSTEOPOROSE:

In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass bei Personen ab einem Alter von 50 Jahren nach einer osteoporotischen Fraktur das Risiko, erneut einen Knochenbruch zu erleiden sehr hoch ist. Deswegen erscheint es als wichtig, besonders früh eine Osteoporose-Basisdiagnostik einzuleiten (Dachverband Osteologie, 2017).

Die Diagnostik der Osteoporose besteht normalerweise aus einer DXA-Knochendichtemessung, mit der man die BMD (Bone mineral density) bestimmt. Diese Diagnostik-Methode wird im Kapitel 2.2.6 genauer besprochen. Die Osteoporose wird anhand des ermittelten BMD definiert: Hierbei gilt ein BMD-Wert

mit einer SD (standard deviation) von weniger als -2,5 als Osteoporose (Compston *et al.*, 2013, p. 392).

Um eine Osteoporose-Erkrankung auszuschließen oder zu bestätigen, sollten folgende diagnostischen Schritte systematisch angewandt werden. Wichtig ist, dass es sich bei der Diagnose der primären Osteoporose um eine Ausschlussdiagnose handelt (Herold, 2016, p. 781):

- Anamnese (besonders hinsichtlich Stürzen und Frakturen)
- Erfragen von **Medikamenten**, die das Osteoporose-Risiko erhöhen
- **Begleiterkrankungen**, die eine Osteoporose-Entwicklung begünstigen
- Erörterung des osteoporotischen Fraktur-Risikos
- **DXA-Knochendichtemessung**
- **Röntgen der BWS und LWS**: Abklärung hinsichtlich Frakturen
- **Basislaboruntersuchung** (CRP, BSG, Differentialblutbild, Kalzium, PO₄, Natrium, Gamma-GT, AP, Kreatinin, Kreatinin-Clearance, TSH-basal, Östrogen, Testosteron, Vitamin-D, PTH, Osteocalcin, knochenspezifische alkalische Phosphatase)

1.2.1.6 Therapie und Prognose

THERAPIE:

Die Therapie der Osteoporose sollte je nach Grunderkrankung oder bei einer primären Osteoporose **kausal**, symptomatisch und medikamentös erfolgen.

Die kausale Therapie stellt zum Beispiel bei einem Hypogonadismus eine Substitution von Testosteron dar, wohingegen bei längerfristiger Therapie mit Kortikosteroiden eine Reduktion bzw. ein Ersatz für das Medikament gesucht werden.

Die **symptomatische Therapie** der Osteoporose besteht aus körperlichem Training zur Verbesserung der Mobilität und Muskelkraft, Koordinationsfördernden Übungen und wenn es zielführend erscheint, sollte auch die Verwendung von Hilfsmittel (z.B. Rollator) angedacht werden. Besonders wichtig sind Konzepte zur Vermeidung von Stürzen: Hierbei sollten Medikamente überdacht, oder zumindest deren Dosierung überdacht werden, die aufgrund ihrer Eigenschaften und dem Nebenwirkungsprofil sturzfördernd wirken können. Medikamente, die das Sturzrisiko erhöhen können, sind Antidepressiva, Neuroleptika, Sedativa, Benzodiazepine und auch Medikamente zur Therapie der

Hypertonie. Eine oft unterschätzte prophylaktische Maßnahme zur Reduktion des Sturzrisikos stellt die Überprüfung und Verbesserung des Visus, zum Beispiel bei Katarakt oder Fehlsichtigkeit. Um einen weiteren Abbau von Knochensubstanz zu verhindern, sollte bei einer Thyroxin-Therapie auf das Risiko einer Überdosierung geachtet werden und der TSH-Spiegel 1x pro Jahr kontrolliert werden. Bei manifester Osteoporose ist es Teil der Guidelines, die Versorgung des Organismus mit Vitamin D und Kalzium mittels Supplementierung sicherzustellen. Eine weitere Maßnahme, die zwar bei vielen PatientInnen anhand des weitreichenden Einsatzes dieses Medikaments nur schwer möglich ist, stellt die Vermeidung einer langfristigen Protonenpumpen-Inhibitor-Therapie dar. Zusätzlich sollte von den betroffenen PatientInnen Rauchen und Untergewicht vermieden werden. Natürlich ist es auch besonders wichtig für die PatientInnen mittels temporärer Analgetika-Therapie Schmerzen möglichst gut zu behandeln, da sich dies auf die Bereitschaft der Betroffenen auswirkt, Sport und Krankengymnastik zu machen.

Die **Indikationen** für eine **medikamentöse Therapie** der Osteoporose sind ein Auftreten von Frakturen der Wirbelkörper bei einem T-Wert kleiner -2,0 und ein 10-Jahresrisiko von mehr als 30% für Frakturen der Wirbelkörper. Außerdem sollte bei einer länger als 3 Monate dauernden Glukokortikosteroid-Therapie ebenfalls eine medikamentöse Osteoporose-Therapie angedacht werden.

Grundsätzlich wäre es gut, wenn Personen, die an einer Osteoporose leiden und ein hohes Risiko für Frakturen haben, präventiv eine medikamentöse Therapie erhalten. Jedoch zeigt eine Studie auf Frankreich, dass nur 35% von älteren PatientInnen, die eine osteoporotische Fraktur erlitten eine präventive Osteoporose Therapie haben (Perreault *et al.*, 2005). Dieses Ergebnis deckt sich mit einer kanadischen Studie, in der herausgefunden wurde, dass nur 25% der älteren Frauen, die in der Vergangenheit Frakturen erlitten, eine Präventivtherapie erhielten (Briançon *et al.*, 2004).

Zur Therapie der Osteoporose und Fraktur-Prophylaxe werden folgende Medikamente verwendet, bei denen bezüglich der Senkung der Häufigkeit von Frakturen konsistente Studienergebnisse vorhanden sind:

- **Bisphosphonate** senken die Inzidenz von vertebrealen und extravertebralen Knochenbrüchen über die Hemmung der Resorption der Knochensubstanz durch die Osteoklasten, wodurch die Knochendichte steigt.

- **SERM (selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren)** haben am Knochen eine Wirkung wie Östrogen, dadurch wird das Risiko für Wirbelfrakturen gemindert, jedoch haben diese Medikamente keine signifikante Auswirkung auf das Auftreten von Oberschenkelhalsfrakturen.
- **Denosumab** wird bei Männern mit hohem Knochenbruchrisiko und postmenopausalen Patientinnen eingesetzt und ist ein monoklonaler Antikörper, der durch Hemmung der Osteoklasten eine Reduktion des Risikos für vertebrale, nicht-vertebrale Frakturen und auch Frakturen der Hüfte signifikant reduziert.
- **Parathormon (PTH)** verursacht im menschlichen Körper sowohl eine Knochenresorption, als auch einer Knochenbildung. Wenn PTH therapeutisch eingesetzt wird und s.c. appliziert wird, überwiegt jedoch der Effekt des Knochenaufbaus im Körper. Diese Therapieoption wird bei kompliziertem Verlauf einer Osteoporose verwendet und hat eine zeitliche Limitation von einer Maximaltherapiedauer von 24 Monaten.
- **Östrogene** werden bei Frauen, die an der postmenopausalen Osteoporose leiden eingesetzt. Die Hormontherapie wirkt sich antiresorptiv auf den Knochen aus und senkt dadurch signifikant das Fraktur-Risiko (Herold, 2016, p. 782).

Von diesen aufgezählten medikamentösen Therapieoptionen wirken Bisphosphonate, die Östrogentherapie, die Therapie mit SERM und die Therapie mit Denosumab hemmend auf den Knochenabbau, wobei nur die PTH stimulierend auf den Knochenaufbau wirkt (Herold, 2016, p. 782).

PROGNOSE:

Unter den Indikatoren für ein erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen, ist das Alter der PatientInnen bei weitem der aussagekräftigste Indikator (Reginster and Burlet, 2006, S4). Obwohl der BMD-Wert einer der Faktoren ist, der mit dem Risiko für osteoporotische Frakturen in Verbindung steht, zeigte sich in einer Studie mit einer Kohorte aus Männern und Frauen älter als 55 Jahren, dass nur 44% der Frauen mit extravertebralen Frakturen eine T-Score mit weniger als -2,5 SD hatten (Schuit *et al.*, 2004; Kanis *et al.*, 2004). Frauen mit Wirbelfrakturen haben Rückenschmerzen, verringerte physische Funktion, einen Verlust an Körpergröße und Schwächung sozialer Kontakte. Das Risiko für Personen, eine

Hüftfraktur zu erleiden, erhöht sich im Vergleich zwischen dem 50. Lebensjahr auf das 80. Lebensjahr um das 3- bis 6-fache (Kanis *et al.*, 2001b). PatientInnen, die eine Hüftfraktur erleiden, haben in vielen Fällen lang mit der Behinderung im Alltag zu kämpfen und 25% der Betroffenen mussten eine Langzeit-Pflege in Anspruch nehmen. In der Zeit nach der Fraktur konnten nach 6 Monaten nur 15% der PatientInnen ohne Unterstützung gehen. Das Risiko, innerhalb eines Jahres nach der Fraktur der Hüfte zu sterben, betrug bei PatientInnen älter als 50 Jahre mit der Diagnose einer Hüftfraktur 24% (Reginster and Burlet, 2006). Auch bei relativ gesunden Frauen mit einem Alter von 55 bis 81 Lebensjahren erhöhen Hüftfrakturen das Risiko verfrüht zu sterben um das 6-fache (Johnell *et al.*, 2004; Cauley *et al.*, 2000). Zusammenfassend, kann man sagen, dass osteoporotische Frakturen auf lange Sicht die Lebensqualität der Betroffenen vermindern und auch in weiterer Folge die Mortalität steigern. (Reginster and Burlet, 2006, S4)

2 Hypothese

2.1 Hyponatriämie als Risikofaktor für die Osteoporose

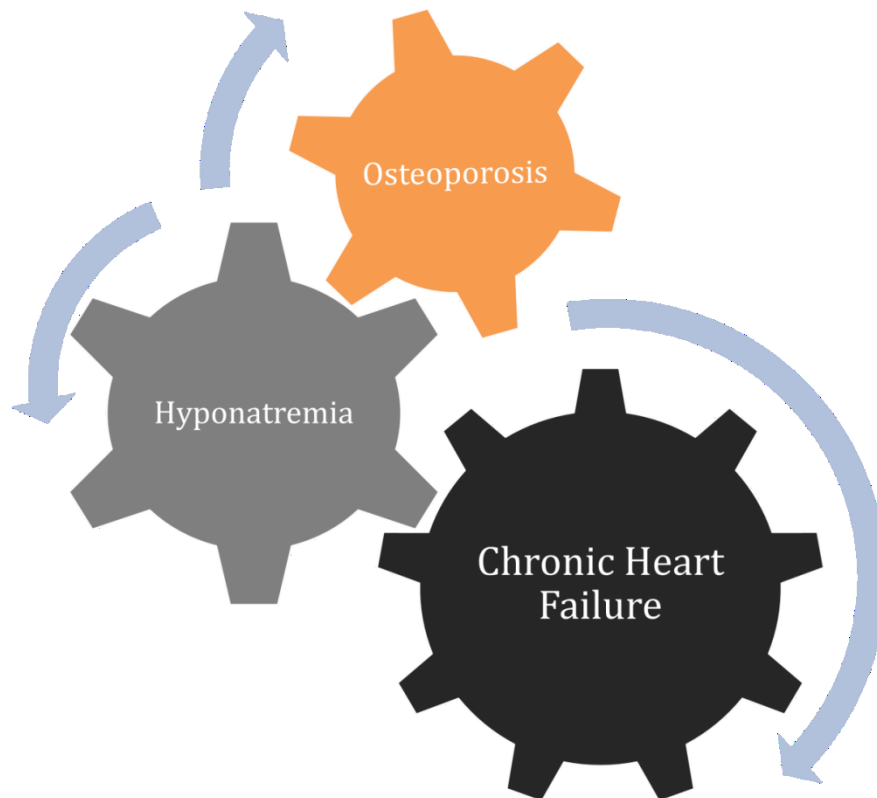


Abbildung 1 - Visualisation of the Hypothesis of the Study: „ Association between plasma sodium and bone disease in patients with chronic heart failure”

Bei CHI-PatientInnen treten 2 Formen der Hyponatriämie auf: Die Verdünnungshyponatriämie und die Verlusthyponatriämie infolge Diuretika-Therapie (Rammer M, Heibl C, Eber B, 2008; Oren, 2005; Fenske and Allolio, 2010). Bisher nahm man an, dass eine milde chronische Hyponatriämie als benigne zu werten sei, da man die Symptomatik als nicht relevant einschätzte und davon ausging, dass die meisten Verläufe asymptomatisch seien (Decaux, 2006). Aktuelle Studien legen jedoch nahe, dass man diese Denkweise zunehmend infrage stellen sollte: Zum Beispiel zeigten Renneboog et al. in ihrer Studie, dass PatientInnen mit einem chronischen Verlauf eines Natriummangels zahlreiche neurologische Defizite aufwiesen und dies in weiterer Folge zu einer erhöhten Sturzhäufigkeit führte (Renneboog *et al.*, 2006).

Somit ergibt sich die Frage, welche pathophysiologischen Mechanismen durch die Hyponatriämie ausgelöst werden, die letztendlich in einer verringerten BMD, mit

der Definition einer Osteoporose resultiert. In den folgenden Abschnitten wird die Hypothese zur Arbeit erklärt, die eine Osteoporose-Erkrankung und osteoporotische Frakturen als Folge einer Hyponatriämie bei PatientInnen mit einer chronischen Herzinsuffizienz vermutet. In den Punkten 2.2 und 2.3 werden die jeweiligen vermuteten Pathomechanismen der Osteoporose- bzw. Frakturentstehung erörtert und mit entsprechenden Literaturverweisen begründet.

