

Diplomarbeit

**Parameter des Knochenstoffwechsels bei
herzinsuffizienten PatientInnen und Korrelation mit
NTproBNP**

eingereicht von

Anton Hausleitner

Geb.Dat.: 21.02.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Medizinischen

Universitätsklinik für Innere Medizin Graz

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Karin Amrein, MSc

und Ao.Univ.-Prof. Dr. med.univ. Friedrich Fruhwald

Graz, am 17.02.2013



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 17.02.2013

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Hans-L. A.', is written on a light-colored rectangular background.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei Frau Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Karin Amrein und Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr. med.univ. Friedrich Fruhwald für die umfassende Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit bedanken. Besonders bei der Literaturrecherche, aber auch bei der Durchführung der klinischen Studie konnte ich immer auf ihre Hilfe zählen. In weiterer Folge möchte ich mich auch bei Frau Univ.-Doz.in Dr.in .med.univ. Astrid Fahrleitner-Pammer bedanken, die mir immer mit Rat und Tat beiseite stand.

Abschließend möchte ich mich noch bei meiner Familie und meiner Freundin Eva Maria Seidl bedanken, die mich über die Jahre immer motiviert und mit voller Kraft unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Glossar und Abkürzungen	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	ix
Zusammenfassung	xi
Abstract	xiii
1 Einleitung	1
2 Allgemeiner Teil	2
2.1 Herzinsuffizienz	2
2.1.1 Definition	2
2.1.2 Epidemiologie	5
2.1.3 Ätiopathogenese	7
2.1.4 Pathophysiologie	8
2.1.4.1 Natriuretische Peptide	9
2.1.4.2 Zelluläre Veränderungen	9
2.1.4.3 Molekulare Veränderungen	10
2.1.5 Prognose	10
2.1.6 Diagnose	11
2.1.7 Therapie	14
2.2 Osteoporose	17
2.2.1 Definition	17
2.2.2 Epidemiologie	17
2.2.3 Ätiopathogenese	18
2.2.4 Osteoporose und Herzinsuffizienz	18
2.3 Knochenstoffwechsel	20
2.3.1 Regulation des Knochenstoffwechsels	22
2.3.1.1 Vitamin D	23
2.3.1.2 Vitamin D-Mangel	23
2.3.1.3 Parathormon	24
2.3.2 Marker des Knochenstoffwechsels	24

2.3.2.1	Marker der Knochenbildung	25
2.3.2.1.1	Osteokalzin	25
2.3.2.1.2	Alkalische Phosphatase	25
2.3.2.1.3	Knochenspezifische alkalische Phosphatase	26
2.3.2.2	Marker der Knochenresorption	26
2.3.2.2.1	Telopeptid-Kollagen-Crosslinks	26
2.3.2.2.2	Tartratresistente saure Phosphatase (TRAP)	27
3	Material und Methoden	28
3.1	Methoden und Design	28
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	28
3.1.2	Ethikkommission	29
3.2	Ablauf der Studie	30
3.2.1	Knochendichtemessung	33
3.2.2	Blutabnahme	34
4	Ergebnisse – Resultate	35
4.1	Studienpopulation	36
4.2	Demographische Daten der PatientInnen	37
4.3	Herzinsuffizienz	39
4.4	Medikamente der Studienpopulation	40
4.5	ICD- und ICD/CRT-Häufigkeit	41
4.6	Analyse des EKGs	41
4.7	Biochemische Charakteristika	43
4.8	DXA-Ergebnisse	53
5	Diskussion	55
6	Literaturverzeichnis	57
7	Anhang	60
7.1	Case Report Form (CRF)	60
7.2	Beispielergebnis Knochendichtemessung	65

Glossar und Abkürzungen

ACE:	Angiotensin Converting Enzym
AGES:	österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
ANP:	Atrial Natriuretic Peptide
ATP:	Adenosintriphosphat
bALP:	knochenspezifische alkalische Phosphatase
BMI:	Body Mass Index
BNP:	Brain Natriuretic Peptide
CMP:	Kardiomyopathie
CRT:	kardiale Resynchronisationstherapie
CTx:	C-terminales Crosslink
GFR:	glomeruläre Filtrationsrate
ICD:	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
Kalzium-ATPase:	Kalzium- Adenosintriphosphatase
NKF:	National Kidney Foundation
NTx:	N-terminales Crosslink
NYHA:	New York Heart Association
OC:	Osteokalzin
OPG:	Osteoprotegerin
TRAP:	Tartratresistente saure Phosphatase
VDR:	Vitamin D-Rezeptor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Prozentanteil der herzinsuffizienten PatientInnen einer Altersgruppe nach Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. Z Kardiol. 2005 Aug;94(8):488-509.....	5
Abbildung 2:	Klassifikation der Herzinsuffizienz nach NYHA, mit freundlicher Genehmigung von Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. Z Kardiol. 2005 Aug;94(8):488-509.....	12
Abbildung 3:	Framinghamkriterien zur klinischen Diagnose der Herzinsuffizienz, mit freundlicher Genehmigung von Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. Z Kardiol. 2005 Aug;94(8):488-509	13
Abbildung 4:	Therapieschema der Herzinsuffizienz, mit freundlicher Genehmigung von Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. Z Kardiol. 2005 Aug;94(8):488-509.....	15
Abbildung 5:	Verhaltensempfehlungen bei chronischer Herzinsuffizienz, mit freundlicher Genehmigung von Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. Z Kardiol. 2005 Aug;94(8):488-509	16
Abbildung 6:	Überblick über Risikofaktoren und Entstehung der Osteoporose und Zusammenhang mit Herzinsuffizienz	20
Abbildung 7:	Überblick des Studienablaufs	32

Abbildung 8:	Durchführung einer Knochendichtemessung der Lendenwirbelsäule.....	33
Abbildung 9:	Disposition der Studienpopulation	36
Abbildung 10:	Ätiologie der Herzinsuffizienz der Studienpopulation.....	39
Abbildung 11:	Anzahl von ICD und ICD/CRT in der Studienpopulation.....	41
Abbildung 12:	Herzrhythmus der ProbandInnen am Einschlusstag. n=27 (rot = PatientInnen mit Schrittmacher).....	42
Abbildung 13:	Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen Vitamin D und QTc am Tag 0	42
Abbildung 14:	Durchschnittliche NTproBNP in verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz gemäß National Kidney Foundation.....	44
Abbildung 15:	Boxplot zur Darstellung des NTproBNP geordnet nach Geschlecht.....	45
Abbildung 16:	Darstellung der Korrelation von Vitamin D mit NTproBNP	46
Abbildung 17:	Darstellung der Korrelation von Vitamin D mit der Ejektionsfraktion	47
Abbildung 18:	Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen Vitamin D und Parathormon.....	48
Abbildung 19:	Darstellung der Mittelwerte der Knochenumbaumarker, aufgeteilt nach Niereninsuffizienzstadien gemäß NKF	50
Abbildung 20:	Darstellung der Korrelation der Knochenumbaumarker mit NTproBNP, geordnet nach Stadien der Niereninsuffizienz gemäß NKF	52
Abbildung 21:	Knochendichtestatus der Studienpopulation.....	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Herzinsuffizienzklassifikation gemäß New York Heart Association (NYHA) mod. (7).....	3
Tabelle 2:	Ätiologische Faktoren der Herzinsuffizienz mod. (7)	7
Tabelle 3:	Medikamente, welche bei Herzinsuffizienz eingesetzt werden und einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben mod. nach Walsh JS, Newman C, Eastell R. Heart drugs that affect bone. Trends Endocrinol Metab. 2012 Apr;23(4):163-8	19
Tabelle 4:	Erhobene Laborparameter im Blocklabor	34
Tabelle 5:	Erhobene Laborparameter im Labor der Endokrinologie	35
Tabelle 6:	Ausschlussgründe geordnet nach Häufigkeit.....	37
Tabelle 7:	Demographische Daten der PatientInnen, Angaben in Häufigkeit und Prozent.....	37
Tabelle 8:	Demographische Daten der PatientInnen, Angaben in Mittelwert \pm Standardabweichung	38
Tabelle 9:	Verteilung des BMI der Studienpopulation gemäß der internationalen BMI-Klassifikation der WHO	38
Tabelle 10:	Verteilung der Medikamentenklassen auf die Studienpopulation.....	40
Tabelle 11:	Studienrelevante Laborparameter, Angaben in Mittelwert und Standardabweichung.....	43
Tabelle 12:	Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz gemäß National Kidney Foundation mod. und Verteilung der Studienpopulation.....	44
Tabelle 13:	NTproBNP-Werte sortiert nach Geschlecht	45
Tabelle 14:	Studienrelevante Laborparameter, Angaben in Mittelwert und Standardabweichung.....	48
Tabelle 15:	Knochen- bzw. mineralstoffwechselspezifische Parameter der Studienpopulation	49

Tabelle 16:	Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen Knochenumbaumarker und NTproBNP	49
Tabelle 17:	Darstellung der Mittelwerte der Knochenumbaumarker, aufgeteilt nach Niereninsuffizienzstadien gemäß NKF; p beschreibt eine signifikante/nicht signifikante Korrelation zwischen Niereninsuffizienzstadien und Knochenumbaumarkern	51
Tabelle 18:	Laborparameter der Schilddrüse der Studienpopulation angegeben in Mittelwert und Standardabweichung	53
Tabelle 19:	Ergebnis der Knochendichtemessung am Tag 0 der Studienpopulation	53

Zusammenfassung

Einführung

Chronische Herzinsuffizienz und Osteoporose gehören zu den verbreitetsten Krankheiten in den Industriestaaten und führen zu hohen volkswirtschaftlichen Kosten. Häufig treten die Krankheiten gemeinsam auf, einer der bekannten gemeinsamen Risikofaktoren ist ein verminderter Vitamin D-Spiegel. Da mittlerweile effektive Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, ist eine frühe Erkennung eines erhöhten Frakturrisikos zur Primärprävention essentiell.

Ziel der Studie

Das Ziel unserer Studie ist die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen verschiedenen Knochenstoffwechselfparametern und NTproBNP bei herzinsuffizienten PatientInnen mit niedrigem Vitamin D-Status.

Studiendesign und Methoden

Bei 29 PatientInnen mit bekannter Herzinsuffizienz und Vitamin D-Spiegel unter 30ng/ml wurden eine Blut- und Harnanalyse sowie eine Knochendichtemessung der Lendenwirbelsäule und des Oberschenkelknochens durchgeführt.