2.2 Hyponatriämie als Ursache einer Osteoporose

Zur Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen Hyponatriämie und Osteoporose wurden bereits einige Studien durchgeführt, die jedoch kontroverielle Ergebnisse zeigten. Einige dieser epidemiologischen Studien zeigten durchaus eine Assoziation zwischen Hyponatriämie und einer verringerten Knochendichte. Jedoch war die Arbeit von Verbalis et al. die erste Querschnittsstudie, die einen direkten Zusammenhang zwischen einem Natriummangel und der Osteoporose zeigte. (Verbalis et al., 2010; Ayus et al., 2017)

Verbalis et al. schlussfolgerten in ihrer Arbeit, dass die Hyponatriämie alleine ein Risikofaktor für die Osteoporose sei. Diese Hypothese wurde im Tierversuch weiter gefestigt, da sich auch bei den hyponatriämischen Tieren infolge eines chronischen Natriummangels eine Osteoporose entwickelte. Verbalis et al. reproduzierten die Osteoporose beim Menschen im Tiermodell: Bei Ratten wurde nach einer 3-monatigen Hyponatriämie-Phase mittels DXA-Messung eine Reduktion der BMD um 30% im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Außerdem zeigte sich bei den Versuchstieren eine abnorme Histomorphologie, die sowohl eine Reduktion der Knochen trabekeln als auch der Kortikalis zeigte. (Verbalis et al., 2010)

In der Studie wurde außerdem der Einfluss eines Vitamin-D-Mangels bei den Versuchstieren auf die Entstehung der Osteoporose ausgeschlossen: Selbst eine Verabreichung von Vitamin-D konnte bei den hyponatriämischen Ratten die Osteoporose-Entstehung nicht verhindern, sondern nur gering mildern. (Ayus et al., 2017, p. 1546) Die Ratten im Tiermodellversuch von Verbalis et al. zeigten außerdem eine verringerte Osteocalcin-Konzentration im Blut, die ein Hinweis auf eine verminderte Knochenbildung ist (Ayus et al., 2017, p. 1546).

Besonders auffällig war auch, dass eine Erhöhung der Anzahl von Osteoklasten im Knochen der Tiere beobachtet wurde (Verbalis *et al.*, 2010). Die erhöhte Osteoklastenzahl im hyponatriämen Knochen spricht für eine erhöhte Osteoklastenaktivität mit vermehrtem Abbau von Knochenmasse (Ayus *et al.*, 2017). Barsony *et al.* kamen in ihrer Arbeit zu einem ähnlichen Ergebnis, dass auch in der Zellkultur unter hyponatriämen Bedingungen eine Stimulation der Osteoklastogenese zeigt, die in weiterer Folge zu einem Anstieg der Knochenresorption führt (Barsony *et al.*, 2011).

Die Ergebnisse dieser Studien lassen einen neuen, noch nicht genauer erforschten Natrium-Osteoklasten-Signalweg vermuten, der im Falle einer Hyponatriämie durch Knochenabbau der Osteoklasten Natrium aus dem Natrium-Knochenspeicher für den Blutkreislauf zur Verfügung stellen soll (Ayus *et al.*, 2017, p. 1546; Barsony *et al.*, 2011; Verbalis *et al.*, 2010).

Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse älterer Studien (Bergstrom, 1955; Bergstrom and Wallace, 1954) weiter gestützt die zeigten, dass ein Drittel des Körpernatriums im Knochen gespeichert ist und 40% des Natriums im Knochen einfach gelöst werden kann, um so im Blutkreislauf zur Verfügung zu stehen. All diese Erkenntnisse stützen die Theorie, dass eine chronische Hyponatriämie bei PatientInnen zu einer Mobilisation von Natrium aus dem Knochen und als Folge eine Abnahme der BMD mit Entwicklung einer Osteoporose führt. (Ayus *et al.*, 2017, p. 1546)

2.3 Stürze mit Frakturen infolge Hyponatriämie

Die Hyponatriämie führt zu einer Vielzahl unspezifischer Symptome, die auch abhängig von der Schnelligkeit des Eintretens des Natrium-Mangels variieren (Herold, 2016, p. 585). Da bei Herzinsuffizienz-PatientInnen meist eine chronische Form der Hyponatriämie vorliegt, kann diese asymptomatisch verlaufen, es können aber auch Symptome wie Verwirrung, Lethargie und Desorientiertheit auftreten, infolge derer die PatientInnen stürzen können (Herold, 2016, p. 585; DocCheck Medical Services GmbH).

In der Rotterdam Studie von Hoorn *et al.* zeigte sich bei PatientInnen mit Hyponatriämie im Vergleich zur Kontrollgruppe eine 4-fach erhöhte Sturzrate (Hoorn *et al.*, 2011). Außerdem zeigten Kinsella *et al.* in einer retrospektiven Kohortenstudie eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Frakturen und

Hyponatriämie unabhängig von Osteoporose-Risikofaktoren, oder einer Osteoporose-Therapie (Kinsella *et al.*, 2010). Somit könnte man schlussfolgern, dass bei Stürzen hyponatriämer PatientInnen die verlängerte Heilungsphase zu einer langen Zeit der Immobilität führt, die zu einem Abbau von Muskulatur und Knochenmasse führen, was wiederum erneute Stürze mit Frakturfolge wahrscheinlicher macht. Jedoch zeigte die Arbeit von Hoorn *et al.* eine Assoziation zwischen Hyponatriämie und Frakturrisiko, die unabhängig von vorangegangenen Stürzen war (Hoorn *et al.*, 2011, p. 1826). Eine Follow-Up-Studie der gleichen Forschergruppe zeigte außerdem, dass eine milde Hyponatriämie (Serum-Natrium-Konzentration 131 ± 3 mmol/L) bei älteren PatientInnen mit Knochenbrüchen infolge Stürzen vorherrschend war (Hoorn *et al.*, 2011).

Ob die Hyponatriämie selbst die Prädisposition für Frakturen darstellt, oder ob der Mangel an Natrium nur ein Ersatz-Marker für einen anderen Risikofaktor der Knochenbrüche darstellt, ist noch nicht geklärt (Hoorn *et al.*, 2011, p. 1826). Weiterhin unklar ist auch, wie ein erniedrigter Plasma-Natrium-Spiegel pathophysiologisch zu einer erniedrigten Knochendichte, im Sinne einer Osteoporose führen kann (Hoorn *et al.*, 2011). Hierzu ist bekannt, dass ein Mikroschaden in der Knochenstruktur einen anhaltenden elektrischen Strom an der Stelle des Schadens verursacht, der unter anderem Natrium als Transporter dieses Stromes nutzt und Reparaturmechanismen an dieser Stelle induzieren soll (Borgens, 1984). Nun könnte ein kritisch reduzierter Plasma-Natrium Spiegel zu einer verminderten Aktivität der Reparaturmechanismen am Ort des Knochenschadens führen und so indirekt zu einem erhöhten Frakturrisiko führen, ohne dabei einen Einfluss auf die Knochendichte auszuüben. (Hoorn *et al.*, 2011, p. 1827)

Hoorn *et al.* bezeichnen die milde Hyponatriämie in Ihrer Arbeit als unterschätzten und wichtigen Risikofaktor für Frakturen bei älteren PatientInnen und empfehlen, selbst milde Formen der Hyponatriämie hinsichtlich der Frakturprophylaxe zu behandeln (Hoorn *et al.*, 2011, p. 1827).

3 Material und Methoden

3.1 Erhebung der klinischen Daten der ProbandInnen

Nach der Freigabe der prospektiven Single-Center-Querschnittsstudie "Role of Comorbidities in Heart Failure, NCT02922478" (RoC-HF) durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz, wurden PatientInnen standardisiert nach dem Studienprotokoll in die Studie eingeschlossen. Telefonisch oder im direkten Gespräch wurden potentielle Studien-ProbandInnen aus den in der Betreuung durch die klinische Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Universität Graz befindlichen PatientInnen rekrutiert. Vor Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurden die ProbandInnen über den Ablauf der Studie aufgeklärt und bei Zustimmung zur Studienteilnahme in die Studie eingeschlossen und 1 bis 2 Tage zur Durchführung der Untersuchungen im Rahmen der Studie vereinbart.

3.1.1 Demographie

Ab September des Jahres 2016 bis zum Dezember 2018 wurden im Rahmen der RoC-HF-Studie 205 Patientinnen und Patienten mit stabiler CHE und reduzierter EF in die Studienpopulation eingeschlossen. Diese ProbandInnen entsprachen den Kriterien zum Einschluss in die RoC-HF-Studie.

Einschlusskriterien:

- Alter der ProbandInnen $\geq 18a$
- NYHA-Stadium II bis IV
- Chronische HFrEF mit LVEF $< 50\%$
- Therapie entsprechend der aktuellen ESC-Herzinsuffizienz-Guidelines
- Fähigkeit für Zustimmung und Einwilligung zur Unterzeichnung des ICF (informed consent form) für die Teilnahme an der RoC-HF Studie und den dafür vorgesehenen Untersuchungen

Ausschlusskriterien:

- Ungeplanter Krankenhausaufenthalt im letzten Monat vor dem Datum der Untersuchungen im Rahmen der RoC-Studie
- Änderung der Herzinsuffizienz-Medikation oder Device-Therapie im letzten Monat

- Klappeneingriff, Revaskularisierung oder größere Operation in den letzten 3 Monaten
- Schlaganfall, TIA (transiente ischämische Attacke) oder akutes Koronarsyndrom in den letzten 3 Monaten
- Akute Erkrankung zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Studienuntersuchungen
- Lebenserwartung kleiner 1 Jahr, außer bei CHE
- Zustand nach einer Organtransplantation
- Primäres Vitium (> mittelgradig)

3.1.2 Anamnese & körperliche Untersuchung

Im Rahmen der Datenerhebung für die RoC-HF-Studie wurde anamnestisch das Alter, das Geschlecht (weiblich/männlich), die Körpergröße im 25. Lebensjahr in Zentimeter, der Umfang der Hüfte und Taille, der Umfang des nicht-dominanten Armes und die ethnische Zugehörigkeit erfasst. Die ethnische Zugehörigkeit wurde im Rahmen der Studie erhoben, da Laborwerte, wie zum Beispiel die GFR an die Ethnie angepasst werden müssen. Die körperliche Leistungsfähigkeit und Konstitution wird anhand der Erhebung von Geschlecht, Alter und BMI im Vergleich mit Referenzparametern abgeschätzt. Anamnestisch wurden bei den ProbandInnen kardiovaskuläre Risikofaktoren, eine Raucheranamnese, der Alkoholkonsum inklusive CAGE-Test, Anzahl, Gründe und Dauer der letzten stationären Krankenhausaufenthalte, Komorbiditäten, bereits erfolgte Operationen, Allergien und bei weiblichen Probandinnen eine gynäkologische Anamnese erhoben. Außerdem wurden kardiovaskuläre Diagnosen, kardiovaskuläre Interventionen und Therapien im Speziellen nochmals genauer erfasst. Zusätzlich zu allen diesen Daten wurde die gesamte Medikation der ProbandInnen einzeln mit Dosierung, Verabreichung und Wirkstoff des Arzneimittels notiert. Im Rahmen der Anamnese zur Studie wurde jeder der StudienteilnehmerInnen gebeten, einen **Fragebogen** zur Lebensqualität, zur körperlichen Leistungsfähigkeit (IPAQ), einen Fragebogen zur Ernährung mit kalziumhaltigen Nahrungsmitteln und zum Leben mit der Erkrankung CHE auszufüllen. Im Rahmen der Befragung der StudienpatientInnen wurden diese auch dazu angehalten, Formulare zu einer ausführlichen Familienanamnese auszufüllen.

Bei allen Studien-ProbandInnen wurden eine ausführliche körperliche Untersuchung, eine apparative Diagnostik und eine genaue Anamnese durchgeführt. Im Rahmen der **körperlichen Untersuchung** wurden folgende Parameter erhoben oder gemessen:

- Körpergröße zum jetzigen Studienzeitpunkt
- Umfang der Taille und Umfang der Hüfte
- Umfang des nicht-dominanten Armes
- Auskultation der Lunge und des Herzens mit Palpation des Herzspitzenstoßes
- Begutachtung der Halsvenen und Karotiden
- Erhebung eines Pulsstatus an Fußrücken und Innenknöcheln des Füße
- Beurteilung von tibialen Ödemen
- Beurteilung von Symptomen und Zeichen der CHE inklusive NYHA-Klassifizierung
- EKG (Elektrokardiogramm)
- 4-meter-Gait Speed
- Hand-Grip-Test (Hand-Kraft-Test)
- Blutdruckmessung an beiden Oberarmen
- Pulswellenanalyse und Pulswellengeschwindigkeit
- 24-Stunden-Blutdruckmessung
- Blutabnahme
- Schwangerschaftstest bei weiblichen Patientinnen im gebärfähigem Alter
- Echokardiographie (TTE)

3.1.3 Transthorakale Echokardiografie – TTE

Eine der zentralen diagnostischen Untersuchungen im Rahmen der RoC-HF-Studie ist die TTE (Transthorakale Echokardiographie). Diese Untersuchung stellt eine der wichtigsten Untersuchung in der Diagnose und Verlaufskontrolle der CHI. Bei der TTE werden LVEF, Herzmuskelhypertrophie, Herzklappen, Wandbewegungen und Zeichen einer Rechtsherzbelastung beurteilt. Außerdem wird bei der Echokardiographie versucht, zwischen einer diastolischen und systolischen Störung der Herzfunktion zu unterscheiden. Der Parameter, auf dem das Hauptinteresse der Studie liegt, ist die LVEF, der dazu dient, den Schweregrad der CHI zu quantifizieren.

Das Echokardiographie-Gerät, das bei der RoC-HF-Studie verwendet wurde, ist ein Vivid 7, oder Vivid 9 (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK). Bei der Untersuchung wurden die ProbandInnen mit EKG-Elektroden beklebt und gebeten, den linken Arm zu heben, sodass das Herz in parasternaler Sicht eingestellt werden konnte. Da die bei der TTE erhobenen Daten teils sehr von Untersucher zu Untersucher variieren, wurde bei der Studie versucht, die Anzahl der Untersucher auf 2 Personen zu reduzieren, um die Konsistenz in der Datenerhebung zu verbessern.

3.1.3.1 LVEF – Left ventricular ejection fraction

Die EF ist der prozentuelle Anteil des Blutvolumens des Volumens des Ventrikels, der während einer Herzaktion ausgeworfen wird. Dabei ist die LVEF die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und stellt ein Maß für die Herzleistung des linken Herzens dar. Bei einer Herzaktion kommt es physiologischerweise zu keiner vollständigen Entleerung des entsprechenden Ventrikels, also liegt der Normalwert der EF beim gesunden Erwachsenen zwischen 60 und 70%. Definitionsgemäß stellt eine EF größer als 55% eine gesunde Herzleistung dar und eine $EF < 55\%$ wird als pathologisch, im Sinne einer HI eingestuft. Hierbei gilt eine EF kleiner als 30% als hochgradige Einschränkung der Herzleistung (DocCheck Medical Services GmbH; Herold, 2016, p. 212).

Zur Errechnung der LVEF im Rahmen der TTE wurde das Herz der ProbandInnen echokardiographisch im 4-Kammerblick und im 2-Kammerblick, oder als Alternative im apikalen 4-Kammerblick nach monoplaner Simpson-Methode sonographisch eingestellt. Mittels einer im Echokardiographie-Gerät verfügbaren Formel wurde die LVEF in Prozent errechnet. Mittels der an den ProbandInnen geklebten EKG-Elektroden wurde Systole und Diastole identifiziert, um anhand der maximalen enddiastolischen Füllung im Vergleich zum minimalen endsystolischer Füllvolumen die Differenz zu berechnen. Diese Differenz entspricht dem Schlagvolumen, das durch den Ventrikel bei jedem Herzschlag ausgeworfen wird.