Ergebnisse

Unsere Studienpopulation teilt sich zu 90% in Männer und zu 10% in Frauen auf. Diese sind im Durchschnitt 59 ± 8 Jahre alt und haben einen Body Mass Index (BMI) von 27.1 ± 5.0 . Zu 62% weist unsere Studienpopulation eine verminderte Knochendichte im Sinne einer Osteopenie oder Osteoporose auf. Der durchschnittliche Vitamin D-Wert liegt bei 16.6 ± 6.7 ng/ml. Es besteht eine negative Korrelation zwischen Osteokalzin und NTproBNP ($p=0.01$) sowie zwischen β -C-terminalen Crosslinks (β -CTX) und NTproBNP ($p=0.003$). Vitamin D und Parathormon korrelieren ebenfalls negativ miteinander ($p=0.01$). Zwischen NTproBNP und Vitamin D ($p=0.08$) sowie zwischen der Ejektionsfraktion und Vitamin D ($p=0.10$) besteht ein Trend für eine Korrelation.

Schlussfolgerung

Da die Prävalenz einer Osteopenie bzw. Osteoporose in unserer Population sehr hoch ist, sollte in dieser PatientInnengruppe eine Knochendichtemessung und allenfalls Einleitung einer osteoprotektiven Therapie bzw. Vitamin D-Substitution frühzeitig in Betracht gezogen werden, um eine effektive Frakturprävention zu erreichen. Weitere Untersuchungen sind jedoch nötig, um unsere Ergebnisse zu bestätigen und zu evaluieren, wie die Knochengesundheit dieser offensichtlich sehr vulnerablen Population bestmöglich zu erhalten ist.

Abstract

Introduction

Chronic heart failure and osteoporosis are among the most widespread diseases in industrialised countries and lead to high economic costs. Often, these diseases occur together. A common risk factor is a low vitamin D level. An early diagnosis of an increased fracture risk is essential because effective treatments exist for primary and secondary prevention.

Study objective

The objective of our study is to examine the relationship between several bone turnover markers and NTproBNP in patients with chronic heart failure and vitamin D deficiency/insufficiency.

Study design and methods

29 patients with heart failure and a vitamin D level below 30ng/ml were evaluated with blood and urine analysis, as well as dual energy absorptiometry (DXA) of the lumbar spine and the femur.

Results

We included 90% men and 10% women aged 59 ± 8 years with a mean BMI of 27.1 ± 5.0 . 62% of our study population has either osteopenia or osteoporosis (T-Score ≤ -1.0 in DXA). The average level of vitamin D is 16.6 ± 6.7 ng/ml. There is a negative correlation between osteocalcin ($p=0.01$) and β -CTx ($p=0.003$) with NTproBNP. Vitamin D and parathyroid hormone also show a negative correlation ($p=0.01$). There was a trend for a correlation between vitamin D and NTproBNP ($p=0.08$) and ejection fraction ($p=0.10$).

Conclusion

In our study population, the prevalence of osteopenia and osteoporosis was very high. Therefore fracture risk assessment including bone densitometry should be undertaken. Vitamin D substitution and other osteoprotective therapies may be

able to achieve effective fracture prevention, but future studies should assess the ideal strategy to improve bone health in this vulnerable population.

1 Einleitung

Vitamin D wurde in den 20er Jahren des vorigen Jahrhunderts entdeckt und erlangt dieser Zeit seine Renaissance. Es entsteht in der Haut durch Sonneneinstrahlung und ist eine fettlösliche Substanz, deren Struktur 1931/32 entschlüsselt wurde. Vitamin D wird an Position 25 in der Leber und an Position 1 α in der Niere hydroxyliert und dadurch aktiviert, diese beiden Vorgänge wurden 1969 und 1971 entdeckt (1). Man vermutet, dass Vitamin D einen positiven Effekt auf verschiedene Erkrankungen, unter anderem die Herzinsuffizienz hat, derzeit fehlen allerdings adäquat durchgeführte große Interventionsstudien, um dies zu belegen. Die Herzinsuffizienz ist in der westlichen Zivilisation eine weit verbreitete Erkrankung und eine wesentliche finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem (2). Verschiedene Erkrankungen des Körpers können zu einer Funktionsbeeinträchtigung des Herzens führen. Die Folge ist eine mangelhafte Sauerstoffversorgung der Organe, die dadurch nicht regelgerecht funktionieren. Die Herzinsuffizienz hat allgemein eine schlechte Prognose. Der Grund dafür ist, dass die Progression mit modernen Behandlungsmöglichkeiten zwar häufig gestoppt, aber nicht geheilt werden kann (3). Großen Wert in der Diagnose, Behandlung und Prognose besitzen neben individuellen Symptomen auch Laborparameter, durch die man den Verlauf und auch das Ansprechen der Therapie nachvollziehen kann (4). Einer der wichtigsten unter ihnen ist das NTproBNP, welches hauptsächlich von den Kardiomyozyten des linken Ventrikels produziert und durch verschiedene Triggerfaktoren ausgeschüttet wird. Es besitzt prognostischen Wert für die Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz (5, 6).

Primäres Ziel der an der Universitätsklinik für Innere Medizin/ Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel Graz sowie an der Abteilung für Kardiologie durchgeführten Studie, an der ich im Rahmen meiner Diplomarbeit mitgearbeitet habe, war es, den Effekt der Vitamin D-Supplementation über einen Zeitraum von sechs Monaten auf Knochenstoffwechselfparameter, die Frakturhäufigkeit und das NTproBNP zu untersuchen. Mein Teil umfasste die Analyse der Korrelation zwischen verschiedenen Markern des Knochenstoffwechsels und dem NTproBNP zu Beginn der Studie als Querschnittsanalyse.

2 **Allgemeiner Teil**

2.1 *Herzinsuffizienz*

2.1.1 *Definition*

Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich um die Unfähigkeit des Herzens, den Organismus mit einer ausreichenden Blutmenge und daher Sauerstoff zu versorgen. Die Schwere der Erkrankung lässt sich anhand des Auftretens der Symptome einteilen. Treten Beschwerden wie Dyspnoe oder auch Müdigkeit in Ruhe auf, spricht man von einer schweren Herzinsuffizienz. Kommt es hingegen bei Belastung zu diesen Symptomen, ist die Krankheit in einem weniger weit fortgeschrittenen Stadium (3).

New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation der Herzinsuffizienz

NYHA I	<ul style="list-style-type: none"> - Herzerkrankung ohne körperliche Limitation - alltägliche körperliche Belastung ohne inadäquate Erschöpfung, Angina pectoris, Luftnot oder Rhythmusstörungen
NYHA II	<ul style="list-style-type: none"> - Herzerkrankung mit leichter körperlicher Einschränkung - keine Beschwerden in Ruhe. - durch alltägliche körperliche Belastung kommt es zu Erschöpfung, Angina pectoris, Luftnot oder Rhythmusstörungen
NYHA III	<ul style="list-style-type: none"> - Herzerkrankung mit höhergradiger körperlicher Einschränkung bei gewohnter Tätigkeit. - keine Beschwerden in Ruhe. - geringe körperliche Belastung führt zu Erschöpfung, Angina pectoris, Luftnot oder Rhythmusstörungen
NYHA IV	<ul style="list-style-type: none"> - Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten sowie in Ruhe. - Bettlägrigkeit

Tabelle 1: Herzinsuffizienzklassifikation gemäß New York Heart Association (NYHA) mod. (7)

Eine Herzinsuffizienz kann im Zusammenhang mit verschiedenen Herzkrankheiten auftreten, daher handelt es sich bei dieser um ein klinisches Syndrom und nicht um eine eigenständige Krankheit (7). Am häufigsten ist die Herzinsuffizienz durch eine Hypertonie, eine koronare Herzkrankheit oder auch Diabetes mellitus und Herzklappenerkrankungen verursacht (8). Außerdem spricht man, je nachdem welche Herzhälfte betroffen ist, von einer Links- oder Rechtsherzinsuffizienz oder von einer globalen Herzinsuffizienz, wenn beide Herzhälften betroffen sind (7).

Die Krankheit kann akut oder chronisch verlaufen (8). Die **akute Herzinsuffizienz** entwickelt sich innerhalb von Stunden oder Tagen. Zugrunde können ihr tachykarde oder bradykarde Herzrhythmusstörungen und ein myokardiales Pumpversagen durch zum Beispiel einen Herzinfarkt liegen. Zu einer akuten Herzinsuffizienz führt auch

eine akut aufgetretene Mitralinsuffizienz oder ein Ventrikelseptumdefekt. Außerdem ist es möglich, dass es durch eine mechanische Behinderung der Ventrikelfüllung, welche durch eine Perikardtamponade ausgelöst sein kann, zu einer akuten Herzinsuffizienz kommt (7).

Die **chronische Herzinsuffizienz** entwickelt sich über Monate bis Jahre und kann kompensiert verlaufen oder auch dekompensieren (7). In weiterer Folge kann man noch zwischen einem „Low-output-failure“, einem „Backward-failure“ und einem „High-output-failure“ unterscheiden (9). Ein „Low-output-failure“ beschreibt ein Vorwärtsversagen des Herzens, das bedeutet, dass das Herz nicht in der Lage ist ein ausreichendes Herzminutenvolumen auszuwerfen. Beim „Backward-failure“ kommt es zu einer Blutstauung vor jener Herzhälfte, die betroffen ist und daher zu einem Rückwärtsversagen. Leiden PatientInnen zum Beispiel an Hyperthyreose, Anämie, Sepsis oder liegt eine arteriovenöse Malformation vor, kann ein „High-output-failure“ entstehen (9, 10).

Eine weitere Einteilung in eine systolische, eine diastolische und eine kombinierte Herzinsuffizienz ist möglich. Bei der systolischen Form liegt eine Kontraktionsstörung des Myokards vor und bei der diastolischen eine Störung in der Füllungsphase des Herzens (7, 9).

2.1.2 Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen der westlichen Medizin. Es wird angenommen, dass in Europa mehr als zehn Millionen Menschen an Herzinsuffizienz erkrankt sind und weltweit ungefähr 23 Millionen betroffen sind (11). Alleine in den USA kommen jährlich 550 000 Neuerkrankungen dazu (12).