3.1.4 Laborwerte der Blutuntersuchung und Harnprobe

Im Rahmen der RoC-HF-Studie wurde nach Überprüfung der Nüchternheit und Unterzeichnen der Einverständniserklärungen zur Teilnahme an der Studie, allen ProbandInnen venös Blut abgenommen. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Blutabnahmen bei den StudienteilnehmerInnen immer in der Zeit zwischen 07:00

und 11:00 Uhr vormittags durchgeführt wurde, um eine gewisse Übereinstimmung der Blutwerte bezüglich der Tagesschwankungen zu gewährleisten. Außerdem wurden die ProbandInnen um Abgabe einer Harnprobe gebeten und bei den weiblichen Studienteilnehmern im gebärfähigem Alter wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Von den ProbandInnen wurde ein EDTA-Blutröhrchen sofort nach erfolgter Blutabnahme auf Eis gelegt und in das klinische Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik (KIMCL) der medizinischen Universität Graz gebracht, um besonders vulnerable Substanzen und Konzentrationen möglichst genau analysieren zu können.

3.1.4.1 Plasma-Natrium-Konzentration

Um die für die Hypothese der Arbeit höchst relevante Plasma-Natrium-Konzentration zu erheben, wurde jedem Probanden und jeder Probandin am Anfang der Untersuchung im festgelegten Zeitraum (07:00 bis 11:00 Uhr) venöses Blut abgenommen. Das Vollblut wurde für die Bestimmung der Natrium-Konzentration in einem Lithium-Heparin-Blutröhrchen gesammelt (Vacuette® Blutröhrchen, Plasma, Lithium, Heparin inklusive Separator-Gel, Erzeuger: Greiner Bio-One International AG, Frickenhausen, Deutschland). Um einer Verfälschung der Blutwerte bei der Blutabnahme vorzubeugen, wurde versucht, die Zeit der Venen-Stauung möglichst kurz zu halten. Die physiologische Plasma-Natrium-Konzentration wurde bei Werten zwischen 135-145 mmol/L festgelegt.

3.1.4.2 N-Terminales-pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)

Aus dem Vollblut der StudienteilnehmerInnen wurde Blutplasma isoliert und durch Lithium-Heparin Proben (Vacuette-Blutabnahmeröhrchen, Plasma, Lithium Heparin mit Separator-Gel, Greiner Bio-One International AG, Frickenhausen, Deutschland) mittels Elecsys 2010-Analysegerät (Elecsys Immunoassay Analysierer, Cobas, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) ausgewertet. Bei der Auswertung der NT-proBNP-Konzentrationen war die niedrigste durch das Gerät detektierte Konzentration bei 5 pg/mL. Als Normwerte wurden im Rahmen der Studie NT-proBNP-Konzentrationen <125 pg/mL festgelegt und Abweichungen von der Norm betragen zwischen 1,8% und 2,7%.

3.1.5 Wirbelsäulen-Röntgen

Wesentlicher Bestandteil der Osteoporose-Diagnostik im Rahmen der RoC-HF-Studie ist das Röntgen der thorakalen und lumbalen Wirbelsäule. Die Röntgen-Aufnahme erfolgte in anterior-posteriorer Projektion und in lateraler Projektion. Alle fertigen Röntgen-Aufnahmen wurden von RadiologInnen analysiert, die hinlänglich der PatientInnen-Daten verblindet waren. Die gefundenen Frakturen der Wirbelkörper wurden nach dem Genant-Score beurteilt. Falls im Rahmen der Auswertung der Röntgen-Daten Befunde gefunden wurden, die eine medizinische Versorgung nötig machten, wurden die entsprechenden ProbandInnen informiert und eine Vorstellung an der Abteilung für Endokrinologie wurde veranlasst.

3.1.6 Knochendichte-Untersuchung (DXA-Scan)

Um vor Beginn einer DXA-Untersuchung auszuschließen, dass weibliche Studienteilnehmer schwanger waren, wurde bereits zum Zeitpunkt standardmäßig ein Schwangerschaftstest durchgeführt und so das Risiko der Röntgen-Strahlen-Belastung eines ungeborenen Kindes ausgeschlossen.

Die Knochendichte wurde bei der Studie mittels Dual X-ray-Absorptiometrie bei den ProbandInnen gemessen und stellt die am häufigsten verwendete Methode zur Messung und Diagnostik der Osteoporose dar. Im Rahmen der Untersuchung wird die Flächendichte des Knochenmineralgehaltes gemessen (Herold, 2016, p. 780). Die Dichtemessung des Knochens wurde hierzu an der LWS, am Femurhals, am distalen Radius und am Ganzkörper zur Abschätzung des Gesamtkörper-Fettanteils durchgeführt. Der ausschlaggebende Wert zur Quantifizierung einer Osteoporose ist der sogenannte T-Score. Dieser Wert stellt die Standard-Abweichung (SD) vom Mittelwert der maximalen Knochendichte von gesunden Menschen im Alter von 30 Jahren dar. Bei PatientInnen mit Osteoporose ist der T-Score vermindert und beträgt definitionsgemäß kleiner/gleich -2,5 und bedeutet somit, dass bei den betroffenen PatientInnen der Mineralgehalt des Knochens signifikant vermindert ist (Herold, 2016, p. 780). Falls bei Auswertung der DXA-Daten pathologische Daten aufgefallen waren, wurden die zugehörigen ProbandInnen informiert und, falls nötig, auf die Notwendigkeit der Vorstellung an einer Abteilung für Endokrinologie zur medizinischen Betreuung und Therapie hingewiesen.

3.1.7 Statistische Analyse

Parametrische Variablen wurden mittels Kolmogorow-Smirnov-Test und visueller Inspektion auf Normalverteilung geprüft. Bei Nicht-Normalverteilung wurden Variablen logarithmiert für die Nutzung in parametrischen Rechenverfahren.

Kategorische Variablen wurden deskriptiv mittels Häufigkeit und Prozent beschrieben. Kontinuierliche Variablen sind dargestellt durch Mittelwert \pm Standardabweichung bei Normalverteilung oder andernfalls als Median (Interquartilen-Abstand).

Gruppenvergleiche wurden durchgeführt mittels Mann-Whitney U Test für kontinuierliche Variablen beziehungsweise mittels Fischer-Test für kategorische Variablen.

Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt.

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden mittels des Computerprogrammes IBM SPSS Statistics Version 25 (letzte Version 8. August 2017, International Business Machines Corporation (IBM)) ausgewertet.

4 Ergebnisse – Resultate

Zur Auswertung der Arbeit wurden insgesamt 205 PatientInnen aus dem Pool der PatientInnen der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Graz in die RoC-HF-Studie eingeschlossen. Die erhobenen Daten der 205 verfügbaren ProbandInnen der Studie wurden anschließend verwendet, um die Hypothese dieser Arbeit zu hinterfragen. Bei der eingeschlossenen PatientInnengruppe handelte es sich um eine durchwegs kaukasische Gruppe von Personen, die alle an einer stabilen CHE mit reduzierter LVEF < 50% litten.

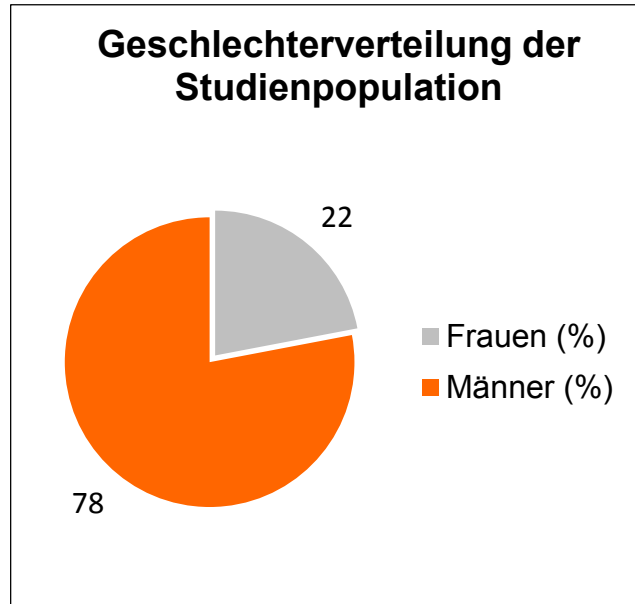


Abbildung 2 - Geschlechterverteilung der Studienpopulation in Prozent (%)

	gesamte Studienpopulation (n=205)
Männer, n (%)	160 (78)
Frauen, n (%)	45 (22)
Durchschnittsalter (Jahre)	64,9 ± 10,1
Jüngste/r ProbandIn (Jahre)	27,3
Älteste/r ProbandIn (Jahre)	83,6
durchschnittliche LVEF (%)	35 ± 9
NT-proBNP (pg/mL) (n=195)*	1990 ± 3254
Plasma-Natrium-Konzentration (mmol/L)	140 ± 2,759
hyponatriämie ProbandInnen, n (%)	8 (3,9)
durchschnittlicher T-Score (dimensionslos) (n=199)*	0,63 ± 1,36
ProbandInnen mit Osteoporose, n (%)	31 (15,1)
ProbandInnen mit ≥ 1 Fraktur, n (%) (n=203)*	36 (17,6)

* Anzahl der StudienteilnehmerInnen, bei denen diese Daten zu Verfügung standen.

Tabelle 3 - Baseline-Charakteristika der Studienpopulation

Das Durchschnittsalter der ProbandInnen betrug 64,9 Lebensjahre (SD \pm 10,1 Jahre), wobei der oder die jüngste ProbandIn 27,3 Jahre alt war. Das höchste Alter eines oder einer der StudienteilnehmerInnen betrug 83,6 Lebensjahre. Die Studienpopulation bestand zum Großteil (78 %) aus männlichen Probanden, was bedeutet, dass 160 Männern in die Studie eingeschlossen wurden.

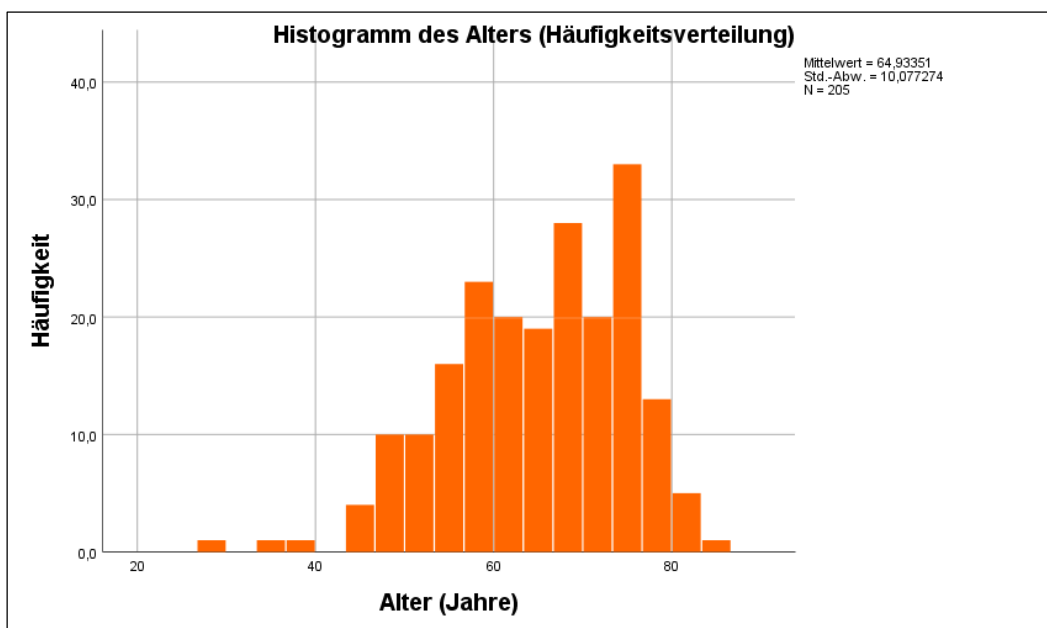


Abbildung 3 - Histogramm des Alters der ProbandInnen der Studienpopulation

Das Haupteinschlusskriterium für die Studie war eine stabile CHF mit einer eingeschränkten Pumpfunktion des Herzens (LVEF < 50%). Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Studienpopulation betrug 35%, mit einer SD von \pm 9%.

Bei allen ProbandInnen wurde mittels Blutabnahme die NT-proBNP-Konzentration im Blut bestimmt. Bei 195 StudienteilnehmerInnen konnte ein verwertbarer NT-proBNP-Blutspiegel erhoben werden, was bedeutet, dass bei 10 ProbandInnen kein gültiger Wert verfügbar war. Der Anteil der nicht verwertbaren NT-proBNP-Datensätze an der Gesamtzahl der erhobenen Daten entspricht 4,9%. Die durchschnittliche NT-proBNP-Konzentration im Blut der StudienteilnehmerInnen entsprach 1990 pg/mL mit einer Standardabweichung (SD) von \pm 3254 pg/mL mit Interquartilbereichen (Interquartile Ranges/IQR) von 352 – 2352 pg/mL. Der

kleinste NT-proBNP-Wert entsprach 22 pg/mL, wohingegen die höchste gemessene Konzentration bei 25684 pg/mL lag.