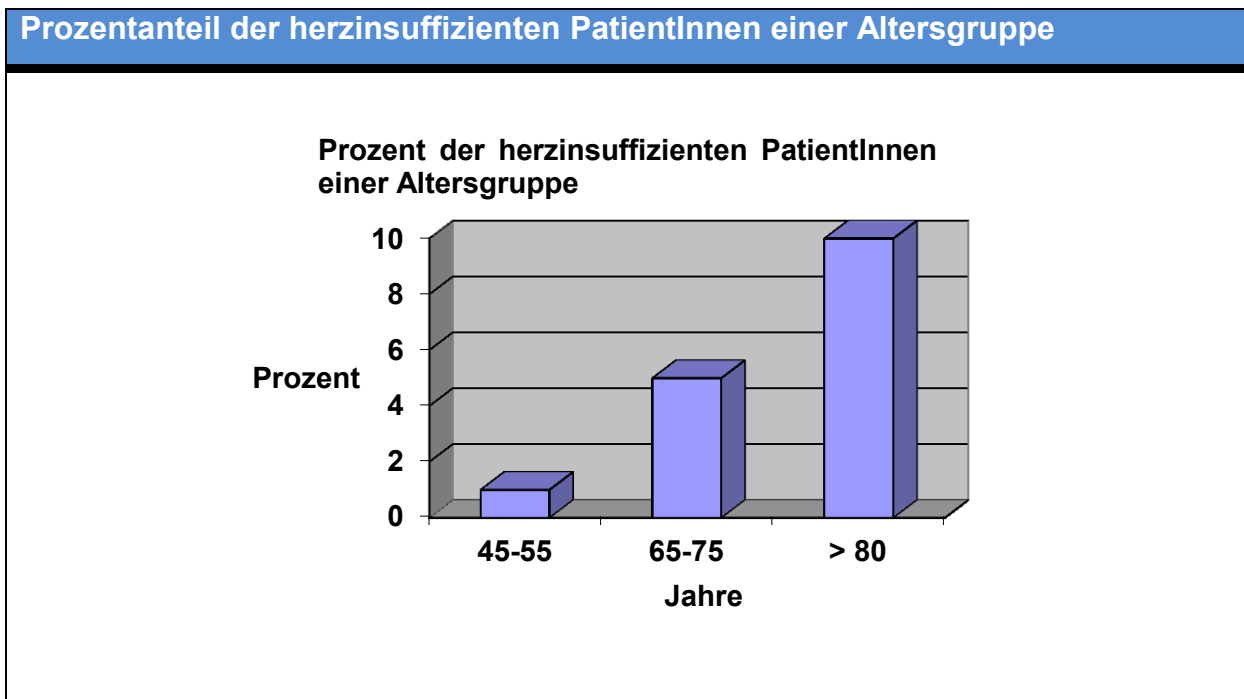


Abbildung 1: Prozentanteil der herzinsuffizienten PatientInnen einer Altersgruppe nach Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. Z Kardiol. 2005 Aug;94(8):488-509

Allgemein sind Männer häufiger von einer Herzinsuffizienz betroffen als Frauen (13). Die Inzidenz der Herzinsuffizienz hat sich in den letzten Jahren ins höhere Alter verschoben. Laut der Olmsted Studie nimmt die Inzidenz der Erkrankung zwar zu, doch betrachtet man die untersuchten Altersgruppen genauer, sieht man, dass die Inzidenz der 60-69-Jährigen abnimmt und bei den 70-79-Jährigen zunimmt (14). Die allgemeine Inzidenzsteigerung lässt sich damit erklären, dass die Menschen immer älter werden und daher häufiger an ischämischen Herzerkrankungen und Hypertonie erkranken. Der Rückgang bei den jüngeren Personen, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein verbessertes Management und eine verbesserte Behandlung der Herzinsuffizienz zurückzuführen (15). Eine amerikanische Studie entdeckte außerdem eine weitaus höhere Prävalenz als auch Inzidenz der

Herzinsuffizienz bei dunkelhäutigen verglichen mit weißen Amerikanern (16). Die *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) Studie erklärte diesen Unterschied mit einer erhöhten Prävalenz Dunkelhäutiger für koronare Herzkrankheit, Hypertonie und Diabetes (17). Laut der *Coronary Artery Risk Development In young Adults* (CARDIA) Studie ist die bis zu 20 Mal höhere Inzidenz in dieser Gruppe unter anderem auf eine frühere Entwicklung einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), prozentuelle Auswurfleistung bezogen auf das Gesamtvolumen der Herzkammer, sowie auf ein vermehrtes Vorkommen von Fettleibigkeit, Hypertonie oder auch Nierenerkrankungen zurückzuführen (16). Ein möglicher beitragender Faktor für diese Unterschiede könnte auch der niedrigere Vitamin D-Spiegel bei Dunkelhäutigen sein (18). Die Herzinsuffizienz geht mit einer hohen Mortalität und Morbidität einher. In den USA stirbt einer von acht an der Herzinsuffizienz oder an den Folgen dieser (13). Mit Hilfe der Framingham Heart Study untersuchte man auch die Mortalität und entdeckte, dass ungefähr zehn Prozent in den ersten 30 Tagen sterben. Die Ein-Jahres-Mortalität liegt bei 20-30 Prozent und die Fünf-Jahres-Mortalität bei 45-60 Prozent (12). Bei einer nötigen Hospitalisierung verschlechtert sich die Prognose noch weiter. Laut der Rotterdam Studie sind die Zahlen für Europa mit einer Ein-Jahres-Mortalität von nur elf Prozent und einer Fünf-Jahres-Mortalität von nur 41 Prozent zwar besser, jedoch könnten die Gründe dafür in unterschiedlichen Einschlusskriterien zwischen verschiedenen Studien liegen (19).

2.1.3 Ätiopathogenese

Die Ursache der Herzinsuffizienz kann vielfältig sein, zum einen kann eine funktionelle zum anderen auch eine strukturelle Herzerkrankung zugrunde liegen (3).

Faktoren welche eine Herzinsuffizienz auslösen können
koronare Herzerkrankung
arterielle Hypertonie
dilatative Kardiomyopathie
hypertrophe Kardiomyopathie
Myokarditis
Klappenvitien
Perikarderkrankungen

Tabelle 2: Ätiologische Faktoren der Herzinsuffizienz mod. (7)

Außerdem spielen auch nichtkardiale Ursachen eine bedeutende Rolle. Zu diesen Risikofaktoren, die neben der Entwicklung auch den Krankheitsverlauf beeinflussen können, gehören das Alter, Diabetes mellitus, kardiotoxische Medikamente wie Zytostatika (Adriamycin), Alkohol- und Nikotinabusus, sowie Adipositas und Nierenerkrankungen (7, 20). Die ätiologischen Faktoren verursachen entweder eine systolische Ventrikelfunktionsstörung, eine diastolische Ventrikelfunktionsstörung, eine Kombination beider oder eine Herzrhythmusstörung (7).

Kommt es durch eine koronare Herzkrankheit, einen Myokardinfarkt oder durch eine Myokarditis zu einer Kontraktionsschwäche des Ventrikels, spricht man von einer systolischen Ventrikelfunktionsstörung, hierbei ist die Ejektionsfraktion reduziert. Eine systolische Ventrikelfunktionsstörung liegt vor, wenn die Wandspannung des Ventrikels erhöht ist. Die Wandspannung kann durch ein vermehrtes Ventrikelvolumen (Erhöhung des Preloads) oder durch eine Druckerhöhung (Erhöhung des Afterloads) entstehen. Gründe dafür sind Herzvitien, eine arterielle Hypertonie oder auch eine pulmonale Hypertonie (7, 9). Die diastolische Ventrikelfunktionsstörung ist durch eine Störung der Füllung des Ventrikels sowie durch eine pathologische Herzhypertrophie bedingt. Hierbei ist die Ejektionsfraktion

normal, die diastolische Dehnbarkeit (Compliance) und Relaxation des Ventrikels jedoch vermindert. Daraus resultieren ein vermindertes Schlagvolumen und ein zu schneller Druckanstieg in der Diastole. Auslösende Faktoren können ein Perikarderguss, eine Herzbeutelamponade, arterielle Hypertonie oder auch Aorten- und Mitralstenose sein (7, 9). Auch anhaltende Herzrhythmusstörungen, wie Brady- und Tachykardien können eine Herzinsuffizienz nach sich ziehen. Eine wichtige Assoziation besteht außerdem zwischen der Entstehung einer Herzinsuffizienz und einem Vitamin D-Mangel (3, 7).

Laut einer retrospektiven Studie der Universität von Kansas kann es durch einen Vitamin D-Mangel zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen kommen. Zu diesen zählt neben der arteriellen Hypertonie auch die koronare Herzkrankheit. Interessant ist außerdem, dass auch ein Zusammenhang zwischen einem Vitamin D-Mangel und weiteren Risikofaktoren der Herzinsuffizienz, wie Diabetes mellitus oder Hyperlipidämie besteht. Die Gruppe mit ausreichend hohen Vitamin D-Spiegeln hatte eine bessere Überlebensrate (21).

2.1.4 *Pathophysiologie*

Die physiologische Herzleistung wird durch verschiedene Faktoren bestimmt. Zum einen trägt die maximale enddiastolische Wandspannung (Vorlast), die maximale systolische Wandspannung (Nachlast), die Herzfrequenz und die Kontraktilität des Myokards dazu bei (7). Aufgrund einer myokardialen Erkrankung, einer Volumen- oder Druckbelastung des Herzens oder aber auch in Folge einer behinderten diastolischen Ventrikelfüllung sinkt das Herzzeitvolumen und aufgrund dessen die Durchblutung der Organe (8). Der dadurch entstandene Sauerstoffmangel hat eine Aktivierung von Baro- und Chemorezeptoren zur Folge, was wiederum eine Aktivierung von Anpassungsmechanismen oder Gegenregulationen bewirkt (3). Diese Funktionen können über neurohumorale Systeme ausgelöst werden, die zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems, einer Steigerung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) oder zur Freisetzung von natriuretischen Peptiden sowie Vasopressin, Endothelin und Zytokinen führen (3). Anfangs führen diese Gegenregulationen bei der Herzinsuffizienz zu einer Stabilisierung der Herzfunktion und somit zu einer regelrechten Durchblutung der Organe. Bei einem

chronischen Verlauf hingegen können diese Vorgänge die Progredienz der Herzinsuffizienz fördern und so zu einem kardialen Remodeling führen. Dieses äußert sich durch zelluläre, molekulare, elektrophysiologische, strukturelle und funktionelle Anpassungen (3, 7).

2.1.4.1.1 *Natriuretische Peptide*

Die Freisetzung der natriuretischen Peptide hat eine Verbesserung der Herzinsuffizienz zur Folge (8). Es gibt drei verschiedene Peptidtypen, das Typ A = Atrial Natriuretic Peptide (ANP), das Typ B = Brain Natriuretic Peptide (BNP) und das Typ C = C-Type Natriuretic Peptide (CNP) (22). Die Bildung von ANP und BNP erfolgt im Herzen. ANP entsteht aufgrund einer Dehnung im Vorhof und BNP aufgrund einer Dehnung der Kammern. Bei der Herzinsuffizienz sind die natriuretischen Peptide erhöht. Vor allem BNP und NT-pro BNP dienen zur Abschätzung der Prognose und zur Diagnosestellung (7). ANP und BNP sind wichtige Gegenspieler des Angiotensin II, da sie eine natriuretische, antimitotische, vasodilatierende und positiv lusitrope Wirkung haben (22).

2.1.4.2 *Zelluläre Veränderungen*

Auf zellulärer Ebene entstehen eine Überladung des Kardiomyozyten mit Kalzium und eine verlängerte Relaxation (23). Grund dafür ist eine veränderte Aktivität von Ionenkanälen. Normalerweise führen diese Ionenkanäle zu einer Freisetzung von Kalzium aus dem Kardiomyozyten, was eine mechanische Aktion zur Folge hat und als elektromechanische Kopplung bezeichnet wird. Nun ist die Arbeit der Ionenkanäle bei der Herzinsuffizienz aber aufgrund einer verringerten Kalzium-Adenosintriphosphatase (Kalzium-ATPase) abgeschwächt und verlängert. Dieser Zustand und ein Mangel an Adenosintriphosphat (ATP) und Kreatinphosphat sind weitere Faktoren der Herzinsuffizienz (3).