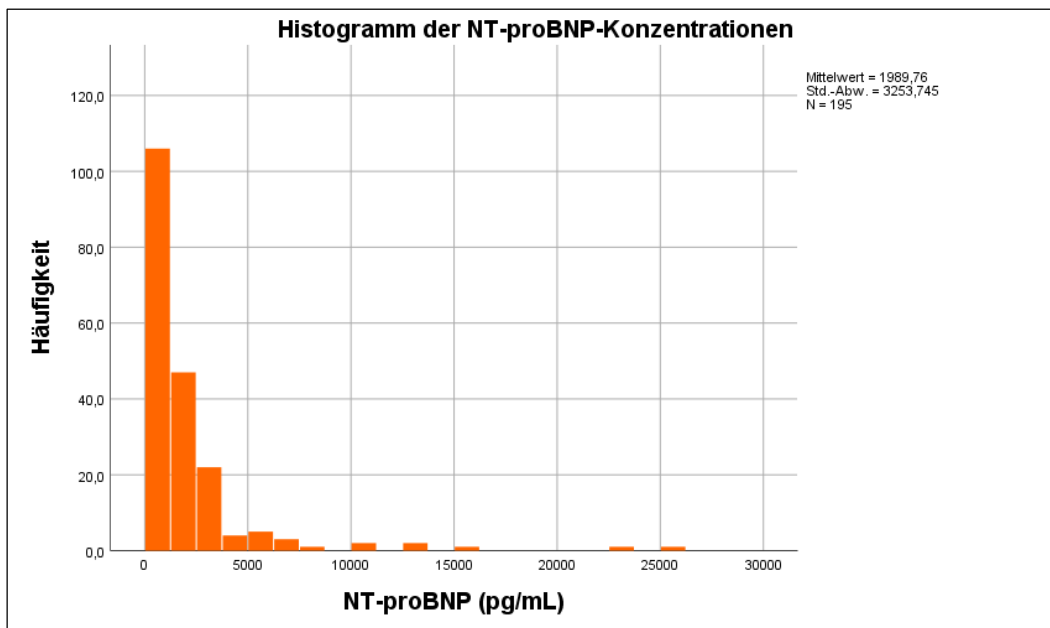


Abbildung 4 - Histogramm der NT-proBNP-Konzentrationen der Studienpopulation in pg/mL

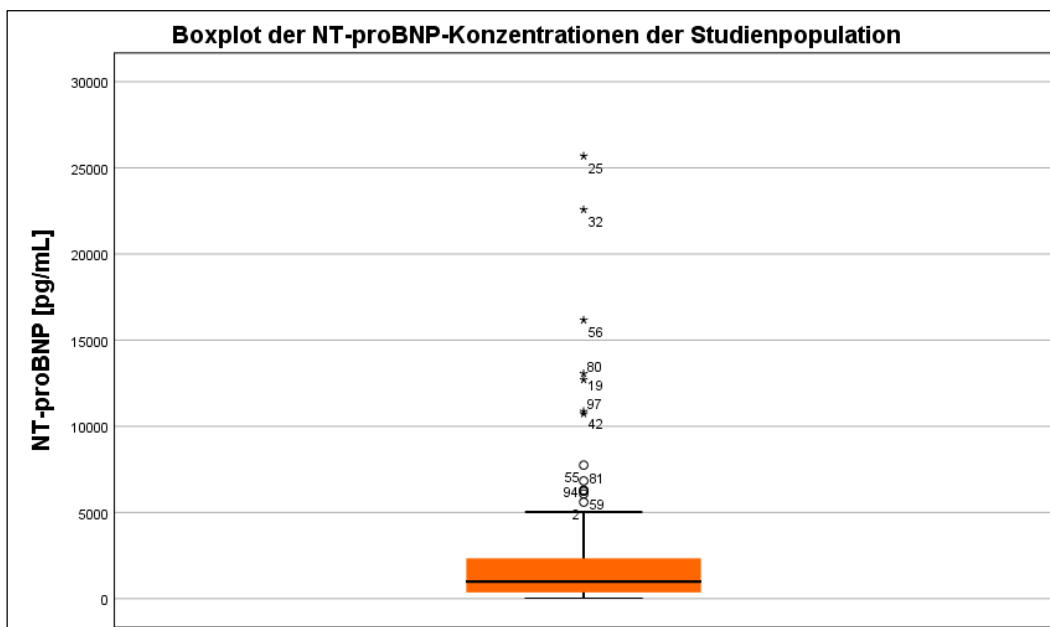


Abbildung 5 - Verteilung der gemessenen NT-proBNP-Konzentrationen der Studienpopulation in pg/mL

Bei allen eingeschlossenen ProbandInnen konnte erfolgreich die Plasma-Natrium-Konzentration bestimmt werden. Bei 8 ProbandInnen konnte laborchemisch eine Hyponatriämie (Plasma-Natrium-Konzentration < 135 mmol/L) festgestellt werden,

was einem prozentuellen Anteil von 3,9 % an der gesamten Studienpopulation entspricht. Die durchschnittliche Plasma-Natrium-Konzentration entsprach 140 mmol/L (IQR: 139 – 142 mmol/L) mit einer Standardabweichung (SD) von $\pm 2,759$ mmol/L. Der kleinste gemessene Plasma-Natrium-Wert lag bei 130 mmol/L, während die höchste erhobene Plasma-Natrium-Konzentration bei 147 mmol/L lag.

Obwohl beim Großteil der StudienteilnehmerInnen eher eine Hyponatriämie erwartet wurde, ergab die laborchemische Untersuchung einiger ProbandInnen auch hypernatriäme Werte (Plasma-Natrium-Konzentration > 145 mmol/L).

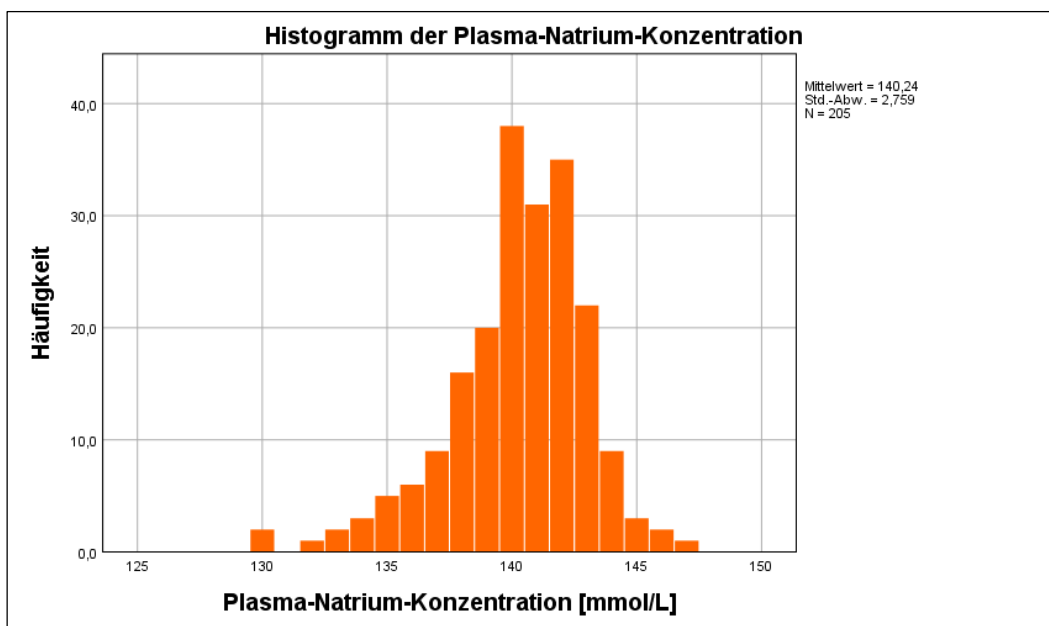


Abbildung 6 - Häufigkeitsverteilung der Plasma-Natrium-Konzentrationen der Studienpopulation in mmol/L

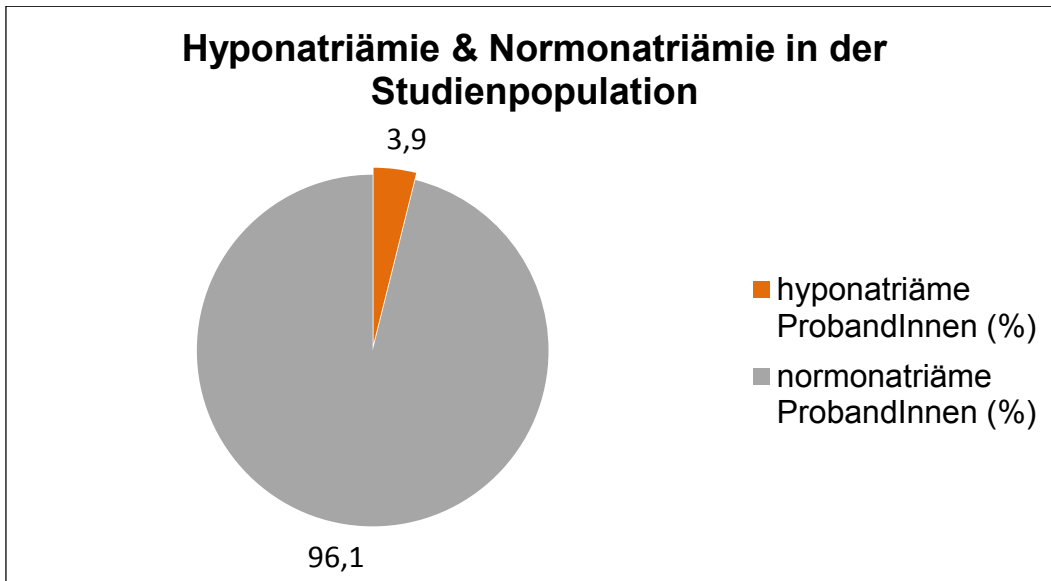


Abbildung 7 - Anteil an hyponatriämen und normonatriämen ProbandInnen an der gesamten Studienpopulation in Prozent (%)

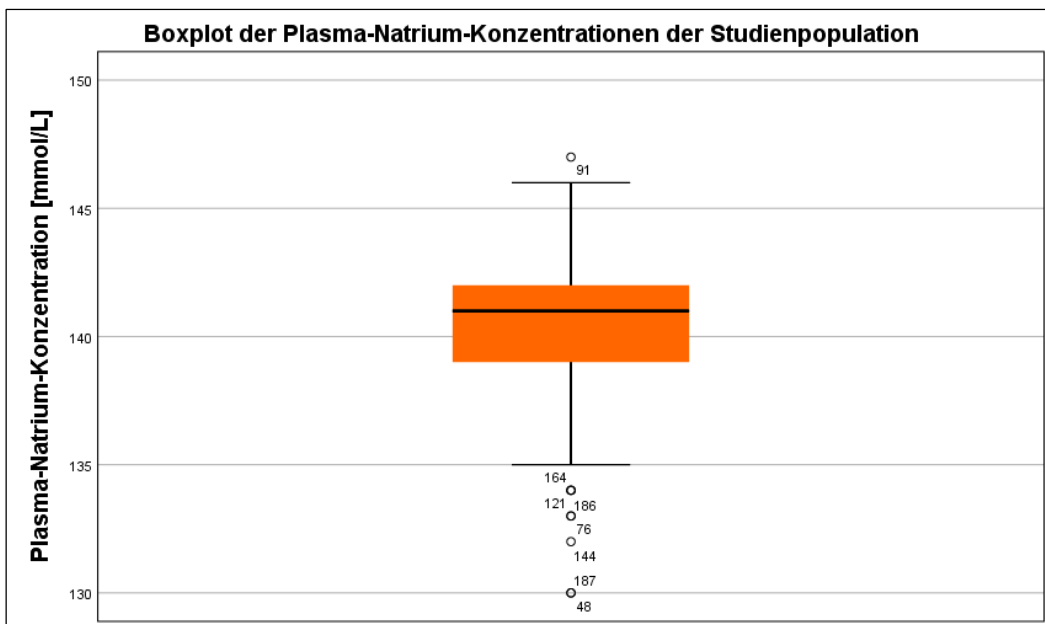


Abbildung 8 - Verteilung der gemessenen Plasma-Natrium-Konzentrationen der Studienpopulation in mmol/L

Die für die Diagnose einer Osteoporose nötige Diagnostik wurde mittels DXA-Messung (Knochendichtemessung) erbracht. Bei 199 von insgesamt 205 ProbandInnen ergab die Messung ein verwertbares Ergebnis. Das bedeutet, dass im Gegenzug die Osteodensitometrie-Messungen der verbleibenden 6 ProbandInnen entweder nicht durchgeführt werden konnten, oder nicht verwertbar waren. In der DXA-Messung wurde bei 31 ProbandInnen eine Osteoporose (T-Score < -2,5) an mindestens einem der Messorte nachgewiesen. Das entspricht

einem prozentuellen Anteil von 15,1% Osteoporose-Erkrankten an der gesamten Studienpopulation. Bei den restlichen 173 StudienteilnehmerInnen konnte in der Knochendichtemessung keine Osteoporose ($T\text{-Score} \geq -2,5$) einem der Messpunkte nachgewiesen werden. Das entspricht einem Anteil von 84,9% ProbandInnen ohne Osteoporose an der gesamten Studienpopulation. Bei der Auswertung war der durchschnittliche T-Score 0,63 mit einer Standardabweichung (SD) von $\pm 1,36$. Im Rahmen der DXA-Messungen war der kleinste gemessene T-Wert -4,4. Der höchste aufgezeichnete DXA-Wert betrug -4,4, was einer eindeutigen und schweren Osteoporose entspricht.

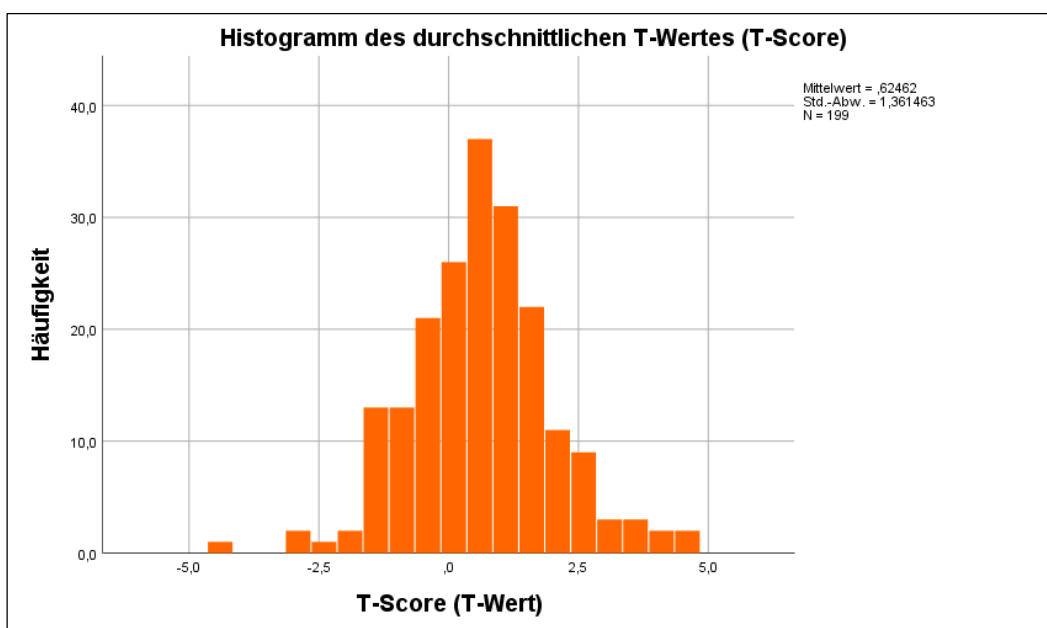


Abbildung 9 - Histogramm (Häufigkeitsverteilung) der durchschnittlichen T-Scores der einzelnen Messpunkte der ProbandInnen