2.1.4.3 *Molekulare Veränderungen*

Die Induktion von Neurohormonen und auch die damit eng verbundene Desensitivierung von β_1 Rezeptoren sowie die verminderte Expression der sarkoplasmatischen Kalzium-ATPase und die vermehrte Expression von Natrium-Kalzium-Austauschern im Sarkomer sind Bestandteil molekularer Veränderungen bei Herzinsuffizienz (3).

2.1.5 *Prognose*

Die Mortalität ist bei der Herzinsuffizienz abhängig vom PatientInnenalter, von den Begleiterkrankungen und der Schwere sowie der Ätiologie der Erkrankung. Etwa 50 Prozent der PatientInnen versterben an Rhythmusstörungen, dem plötzlichen Herztod (19). Bei chronisch Herzinsuffizienten kann man zwei große Funktionsstörungen unterscheiden, mit und ohne systolische Dysfunktion. Erstere haben im Allgemeinen eine schlechtere Prognose. Frauen haben meist eine bessere Prognose als Männer, wobei die Gründe nicht ganz klar sind (19). Eine Studie von Vasan et al. verglich herzkranken und gesunde PatientInnen der Framingham Heart Study mit einem Durchschnittsalter von 73 Jahren miteinander und entdeckte, dass die jährliche Mortalität bei Herzinsuffizienten mit reduzierter systolischer Funktion bei 18.9 Prozent lag und jene der gesunden Kontrollgruppe nur bei 4.1 Prozent (24). Bei den Herzinsuffizienten mit erhaltener systolischer Pumpfunktion ist das Ergebnis zwar deutlich besser, trotzdem ist das Risiko noch immer doppelt so hoch. Außerdem fand man eine durchschnittliche Überlebenszeit von 7,1 Jahren für Herzinsuffiziente mit erhaltener systolischer Funktion im Vergleich zu 4,3 Jahren bei PatientInnen mit systolischer Dysfunktion (24, 25). Bereits in den ersten Tagen nach dem Entstehen einer Herzinsuffizienz kann die Mortalität bei 10 bis 20 Prozent liegen. Für diese Daten verglichen Mosterd et al. die Framingham Heart Study und die Hillingdon Heart Failure Study. Nach fünf Jahren sind nur mehr 35 Prozent der Erkrankten am Leben (19). Ähnliche Studien wurden auch in Europa in Rotterdam oder der Schweiz durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien sind mit einer fünf Jahre Überlebensrate von nahezu 60 Prozent zwar wesentlich besser, doch ist das wahrscheinlich auf den Einschluss leichterer Herzinsuffizienzfälle zurückzuführen (19). Eine Überarbeitung

des PatientInnenkollektivs der Rotterdamstudie brachte schlussendlich ähnliche Daten und eine Fünf-Jahres-Mortalität von 35 Prozent (19). Ein Grund dafür ist der Einschluss von hospitalisierten PatientInnen, welche eine deutlich höhere Mortalität als ambulant betreute PatientInnen aufweisen (19). Arrhythmien insbesondere Tachyarrhythmien sind eine gefürchtete Komplikation bei herzinsuffizienten PatientInnen. Sie haben zur Folge, dass sich die Ventrikel nicht mehr optimal füllen können, was wiederum in eine gestörte Pumpfunktion resultiert und den plötzlichen Herztod zur Folge haben kann. Interessant ist aber, dass Arrhythmien auch schon bei PatientInnen mit relativ milder Herzinsuffizienz im Stadium NYHA I bis II auftreten können (19). Allgemein hat sich in den letzten Jahrzehnten die Prognose durch die bessere Therapie und Prävention vor allem für junge PatientInnen deutlich verbessert (19).

2.1.6 *Diagnose*

Für die Diagnose einer Herzinsuffizienz sind neben der Klinik, Laborparameter und die bildgebenden Verfahren, welche man in nicht invasive und invasive unterteilt, von großer Bedeutung (7). Die Klinik und damit die Schwere der Herzinsuffizienz kann mit Hilfe der NYHA-Stadien oder der Framingham-Kriterien eingeschätzt werden. Durch die NYHA-Klassifikation kann das subjektive Empfinden von PatientInnen ausgedrückt werden. PatientInnen werden angehalten zu beschreiben, bei welcher Belastung Symptome wie Dyspnoe auftreten. Aufgrund der subjektiven Aussagen kann man eine Einteilung gemäß den vier Schweregraden vornehmen (7, 11).

Funktionelle Klassifizierung	
I.	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
II.	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
III.	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
IV.	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrigkeit

Abbildung 2: Klassifikation der Herzinsuffizienz nach NYHA, mit freundlicher Genehmigung von Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. Z Kardiol. 2005 Aug;94(8):488-509

Bei den Framingham-Kriterien teilt man verschiedene Symptome und Erscheinungen des Körpers, welche durch eine Herzinsuffizienz entstehen, in Haupt- und Nebenkriterien ein (11). Einige Symptome können zum Teil von PatientInnen berichtet werden, andere wiederum werden durch den physikalischen Status vom behandelnden Arzt festgestellt. Um mit dieser Methode eine Herzinsuffizienz diagnostizieren zu können, müssen entweder zwei Kriterien erster Ordnung, also zwei Hauptkriterien, gegeben sein oder ein Kriterium erster Ordnung und zwei Kriterien zweiter Ordnung, das heißt zwei Nebenkriterien nachgewiesen werden (11).