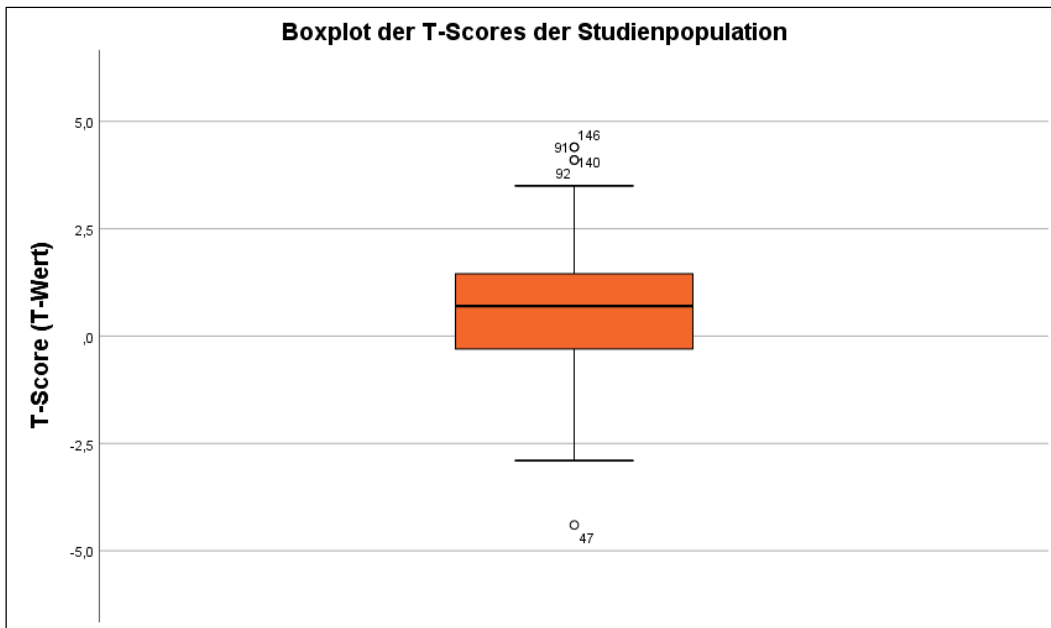


Abbildung 10 - Verteilung der T-Scores (T-Werte) der Studienpopulation

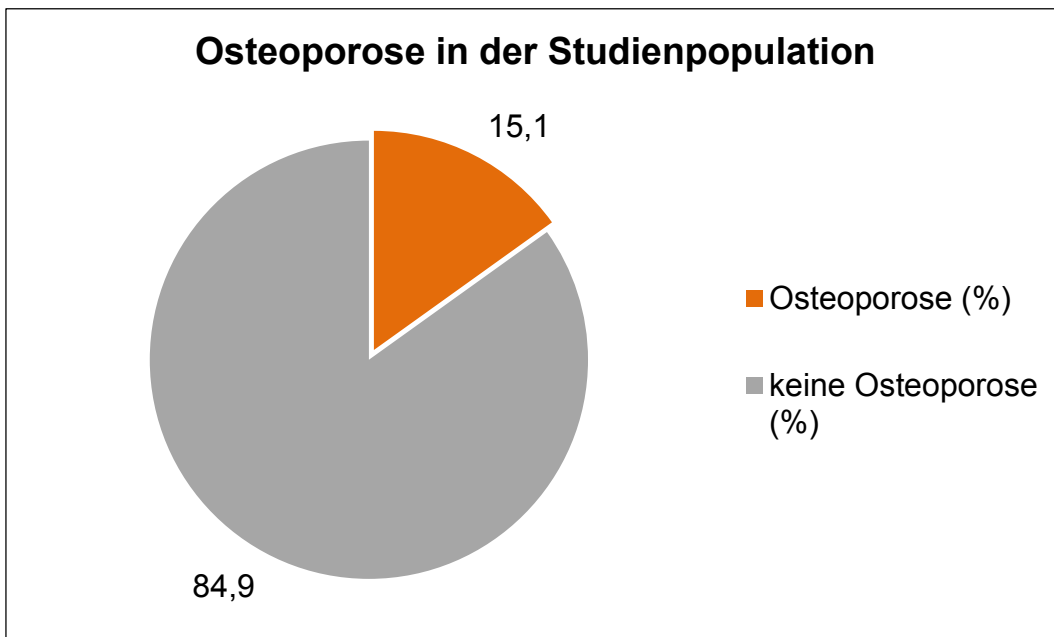


Abbildung 11 - Anteil von ProbandInnen mit oder ohne Osteoporose an der Studienpopulation in %

Im Rahmen der Studie konnte bei 203 der insgesamt 205 StudienteilnehmerInnen eine radiologische Untersuchung der Lendenwirbelsäule mit einem auswertbaren Ergebnis durchgeführt werden. Die Röntgen-Untersuchung konnte somit bei 2 PatientInnen nicht verwertet werden, oder war gänzlich nicht durchführbar. Bei 167 ProbandInnen waren im Röntgen der Lendenwirbelsäule keine Frakturen feststellbar. 82,4% der Studienpopulation wiesen in der radiologischen Untersuchung der Lendenwirbelsäule keine Frakturen auf. Insgesamt 36 ProbandInnen zeigten im Röntgen der Lendenwirbelsäule eine oder mehrere Frakturen. Der Anteil an PatientInnen mit Frakturen entspricht 17,6% an der Gesamtzahl der 203 durchgeführten Röntgen-Untersuchungen.

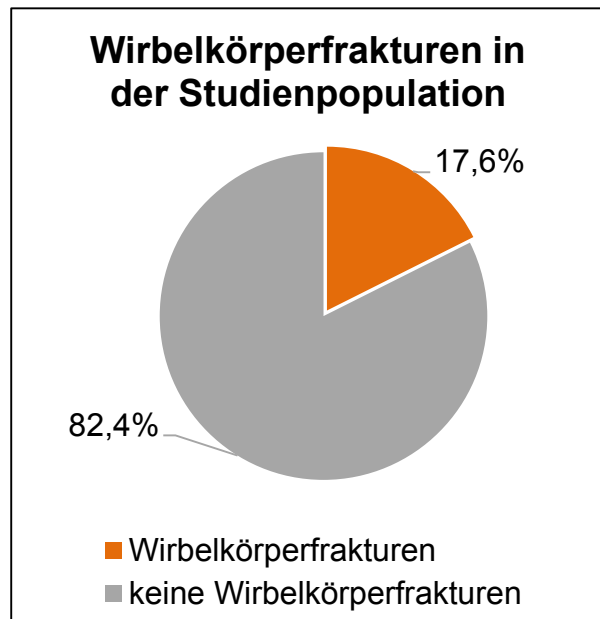


Abbildung 12 - Anteil der ProbandInnen mit oder ohne Wirbelkörperfrakturen an der Studienpopulation in Prozent (%)

Im Rahmen der Analyse der Ergebnisse wurde bei 31 StudienteilnehmerInnen (15,1%) anhand mindestens einer auffälligen Knochendichtemessung eine Osteoporose diagnostiziert. Bei 17,6% der ProbandInnen wurden mittels Röntgenaufnahmen Wirbelkörperfrakturen gefunden. Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Plasma-Natrium-Konzentration bei ProbandInnen mit Wirbelkörperfrakturen und ohne Wirbelkörperfrakturen (Median (IQR), 140,5 (138-142) mmol/L im Vergleich zu 141 (139-142) mmol/L; $P = 0,558$). Außerdem war die Plasma-Natrium-Konzentration nicht assoziiert mit dem Vorhandensein einer Osteoporose (Osteoporose im Vergleich zu keine-Osteoporose: 141 (139-143) mmol/L verglichen mit 140 (139-142) mmol/L; $P = 0,396$). Eine Hyponatriämie war somit nicht mit dem Vorhandensein von Wirbelkörperfrakturen oder einer Osteoporose assoziiert ($P=0,350$). Es gab keine signifikante

Querschnittsassoziation zwischen der Plasma-Natrium-Konzentration und Wirbelkörperfrakturen oder einer Osteoporose bei PatientInnen mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz. Ob die Hyponatriämie langfristig das Risiko für eine Osteoporose-Erkrankung verstärkt, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

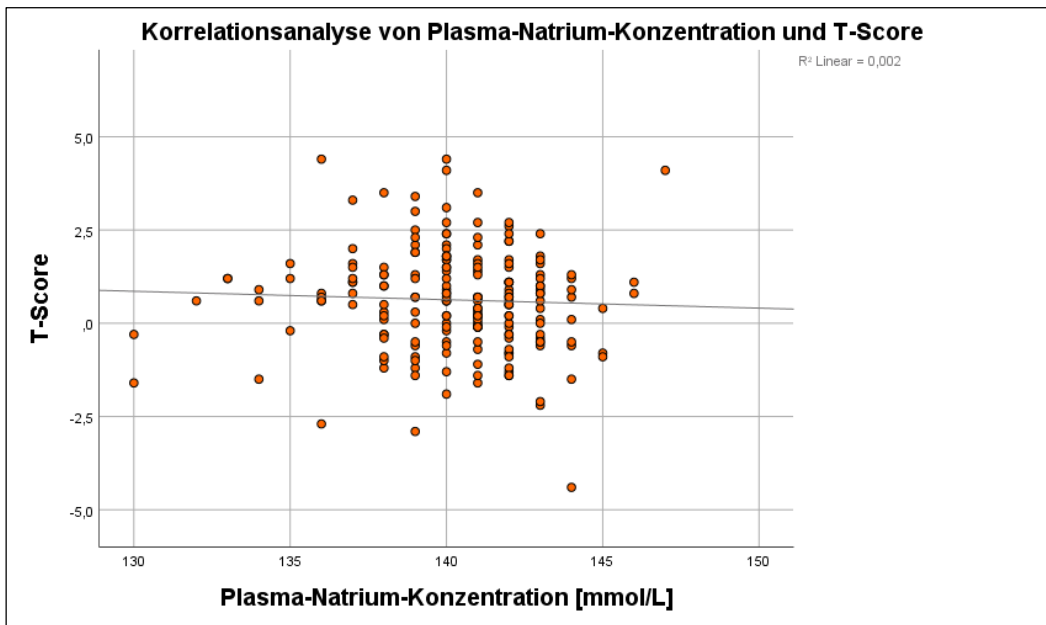


Abbildung 14 - Korrelationsanalyse von Plasma-Natrium-Konzentration und T-Score

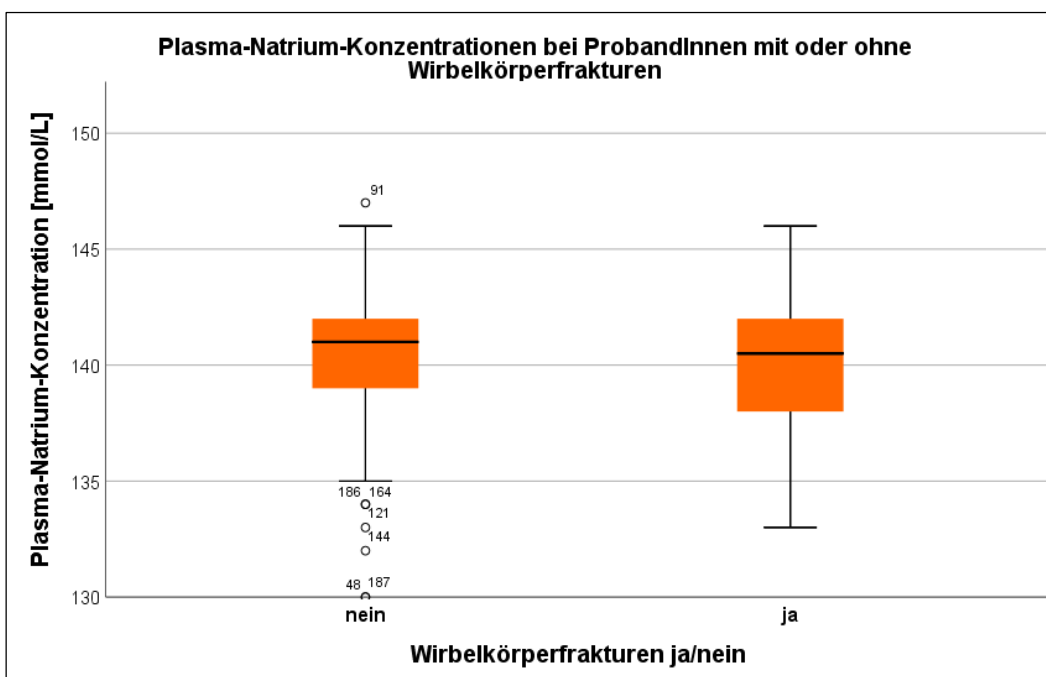


Abbildung 15 - Vergleich der Plasma-Natrium-Konzentrationen von ProbandInnen mit oder ohne Wirbelkörperfrakturen

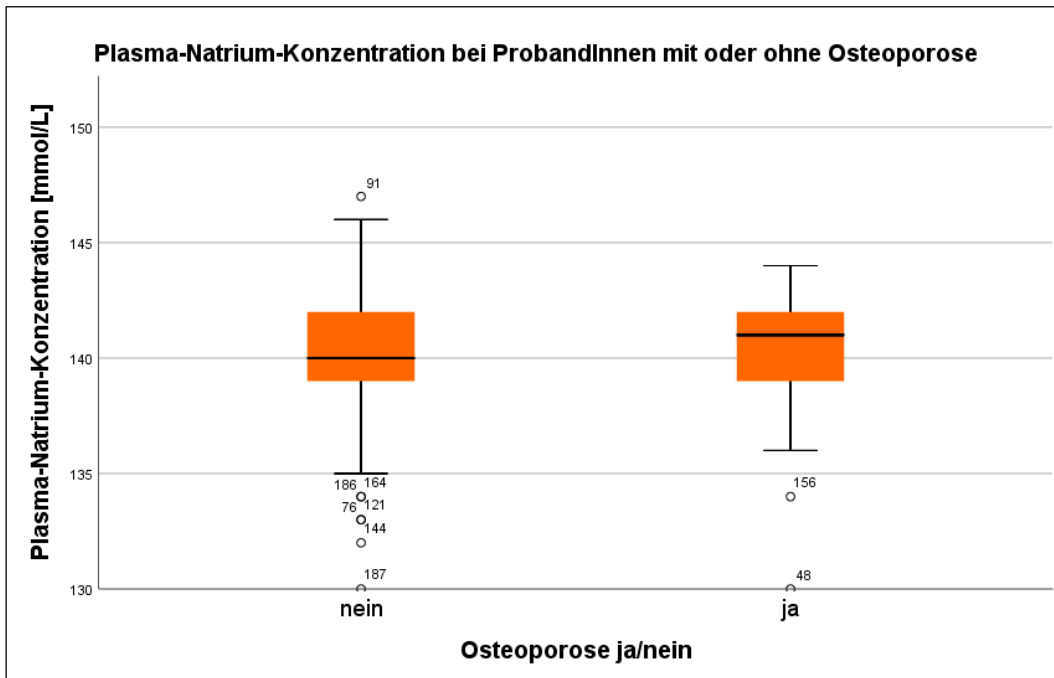


Abbildung 16 - Vergleich der Plasma-Natrium-Konzentrationen von ProbandInnen mit oder ohne Osteoporose

5 Diskussion

Seit geraumer Zeit wird ein Zusammenhang zwischen dem Entstehen einer Osteoporose infolge einer chronischen Herzinsuffizienz (CHI) vermutet, jedoch waren bisher die dafür verantwortlichen Pathomechanismen unklar (Gankam Kengne *et al.*, 2008; Hoorn *et al.*, 2011; Kinsella *et al.*, 2010; Renneboog *et al.*, 2006; Verbalis *et al.*, 2010). Die in dieser Arbeit untersuchte Hypothese vermutet die bei CHI-PatientInnen oft vorkommende Hyponatriämie als entscheidenden Faktor in der Genese einer Osteoporose.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt, die einige aussagekräftige Arbeiten zutage förderte, welche ähnliche Hypothesen formuliert und analysiert haben. Grundsätzlich waren 3 verschiedene, aber miteinander vergesellschaftete Hypothesen vertreten: Die Studien von Renneboog *et al.* (2006) und Gankam Kengne *et al.* (2008) fanden einen Zusammenhang zwischen einer milden Hyponatriämie und einem erhöhtem Sturzrisiko. Hoorn *et al.* (2011), sowie Kinsella *et al.* (2010) fanden heraus, dass eine Assoziation zwischen einer Hyponatriämie und dem Auftreten von Frakturen besteht. Zum Zeitpunkt der Literaturrecherche für die vorliegende Arbeit war die Studie von Verbalis *et al.* (2010) die einzige Arbeit mit beinahe identer Hypothese. Der Umstand, dass nur sehr wenige Arbeiten eine vergleichbare Hypothese untersucht haben zeigt, wie wichtig weitere Forschungsarbeit auf diesem Gebiet in der Zukunft ist. (Renneboog *et al.*, 2006; Gankam Kengne *et al.*, 2008; Hoorn *et al.*, 2011; Kinsella *et al.*, 2010; Verbalis *et al.*, 2010)

Die Absicht dieser Arbeit war es, einen Zusammenhang zwischen der bei CHI-PatientInnen häufig auftretenden Hyponatriämie und dem neuen Auftreten einer Osteoporose herzustellen (Rammer M, Heibl C, Eber B, 2008; Oren, 2005; Gheorghide *et al.*, 2007; Oren, 2005).

Vergleich der Studienpopulationen:

Im Vergleich der Studienpopulationen der zitierten Arbeiten mit ähnlicher Hypothese zeigte sich, dass diese in der Größe zwischen 366 und 5208 StudienteilnehmerInnen variieren (Hoorn *et al.*, 2011; Gankam Kengne *et al.*, 2008; Renneboog *et al.*, 2006). Diese Diplomarbeit hingegen ist mit einer Populationsgröße von 205 StudienteilnehmerInnen weit kleiner. Das

Durchschnittsalter der jeweiligen StudienteilnehmerInnen betrug bei den angeführten Arbeiten zwischen 70,27 Jahren und 81 Lebensjahren (Renneboog *et al.*, 2006; Gankam Kengne *et al.*, 2008; Hoorn *et al.*, 2011). Im Vergleich dazu wurden bei der vorliegenden Diplomarbeit verhältnismäßig junge PatientInnen, mit einem Durchschnittsalter von lediglich 64,9 Lebensjahren, in die Studie eingeschlossen. In der Geschlechterverteilung der angeführten Studien rangierte der Anteil von Frauen zwischen 57 und 74%, wohingegen sich der Anteil der männlichen Probanden an den Studienpopulation zwischen 26 und 43 % bewegte (Renneboog *et al.*, 2006; Gankam Kengne *et al.*, 2008; Hoorn *et al.*, 2011). Gegensätzlich zu den angeführten Geschlechterverteilungen war der Anteil der Männer in dieser Diplomarbeit mit 78% weit höher als in den zitierten Arbeiten. Hinsichtlich der Unterschiede dieser Arbeit zu der erwähnten Literatur in der Studienpopulationsgröße, im Durchschnittsalter und der Geschlechterverteilung, muss hinterfragt werden inwiefern die Ergebnisse dieser Studien vergleichbar sind.

Vergleich hinsichtlich des Studiendesigns:

Als Studiendesign wurde bei der vorliegenden Diplomarbeit eine prospektive, single-center, epidemiologische Kohorten Studie gewählt. Im Vergleich zu anderen Studien mit vergleichbaren Hypothesen (Gankam Kengne *et al.*, 2008; Hoorn *et al.*, 2011; Kinsella *et al.*, 2010; Renneboog *et al.*, 2006) wurde die Studienpopulation dieser Diplomarbeit nicht in eine Gruppe und eine Kontrollgruppe eingeteilt. Stattdessen wurden die ProbandInnen dieser Diplomarbeit aufgrund der stabilen CHI (Haupteinschlusskriterium) und ohne Gruppeneinteilung in die Studie eingeschlossen. Die Einteilung in 2 Gruppen wäre rückblickend aufschlussreich, jedoch nicht umsetzbar gewesen, da eine Hyponatriämie nicht als Einschlusskriterium verwendet wurde. Da diese Arbeit dankenswerter Weise Daten der RoC-HF-Herzinsuffizienz-Studie (RoC-HF-Studie; Role of Comorbidities in Chronic Heart Failure) verwenden durfte, konnten die Einschlusskriterien und das Studiendesign nicht in optimaler Weise zu der aufgestellten Hypothese gewählt werden. Außerdem war zum Zeitpunkt des Einschlusses der ProbandInnen stets unklar, ob diese laborchemisch eine Hyponatriämie aufweisen würden, was den wichtigsten Wert zur Analyse dieser Hypothese darstellt.

Ein gutes Studiendesign wurde beispielsweise in der Arbeit von Verbalis *et al.* (2010) gewählt: In deren Arbeit wurden die Auswirkungen des Natriummangels auf die Knochenstruktur am Tiermodell (Ratten) in einer Versuchsanordnung untersucht, bei der die Versuchstiere in eine hyponatriäme Gruppe und eine normonatriäme Gruppe eingeteilt wurden (Verbalis *et al.*, 2010). Verbalis *et al.* (2010) konnten dabei durch Herstellung einer hyponatriämen Stoffwechsellage am Tiermodell (Ratten) direkte Schlüsse bezüglich der Auswirkungen einer Hyponatriämie auf die Knochenstruktur der Tiere ziehen. Natürlich wäre dieses Studiendesign aus ethischen Gründen bei einer humanen Studienpopulation nicht durchführbar, da die PatientInnen in der CHI-Therapie gerade vor einer hyponatriämen Stoffwechsellage geschützt werden.

Hyponatriämie bei CHI-PatientInnen:

Seit geraumer Zeit ist bekannt und durch etliche Studien bewiesen, dass es im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz (CHI) bei den betroffenen PatientInnen Störungen des Elektrolythaushaltes und damit auch oftmals zu einer Hyponatriämie kommt (Fried and Palevsky, 1997; Gheorghiade *et al.*, 2007; Gheorghiade *et al.*, 2004; Klein *et al.*, 2005; Oren, 2005; Rammer M, Heibl C, Eber B, 2008). In der Literatur schwanken die prozentuellen Anteile von hyponatriämen PatientInnen an den CHI-PatientInnen zwischen 5% und 30% (Fried and Palevsky, 1997; Gheorghiade *et al.*, 2007; Gheorghiade *et al.*, 2004; Klein *et al.*, 2005). Dem entgegen steht jedoch in der vorliegenden Diplomarbeit ein Anteil von nur 3,9% hyponatriämen ProbandInnen an der gesamten Studienpopulation und es stellt sich die Frage, wie dieser niedrige Wert zu erklären ist.

Das Haupteinschlusskriterium dieser Studie war die stabile CHI, was bedeutet, dass das Vorliegen einer Hyponatriämie bei der Rekrutierung der PatientInnen keine Rolle spielte. Dieser Umstand erscheint als plausibelster Grund für den vergleichsweise geringen Anteil von hyponatriämen PatientInnen.

In den verglichenen Arbeiten war nicht nur der Anteil an hyponatriämen PatientInnen höher, sondern auch die durchschnittliche Plasma-Natrium-Konzentration der betroffenen PatientInnen war geringer als in dieser Diplomarbeit (Renneboog *et al.*, 2006; Verbalis *et al.*, 2010). So wurde bei Verbalis *et al.* (2010) die Hypothese bestätigt, dass eine Osteoporose aus einer Hyponatriämie entstehen kann. Jedoch lag die durchschnittliche Plasma-Natrium-Konzentration

der hyponatriämischen Ratten bei lediglich 110 ± 2 mmol/L (Verbalis *et al.*, 2010). Diese sehr niedrige Plasma-Natrium-Konzentration kam zustande, weil die Ratten in der Arbeit von Verbalis *et al.* (2010) im Rahmen des Versuches absichtlich in eine hyponatriämische Stoffwechsellage versetzt wurden. Auch in der Arbeit von Renneboog *et al.* (2006) war die durchschnittliche Plasma-Natrium-Konzentration mit einem Wert von 126 mmol/L wahrscheinlich nur deswegen so gering, weil die PatientInnen aus dem Pool der Notaufnahme auch aufgrund der Hyponatriämie in die Studie eingeschlossen wurden. Angesichts dieser Diskrepanz der Ausgangswerte, können die Endergebnisse der beiden Arbeiten nur bedingt miteinander verglichen werden.

Bei einem im Vergleich zu anderen Studien sehr niedrigen Anteil hyponatriämischer PatientInnen an der Studienpopulation, ist es jedoch für die Betroffenen erfreulich, dass eine Hyponatriämie bei den PatientInnen der Diplomarbeit scheinbar durch eine adäquate Diuretika-Therapie und regelmäßige Laborkontrollen entweder vermieden werden konnte, oder bei Auftreten dieser nur von moderater Ausprägung war. Trotz des vergleichsweise niedrigen Anteils von hyponatriämischen PatientInnen an der Studienpopulation ist hervorzuheben, dass diese Arbeit die erste dieser Art ist, bei der die Hypothese einer Osteoporose, ausgelöst durch eine Hyponatriämie bei CHI-PatientInnen, untersucht wurde.

Ein weiterer Grund für die abweichenden Ergebnisse bezüglich Plasma-Natrium-Konzentration und Anteil der hyponatriämischen PatientInnen könnte im Durchschnittsalter der Studienpopulation (64,9 Jahre) liegen. Dieser Umstand ist wichtig, da das Durchschnittsalter bedeutend geringer als in der vorhandenen Literatur ist (Renneboog *et al.*, 2006; Gankam Kengne *et al.*, 2008; Hoorn *et al.*, 2011).

Osteoporose infolge einer Hyponatriämie bei CHI-PatientInnen:

Die Hypothese dieser Diplomarbeit ist, dass bei CHI-PatientInnen aufgrund der oftmals begleitenden Hyponatriämie eine Osteoporose entstehen kann. Als Pathophysiologie wird vermutet, dass der menschliche Körper infolge des niedrigen Plasma-Natrium-Spiegels im Blut versucht, die Natriumspeicher des Körpers zu mobilisieren, um dadurch die Hyponatriämie auszugleichen. Da ein gewichtiger Teil des Körpernatriums im Knochen gespeichert wird, geht man davon aus, dass die Mobilisation des Knochen-Natriums zu einem

Stabilitätsverlust und verminderter Knochendichte führt. (Bergstrom, 1955; Bergstrom and Wallace, 1954)

Die Hypothese, dass alleinig die Hyponatriämie eine Osteoporose auslösen kann, konnte von Verbalis *et al.* (2010) im Tiermodell und von Barsony *et al.* (2011) in der Zellkultur erfolgreich reproduziert werden. Der Anteil der PatientInnen an der Studienpopulation, bei denen eine Osteoporose im Rahmen der Untersuchungen für die Diplomarbeit diagnostiziert wurde beträgt 15,1%. Man kann versuchen diesen Wert mit der Prävalenz der Osteoporose für Menschen der Normalbevölkerung und vergleichbarem Alter zum Durchschnittsalter der StudienteilnehmerInnen (64,9 Jahre) zu vergleichen: Die Prävalenz der Osteoporose bei Männern im Alter zwischen 50 bis 60 Jahren liegt bei 2,4%, wobei sie ab dem Alter von 70 Jahren auf 17% ansteigt (Dachverband Osteologie, 2017; Scheidt-Nave *et al.*, 1997). Frauen haben postmenopausal zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr bereits eine wesentlich höhere Prävalenz (15%), die dann ab dem 70. Lebensjahr nochmals stark auf 45% ansteigt (Dachverband Osteologie, 2017; Scheidt-Nave *et al.*, 1997). Vergleicht man diese Daten mit den Ergebnissen dieser Diplomarbeit und dem Hintergrund, dass 78% der Studienpopulation Männer sind, muss man schlussfolgern, dass aufgrund der asymmetrischen Geschlechterverteilung ein direkter Vergleich von Studienpopulation und Normalbevölkerung nur mit Vorbehalten möglich ist. Das Gesamtrisiko der Studienpopulation an Osteoporose zu erkranken ist wahrscheinlich deswegen niedrig, weil aufgrund des relativ geringen Anteils von Frauen (22%) an der Studienpopulation der hormonelle Einfluss auf die Osteoporose-Entstehung nur die Frauen und nicht die männlichen Studienteilnehmer betrifft. Somit ist beim Vergleich der Studienpopulation mit der Normalbevölkerung aufgrund der asymmetrischen Geschlechterverteilung der StudienteilnehmerInnen und der Unterschiede im Durchschnittsalter keine eindeutige Schlussfolgerung möglich.

Eine Limitation dieser Diplomarbeit und Ihres Studiendesign ist, dass der Anteil der hyponatriämischen PatientInnen an der gesamten Studienpopulation zu gering ist um eine signifikante Beurteilung der Hypothese zu ermöglichen. Eine rein aus hyponatriämischen CHI-PatientInnen bestehende Studienpopulation hätte bei auffällig häufigem Auftreten einer Osteoporose zumindest richtungsweisend für weitere Studien zu dieser Hypothese sein können. Da die Daten der RoC-HF-Studie (Role

of Comorbidities in Chronic Heart Failure) verwendet wurden, konnte die Hyponatriämie als Einschlusskriterium der Studienpopulation nicht frei gewählt werden, wodurch der Anteil der hyponatriämischen PatientInnen an der Studienpopulation klein blieb.

Hyponatriämie als Ursache von Stürzen und Frakturen:

Im Rahmen der Literaturrecherche waren sowohl Studien, die einen Zusammenhang zwischen einer Hyponatriämie und Stürzen (Renneboog *et al.*, 2006; Gankam Kengne *et al.*, 2008), als auch Arbeiten, die eine Assoziation zwischen einem Natriummangel und Frakturen untersuchten (Gankam Kengne *et al.*, 2008; Hoorn *et al.*, 2011), verfügbar. Diese Diplomarbeit konzentriert sich auf eine potentielle Verbindung zwischen einer abnorm niedrigen Plasma-Natrium-Konzentration und einer daraus entstehenden Osteoporose.

Einige angeführte Studien vermuten, dass (Hoorn *et al.*, 2011; Renneboog *et al.*, 2006) die erhöhte Sturzwahrscheinlichkeit in Ihren Studienpopulation durch die Symptome der Hyponatriämie zustande kämen. In Kontrast dazu ist zu vermuten, dass die aufgetretenen Stürze mit eventueller Frakturfolge in der Studienpopulation dieser Diplomarbeit wahrscheinlich nicht aufgrund der Hyponatriämie-Symptome auftraten, weil die nachgewiesenen Hyponatriämie-Fälle in dieser Arbeit vergleichsweise schwerwiegend waren. Die Studien, die einen Zusammenhang zwischen Hyponatriämie und erhöhter Sturzwahrscheinlichkeit fanden, hatten in ihrer Studienpopulation wesentlich schwerwiegendere Fälle der Hyponatriämie und dadurch wahrscheinlich auch eine erhöhte Sturzhäufigkeit. Dem entgegen steht jedoch die Arbeit von Renneboog *et al.* (2006): In deren Studie zeigte sich, dass Stürze infolge einer Hyponatriämie häufiger passierten, dieses Phänomen aber unabhängig von dem Ausmaß der Hyponatriämie und somit auch im Rahmen einer milden Hyponatriämie auftrat (Renneboog *et al.*, 2006, p. 7). Diese Theorie konnte jedoch im Rahmen dieser Diplomarbeit nicht untersucht werden, da die Ursachen der Stürze, vor allem in der Vergangenheit für die PatientInnen oft nicht feststellbar, geschweige denn in einem Fragebogen erfassbar gewesen wären und auch deswegen in dieser Diplomarbeit nicht bedacht wurden.

In dieser Diplomarbeit ging man davon aus, dass bei einer erniedrigten Plasma-Natrium-Konzentration durch Mobilisierung von Natrium aus dem Knochen ein Stabilitätsverlust erfolgt, der das Auftreten von Frakturen begünstigt. Zusätzlich zeigt die Hyponatriämie aufgrund ihrer Symptomatik zu einem erhöhten Sturzrisiko und so wird vermutet, dass schon bei kleinen Traumata Frakturen wahrscheinlich werden (Hoorn *et al.*, 2011; Herold, 2016, p. 780). In dieser Diplomarbeit wurden die ProbandInnen zwar radiologisch hinsichtlich Frakturen untersucht, jedoch wurden das Auftreten von Stürzen und die Sturzhäufigkeit nicht erhoben. In der Arbeit von Gankam Kengne *et al.* (2008) wurde ein Zusammenhang zwischen der Hyponatriämie und dem Auftreten von Frakturen gefunden, wobei der Anteil von hyponatriämischen PatientInnen mit Frakturen 13,06% betrug. Im Vergleich dazu betrug in dieser Diplomarbeit der Anteil von ProbandInnen mit Frakturen an der Studienpopulation 17,6%, was insgesamt zwar hoch erscheint, jedoch bei der geringen Anzahl von hyponatriämischen PatientInnen in der Studienpopulation eine eher geringe Aussagekraft besitzt.

Diese Arbeit reiht sich mit ihrer Hypothese in einen Zirkel von wenigen Publikationen (Ayus *et al.*, 2017; Barsony *et al.*, 2011; Gankam Kengne *et al.*, 2008; Hoorn *et al.*, 2011; Kinsella *et al.*, 2010; Renneboog *et al.*, 2006; Verbalis *et al.*, 2010) ein und dient zur Untersuchung der Hyponatriämie-induzierten Osteoporose mit Frakturen. Außerdem ist diese Diplomarbeit die einzige Arbeit, die diesen Zusammenhang bei einer PatientInnen-Gruppe mit stabiler-chronischer Herzinsuffizienz untersucht. Obwohl einige der zitierten Studien die Hypothese der Diplomarbeit in Teilen bestätigen, hat die vorliegende Arbeit keinen eindeutigen Zusammenhang dieser Erkrankungen belegen können und die Hypothese konnte nicht verifiziert werden. Aufgrund einiger Limitationen dieser und auch der zitierten Arbeiten, wird in Zukunft noch weitere Forschungsarbeit nötig sein, um die Pathophysiologie der Osteoporose, die durch eine zugrunde liegende Hyponatriämie induziert wird, abschließend zu klären.

6 References

- Ambrosy, A.P., Fonarow, G.C., Butler, J., Chioncel, O., Greene, S.J., Vaduganathan, M., Nodari, S., Lam, C.S.P., Sato, N., Shah, A.N. and Gheorghiade, M. (2014), "The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure. Lessons learned from hospitalized heart failure registries", *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 63 No. 12, pp. 1123–1133.
- Ayus, J.C., Bellido, T. and Negri, A.L. (2017), "Hyponatremia and fractures. Should hyponatremia be further studied as a potential biochemical risk factor to be included in FRAX algorithms?", *Osteoporosis international a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, Vol. 28 No. 5, pp. 1543–1548.
- Barsony, J., Sugimura, Y. and Verbalis, J.G. (2011), "Osteoclast response to low extracellular sodium and the mechanism of hyponatremia-induced bone loss", *The Journal of biological chemistry*, Vol. 286 No. 12, pp. 10864–10875.
- Beckett, N.S., Peters, R., Fletcher, A.E., Staessen, J.A., Liu, L., Dumitrascu, D., Stoyanovsky, V., Antikainen, R.L., Nikitin, Y. and Anderson, C. (2008), "Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older", *New England Journal of Medicine*, Vol. 358 No. 18, pp. 1887–1898.
- Benedict, C.R., Johnstone, D.E., Weiner, D.H., Bourassa, M.G., Bittner, V., Kay, R., Kirlin, P., Greenberg, B., Kohn, R.M., Nicklas, J.M., McIntyre, K., Quinones, M.A. and Yusuf, S. (1994), "Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction. A report from the registry of studies of left ventricular dysfunction", *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 23 No. 6, pp. 1410–1420.
- Bergstrom, W.H. (1955), "THE PARTICIPATION OF BONE IN TOTAL BODY SODIUM METABOLISM IN THE RAT. From the Department of Pediatrics, New York State University College of Medicine, Syracuse, N. Y.", *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 1955 No. 34, pp. 997–1004.
- Bergstrom, W.H. and Wallace, W.M. (1954), "Bone as a sodium and potassium reservoir. From the Department of Pediatrics, Harvard Medical School, and the Children's Medical Center, Boston, Mass.", *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 1954 No. 33, pp. 867–873.

- Bleumink, G.S., Knetsch, A.M., Sturkenboom, M.C., Straus, S.M., Hofman, A., Deckers, J.W., Witteman, J.C.M. and Stricker, B.H.C. (2004), “Quantifying the heart failure epidemic. Prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: the Rotterdam Study”, *European heart journal*, Vol. 25 No. 18, pp. 1614–1619.
- Borgens, R.B. (1984), “Endogenous ionic currents traverse intact and damaged bone”, *Science (New York, N.Y.)*, Vol. 225 No. 4661, pp. 478–482.
- Briançon, D., Gaudemar, J.-B. de and Forestier, R. (2004), “Management of osteoporosis in women with peripheral osteoporotic fractures after 50 years of age. A study of practices”, *Joint Bone Spine*, Vol. 71 No. 2, pp. 128–130.
- Cauley, J.A., Thompson, D.E., Ensrud, K.C., Scott, J.C. and Black, D. (2000), “Risk of mortality following clinical fractures”, *Osteoporosis international a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, Vol. 11 No. 7, pp. 556–561.
- Chan, H.L., Lau, E.M.C., Woo, J., Lin, F., Sham, A. and Leung, P.C. (1996), “Dietary calcium intake, physical activity and the risk of vertebral fracture in Chinese”, *Osteoporosis International*, Vol. 6 No. 3, pp. 228–232.
- Cohn, J.N., Ferrari, R. and Sharpe, N. (2000), “Cardiac remodeling—concepts and clinical implications. A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling”, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 35 No. 3, pp. 569–582.
- Compston, J., Bowring, C., Cooper, A., Cooper, C., Davies, C., Francis, R., Kanis, J.A., Marsh, D., McCloskey, E.V., Reid, D.M. and Selby, P. (2013), “Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013”, *Maturitas*, Vol. 75 No. 4, pp. 392–396.
- Dachverband Osteologie (2017), *Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE 2017: bei postmenopausalen Frauen und bei Männern*, Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.
- Daniels, L.B., Clopton, P., Bhalla, V., Krishnaswamy, P., Nowak, R.M., McCord, J., Hollander, J.E., Duc, P., Omland, T. and Storrow, A.B. (2006), “How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute

- heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study”, *American heart journal*, Vol. 151 No. 5, pp. 999–1005.
- Davie, A.P., Francis, C.M., Caruana, L., Sutherland, G.R. and McMurray, J.J. (1997), “Assessing diagnosis in heart failure. Which features are any use?”, *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, Vol. 90 No. 5, pp. 335–339.
- Decaux, G. (2006), “Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic?”, *The American journal of medicine*, Vol. 119 No. 7 Suppl 1, S79-82.
- Diwan, A., Tran, T., Misra, A. and Mann, D.L. (2003), “Inflammatory Mediators and the Failing Heart: A Translational Approach”, *Current Molecular Medicine*, Vol. 2003 No. 3, pp. 161–182.
- DocCheck Medical Services GmbH, “Ejektionsfraktion - DocCheck Flexikon”, available at: <https://flexikon-mobile.doccheck.com/de/Ejektionsfraktion> (accessed 7 March 2019).
- DocCheck Medical Services GmbH, “Herzinsuffizienz - DocCheck Flexikon”, available at: <https://flexikon-mobile.doccheck.com/de/Herzinsuffizienz> (accessed 26 January 2019).
- DocCheck Medical Services GmbH, “Hyponatriämie - DocCheck Flexikon”, available at: <https://flexikon-mobile.doccheck.com/de/Hyponatri%C3%A4mie> (accessed 29 January 2019).
- DocCheck Medical Services GmbH, “Hyponatriämie - DocCheck Flexikon”, available at: <https://flexikon-mobile.doccheck.com/de/Hyponatri%C3%A4mie> (accessed 21 October 2019).
- DocCheck Medical Services GmbH, “Osteoporose - DocCheck Flexikon”, available at: <https://flexikon-mobile.doccheck.com/de/Osteoporose> (accessed 9 February 2019).
- DocCheck Medical Services GmbH, “Wasser-Elektrolyt-Haushalt - DocCheck Flexikon”, available at: <https://flexikon-mobile.doccheck.com/de/Wasser-Elektrolyt-Haushalt> (accessed 29 January 2019).
- Feldman, A.M., Combes, A., Wagner, D., Kadakomi, T., Kubota, T., You Li, Y. and McTiernan, C. (2000), “The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure”, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 35 No. 3, pp. 537–544.

- Fenske, W. and Allolio, B. (2010), "The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Diagnostic and therapeutic advances", *Hormone and Metabolic Research*, Vol. 42 No. 10, pp. 691–702.
- Feskanich, D. (2002), "Walking and Leisure-Time Activity and Risk of Hip Fracture in Postmenopausal Women", *Jama*, Vol. 288 No. 18, p. 2300.
- Fonseca, C. (2006), "Diagnosis of heart failure in primary care", *Heart failure reviews*, Vol. 11 No. 2, pp. 95–107.
- Fried, L.F. and Palevsky, P.M. (1997), "Hyponatremia and hypernatremia", *Medical Clinics of North America*, Vol. 81 No. 3, pp. 585–609.
- Gankam Kengne, F., Andres, C., Sattar, L., Melot, C. and Decaux, G. (2008), "Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly", *QJM monthly journal of the Association of Physicians*, Vol. 101 No. 7, pp. 583–588.
- Gerdhem, P., Ivaska, K.K., Isaksson, A., Pettersson, K., Väänänen, H.K., Obrant, K.J. and Akesson, K. (2007), "Associations between homocysteine, bone turnover, BMD, mortality, and fracture risk in elderly women", *Journal of bone and mineral research the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, Vol. 22 No. 1, pp. 127–134.
- Gheorghiade, M., Abraham, W.T., Albert, N.M., Gattis Stough, W., Greenberg, B.H., O'connor, C.M., She, L., Yancy, C.W., Young, J. and Fonarow, G.C. (2007), "Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure. An analysis from the OPTIMIZE-HF registry", *European heart journal*, Vol. 28 No. 8, pp. 980–988.
- Gheorghiade, M., Gattis, W.A. and O'Connor, C.M. (2004), "Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure. A randomized controlled trial", *ACC Current Journal Review*, Vol. 13 No. 6, p. 35.
- Gheorghiade, M., Shah, A.N., Vaduganathan, M., Butler, J., Bonow, R.O., Rosano, G.M.C., Taylor, S., Kupfer, S., Misselwitz, F., Sharma, A. and Fonarow, G.C. (2013), "Recognizing Hospitalized Heart Failure as an Entity and Developing New Therapies to Improve Outcomes. Academics', Clinicians', Industry's, Regulators', and Payers' Perspectives", *Heart Failure Clinics*, Vol. 9 No. 3, pp. 285–290.
- Giuli, F. de, Khaw, K.-T., Cowie, M.R., Sutton, G.C., Ferrari, R. and Poole-Wilson, P.A. (2005), "Incidence and outcome of persons with a clinical diagnosis of

- heart failure in a general practice population of 696,884 in the United Kingdom”, *European journal of heart failure*, Vol. 7 No. 3, pp. 295–302.
- Hawkins, N.M., Petrie, M.C., Jhund, P.S., Chalmers, G.W., Dunn, F.G. and McMurray, J.J.V. (2009), “Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. Diagnostic pitfalls and epidemiology”, *European journal of heart failure*, Vol. 11 No. 2, pp. 130–139.
- Herold, G. (Ed.) (2016), *Innere Medizin 2016: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*, Selbstverlag, Köln.
- Hilgsmann, M., Ethgen, O., Richy, F. and Reginster, J.-Y. (2008), “Utility Values Associated with Osteoporotic Fracture. A Systematic Review of the Literature”, *Calcified Tissue International*, Vol. 82 No. 6, p. 498.
- Ho, K.K.L., Pinsky, J.L., Kannel, W.B. and Levy, D. (1993), “The epidemiology of heart failure. The Framingham Study”, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 22 No. 4, A6-A13.
- Hoorn, E.J., Rivadeneira, F., van Meurs, J.B.J., Ziere, G., Stricker, B.H.C., Hofman, A., Pols, H.A.P., Zietse, R., Uitterlinden, A.G. and Zillikens, M.C. (2011), “Mild hyponatremia as a risk factor for fractures. The Rotterdam Study”, *Journal of bone and mineral research the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, Vol. 26 No. 8, pp. 1822–1828.
- Hunter, J.J., Grace, A. and Chien, K.R. (1999), “Molecular and cellular biology of cardiac hypertrophy and failure”, *Molecular Basis of Cardiovascular Disease. Philadelphia, Pa: Saunders*, pp. 211–250.
- Johnell, O., Kanis, J.A., Odén, A., Sernbo, I., Redlund-Johnell, I., Petterson, C., Laet, C. de and Jönsson, B. (2004), “Mortality after osteoporotic fractures”, *Osteoporosis international a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, Vol. 15 No. 1, pp. 38–42.
- Kanis, J.A., Borgstrom, F., Laet, C. de, Johansson, H., Johnell, O., Jonsson, B., Oden, A., Zethraeus, N., Pflieger, B. and Khaltsev, N. (2005), “Assessment of fracture risk”, *Osteoporosis international a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, Vol. 16 No. 6, pp. 581–589.

- Kanis, J.A., Johnell, O., Laet, C. de, Johansson, H., Odén, A., Delmas, P., Eisman, J., Fujiwara, S., Garnero, P. and Kroger, H. (2004), "A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk", *Bone*, Vol. 35 No. 2, pp. 375–382.
- Kanis, J.A., Johnell, O., Oden, A., Dawson, A., Laet, C. de and Jonsson, B. (2001a), "Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds", *Osteoporosis international a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, Vol. 12 No. 12, pp. 989–995.
- Kanis, J.A., Johnell, O., Oden, A., Dawson, A., Laet, C. de and Jonsson, B. (2001b), "Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds", *Osteoporosis international a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, Vol. 12 No. 12, pp. 989–995.
- Kannel, W.B. and McGee, D.L. (1979), "Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study", *Jama*, Vol. 241 No. 19, pp. 2035–2038.
- Kelder, J.C., Cramer, M.J., van Wijngaarden, J., van Tooren, R., Mosterd, A., Moons, K.G.M., Lammers, J.W., Cowie, M.R., Grobbee, D.E. and Hoes, A.W. (2011), "The Diagnostic Value of Physical Examination and Additional Testing in Primary Care Patients With Suspected Heart FailureClinical Perspective", *Circulation*, Vol. 124 No. 25, pp. 2865–2873.
- Kinsella, S., Moran, S., Sullivan, M.O., Molloy, M.G.M. and Eustace, J.A. (2010), "Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence", *Clinical journal of the American Society of Nephrology CJASN*, Vol. 5 No. 2, pp. 275–280.
- Klein, L., O'connor, C.M., Leimberger, J.D., Gattis-Stough, W., Piña, I.L., Felker, G.M., Adams, K.F., Califf, R.M. and Gheorghiade, M. (2005), "Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure. Results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study", *Circulation*, Vol. 111 No. 19, pp. 2454–2460.
- Korczyk, D. and Kaye, G. (2017), "Fast Facts. Myeloma for Patients and their Supporters Ramasamy Karthik (Ed) Fast Facts: Myeloma for Patients and their

- Supporters 28pp £6 Fast Facts/Health Press 9781910797341 1910797340”,
Cancer Nursing Practice, Vol. 16 No. 2, p. 15.
- Kostis, J.B., Davis, B.R., Cutler, J., Grimm, R.H., Berge, K.G., Cohen, J.D., Lacy, C.R., Perry, H.M., Blaufox, M.D. and Wassertheil-Smoller, S. (1997),
 “Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension”, *Jama*, Vol. 278 No. 3, pp. 212–216.
- Lee, W.H. and Packer, M. (1986), “Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure.”, *Pathophysiology and Natural History*, Vol. 1986 No. 73, pp. 257–267.
- Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., Fillit, H.M. and Packer, M. (1990), “Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure”, *The New England journal of medicine*, Vol. 323 No. 4, pp. 236–241.
- Maisel, A., Mueller, C., Adams Jr, K., Anker, S.D., Aspromonte, N., Cleland, J.G.F., Cohen-Solal, A., Dahlstrom, U., DeMaria, A. and Di Somma, S. (2008),
 “State of the art. Using natriuretic peptide levels in clinical practice”, *European journal of heart failure*, Vol. 10 No. 9, pp. 824–839.
- Mann, D.L. (2001), “Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart”, in *The role of inflammatory mediators in the failing heart*, Springer, pp. 3–12.
- Manolagas Stavros C. and Jilka Robert L. (1995), “Review articles”, *Chemical Engineering Science*, Vol. 50 No. 1, pp. iii–v.
- Mant, J., Doust, J., Roalfe, A., Barton, P., Cowie, M.R., Glasziou, P., Mant, D., McManus, R.J., Holder, R. and Deeks, J. (2009), “Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care”.
- McMurray, J.J. (2000), “HEART FAILURE. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure”, *Heart*, Vol. 83 No. 5, pp. 596–602.
- McMurray, J.J.V., Adamopoulos, S., Anker, S.D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, M.A., Jaarsma, T., Køber, L., Lip, G.Y.H., Maggioni, A.P., Parkhomenko, A., Pieske, B.M., Popescu, B.A., Rønnevik, P.K., Rutten, F.H., Schwitler, J., Seferovic, P., Stepinska, J., Trindade, P.T., Voors, A.A., Zannad, F., Zeiher, A., Bax, J.J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-

- Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P.A., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., Bonet, L.A., Avraamides, P., Ben Lamin, H.A., Brignole, M., Coca, A., Cowburn, P., Dargie, H., Elliott, P., Flachskampf, F.A., Guida, G.F., Hardman, S., Jung, B., Merkely, B., Mueller, C., Nanas, J.N., Nielsen, O.W., Orn, S., Parissis, J.T. and Ponikowski, P. (2012), “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”, *European journal of heart failure*, Vol. 14 No. 8, pp. 803–869.
- Milton Packer (1992), “Pathophysiology of chronic heart failure”, *The Lancet*, No. 340, pp. 88–92.
- Nevitt, M.C., Cummings, S.R., Stone, K.L., Palermo, L., Black, D.M., Bauer, D.C., Genant, H.K., Hochberg, M.C., Ensrud, K.E., Hillier, T.A. and Cauley, J.A. (2005), “Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women or = 65 years of age. The study of osteoporotic fractures”, *Journal of bone and mineral research the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, Vol. 20 No. 1, pp. 131–140.
- Oren, R.M. (2005), “Hyponatremia in congestive heart failure”, *The American journal of cardiology*, Vol. 95 No. 9A, 2B-7B.
- “Osteoporose | ÖGKM – Österreichische Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel”, available at: <https://www.oegkm.at/knochen/osteoporose/#1525694219370-20a9f49c-2258> (accessed 21 February 2019).
- Oudejans, I., Mosterd, A., Bloemen, J.A., Valk, M.J., van Velzen, E., Wielders, J.P., Zuithoff, N.P., Rutten, F.H. and Hoes, A.W. (2011), “Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure. Value of symptoms, signs, and additional tests”, *European journal of heart failure*, Vol. 13 No. 5, pp. 518–527.
- Pacifici, R., Rifas, L., Teitelbaum, S., Slatopolsky, E., McCracken, R., Bergfeld, M., Lee, W., Avioli, L.V. and Peck, W.A. (1987), “Spontaneous release of interleukin 1 from human blood monocytes reflects bone formation in idiopathic

- osteoporosis”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 84 No. 13, pp. 4616–4620.
- Packer, M. (1992), “The neurohormonal hypothesis. A theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure”, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 20 No. 1, pp. 248–254.
- Peasgood, T., Herrmann, K., Kanis, J.A. and Brazier, J.E. (2009), “An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions”, *Osteoporosis international a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, Vol. 20 No. 6, pp. 853–868.
- Perreault, S., Dragomir, A., Desgagné, A., Blais, L., Rossignol, M., Blouin, J., Moride, Y., Ste-Marie, L.-G. and Fernandès, J.C. (2005), “Trends and determinants of antiresorptive drug use for osteoporosis among elderly women”, *Pharmacoepidemiology and drug safety*, Vol. 14 No. 10, pp. 685–695.
- Peterlik, M. (1997), “Aging, neuroendocrine function, and osteoporosis”, *Experimental Gerontology*, Vol. 32 No. 4-5, pp. 577–586.
- Pietschmann, P. and Peterlik, M. (1999a), “Pathophysiologie und Therapie der Osteoporose”, *Der Radiologe*, Vol. 39 No. 3, pp. 228–234.
- Pietschmann, P. and Peterlik, M. (1999b), “Pathophysiologie und Therapie der Osteoporose”, *Der Radiologe*, Vol. 39 No. 3, pp. 228–234.
- Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Falk, V., González-Juanatey, J.R., Harjola, V.-P., Jankowska, E.A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J.T., Pieske, B., Riley, J.P., Rosano, G.M.C., Ruilope, L.M., Ruschitzka, F., Rutten, F.H. and van der Meer, P. (2016), “2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC”, *European heart journal*, Vol. 37 No. 27, pp. 2129–2200.
- Raisz, L.G. (2005), “Pathogenesis of osteoporosis. Concepts, conflicts, and prospects”, *The Journal of clinical investigation*, Vol. 115 No. 12, pp. 3318–3325.

- Rammer M, Heibl C, Eber B (2008), "Elektrolytstörungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz", *Austrian Journal of Cardiology - Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen*, No. 15, pp. 353–356.
- Rauchhaus, M., Doehner, W., Francis, D.P., Davos, C., Kemp, M., Liebenthal, C., Niebauer, J., Hooper, J., Volk, H.-D., Coats, A.J.S. and Anker, S.D. (2000), "Plasma Cytokine Parameters and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure", *Circulation*, Vol. 102 No. 25, pp. 3060–3067.
- Reginster, J.-Y. and Burlet, N. (2006), "Osteoporosis. A still increasing prevalence", *Bone*, Vol. 38 No. 2 Suppl 1, S4-9.
- Renneboog, B., Musch, W., Vandemergel, X., Manto, M.U. and Decaux, G. (2006), "Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits", *The American journal of medicine*, Vol. 119 No. 1, 71.e1-8.
- Rickenbacher, P. (2001), "Herzinsuffizienz: Epidemiologie, Pathophysiologie", *Swiss Medical Forum*, No. 1/2, 4-9.
- Roberts, E., Ludman, A.J., Dworzynski, K., Al-Mohammad, A., Cowie, M.R., McMurray, J.J.V. and Mant, J. (2015), "The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure. Systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting", *Bmj*, Vol. 350, h910.
- Rutten, F.H., Moons, K.G.M., Cramer, M.-J.M., Grobbee, D.E., Zuithoff, N.P.A. and Hoes, A.W. (2005), "Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Cross sectional diagnostic study", *Bmj*, Vol. 331 No. 7529, p. 1379.
- Sakou, T. (1998), "Bone morphogenetic proteins: from basic studies to clinical approaches", *Bone*, Vol. 22 No. 6, pp. 591–603.
- Scheidt-Nave, C., Banzer, D. and Abendroth, K. (1997), "Schlussbericht multizentrische Studie zu Verteilung, Determination und prädiktivem Wert der Knochendichte in der deutschen Bevölkerung", *Förderprojekt des Bundesministeriums für Forschung und Technologie, Förderkennzeichen 01KM*, Vol. 9304 No. 0, pp. 1–45.
- Schuit, S.C.E., van der Klift, M., Weel, A., Laet, C. de, Burger, H., Seeman, E., Hofman, A., Uitterlinden, A.G., van Leeuwen, J. and Pols, H.A.P. (2004), "Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women. The Rotterdam Study", *Bone*, Vol. 34 No. 1, pp. 195–202.

- Sciarretta, S., Palano, F., Tocci, G., Baldini, R. and Volpe, M. (2011), "Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension. A Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk", *Archives of internal medicine*, Vol. 171 No. 5, pp. 384–394.
- Simonet, W.S., Lacey, D.L., Dunstan, C.R., Kelley, M., Chang, M.-S., Lüthy, R., Nguyen, H.Q., Wooden, S., Bennett, L. and Boone, T. (1997), "Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density", *Cell*, Vol. 89 No. 2, pp. 309–319.
- SPRINT Research Group (2015), "A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control", *New England Journal of Medicine*, Vol. 373 No. 22, pp. 2103–2116.
- Stewart, S., Jenkins, A., Buchan, S., McGuire, A., Capewell, S. and McMurray, J.J.J.V. (2002), "The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK", *European journal of heart failure*, Vol. 4 No. 3, pp. 361–371.
- Tan, Y.T., Wenzelburger, F., Lee, E., Heatlie, G., Leyva, F., Patel, K., Frenneaux, M. and Sanderson, J.E. (2009), "The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction. Exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion", *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 54 No. 1, pp. 36–46.
- Verbalis, J.G., Barsony, J., Sugimura, Y., Tian, Y., Adams, D.J., Carter, E.A. and Resnick, H.E. (2010), "Hyponatremia-induced osteoporosis", *Journal of bone and mineral research the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, Vol. 25 No. 3, pp. 554–563.
- Watanabe, K., Tanaka, Y., Morimoto, I., Yahata, K., Zeki, K., Fujihira, T., Yamashita, U. and Eto, S. (1990), "Interleukin-4 as a potent inhibitor of bone resorption", *Biochemical and biophysical research communications*, Vol. 172 No. 3, pp. 1035–1041.
- Wong, C.M., Hawkins, N.M., Jhund, P.S., MacDonald, M.R., Solomon, S.D., Granger, C.B., Yusuf, S., Pfeffer, M.A., Swedberg, K. and Petrie, M.C. (2013), "Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure. The CHARM programme (Candesartan in Heart Failure

Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity)", *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 62 No. 20, pp. 1845–1854.

Wong, C.M., Hawkins, N.M., Petrie, M.C., Jhund, P.S., Gardner, R.S., Ariti, C.A., Poppe, K.K., Earle, N., Whalley, G.A. and Squire, I.B. (2014), "Heart failure in younger patients. The Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC)", *European heart journal*, Vol. 35 No. 39, pp. 2714–2721.