Kriterien 1. Ordnung

Paroxysmal nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe

Halsvenenstauung

Pulmonale Rasselgeräusche

Kardiomegalie

Akutes Lungenödem

3. Herzton

Erhöhter zentraler Venendruck ($> 16 \text{ cm H}_2\text{O}$)

Zirkulationszeit $\geq 25 \text{ s}$

Hepatojugulärer Reflux

Gewichtsabnahme über 4,5 kg in 5 Tagen unter Herzinsuffizienztherapie

Kriterien 2. Ordnung

Unterschenkelödeme

Nächtlicher Husten

Belastungsdyspnoe

Hepatomegalie

Pleuraergüsse

Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 120 pro Minute)

Vitalkapazität vermindert auf weniger als 1/3 des Maximums

Abbildung 3: Framinghamkriterien zur klinischen Diagnose der Herzinsuffizienz, mit freundlicher Genehmigung von Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. Z Kardiol. 2005 Aug;94(8):488-509

Von großer Bedeutung bei der Herzinsuffizienz ist die labordiagnostische Bestimmung von NTproBNP und BNP, da mit diesen beiden Parametern, wenn sie im Normalbereich liegen, im Falle einer unklaren klinischen Präsentation eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden kann (7). Außerdem sollten Herzfermente wie Troponin T, I, Creatin-Kinase (CK), Creatin-Kinase Muscle/Brain (CK-MB) sowie Schilddrüsenhormone, Gerinnungsparameter, Harnstoff und Harnsäure bestimmt werden. Darüber hinaus analysiert man Blutbild, Elektrolyte sowie verschiedene Nieren- und Leberparameter(11).

Die nicht invasive Diagnostik beinhaltet die Echokardiographie, das EKG, das Thoraxröntgen, die Magnetresonanztomographie und die Lungenfunktion (7, 11). Den weitaus größten Stellenwert besitzt der Ultraschall, denn mit dieser Methode kann man die Ejektionsfraktion bestimmen und somit eine systolische Ventrikelfunktionsstörung nachweisen oder eine diastolische Dysfunktion mit Hilfe der Dopplertechnik bestätigen. In weiterer Folge kann man veränderte Drücke, Vitien oder die Form des Blutstromes nachweisen sowie eine Vergrößerung des Herzens und ein Verdickung des Ventrikelmyokards feststellen (7). Mit der Unterstützung des

Thoraxröntgen kann man eine Lungenstauung nachweisen, welche einen Hinweis auf eine Linksherzinsuffizienz liefert. Außerdem können Verbreiterungen der Vena cava superior (VCS) und Vena cava inferior (VCI) bei Rechtsherzinsuffizienz vorkommen. Eventuell kann man noch einen Pleuraerguss und eine Kardiomegalie durch ein Thoraxröntgen in zwei Ebenen feststellen (7, 9). Die Herzkatheteruntersuchung ist die Form der invasiven Diagnostik. Sie dient der Beantwortung spezieller Fragestellungen wie der präoperativen Vitiendiagnostik, dem Nachweis der Ätiologie, der Diagnostik der Koronararterien oder für eine Myokardbiopsie (7, 11).

2.1.7 *Therapie*

Die Behandlung einer Herzinsuffizienz ist dann indiziert, wenn PatientInnen Beschwerden haben oder die Ejektionsfraktion unter 40 Prozent liegt. Die wesentlichen Ziele einer Therapie sind die Senkung der Sterblichkeit, der Hospitalisationsrate sowie die Verbesserung von Beschwerden, die Reduzierung von Begleiterkrankungen und die Hemmung der Progression (26).

Die Therapie der Herzinsuffizienz unterteilt sich in kausale Therapie, symptomatische Therapie und als ultima ratio allenfalls eine Herztransplantation (7).

Die **kausale Therapie** ist die Behandlung der Ursachen einer Herzinsuffizienz. Man versucht durch diese, Risikofaktoren wie Diabetes, Hypertonie oder hohe Blutfette zu minimieren und konsequent zu therapieren. Außerdem unterliegen der kausalen Behandlung die Therapie einer Herzrhythmusstörung, Myokarditis, Blutdruckkrise sowie das Gewährleisten einer schnellen Revaskularisation nach einem Myokardinfarkt wie auch die operative Sanierung etwaiger Klappenfehler (7, 11).

Die **symptomatische Therapie** unterteilt sich in eine medikamentöse Form, eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), die Implantation eines Kardioverters-Defibrillators (ICD) und in Allgemeinmaßnahmen (7). Die medikamentöse Therapie ist eine Stufentherapie, welche sich nach der Schwere der Erkrankung richtet. Die Schwere der Herzinsuffizienz lässt sich wiederum mit der NYHA-Klassifikation abschätzen. Die medikamentöse Therapie besteht aus β -Blocker, ACE-Hemmer, Diuretika, Aldosteronantagonisten, AT_1 -Rezeptorblocker, Herzglykoside und

Kalziumantagonisten. Zusätzlich können noch je nach Indikation Antiarrhythmika, Antikoagulantien und Vasodilantien eingesetzt werden (7, 11).

Medikament	Asymptomatische LV-Dysfunktion/NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	Indiziert	Indiziert	Indiziert	Indiziert
β-Blocker (ohne ISA)	■ nach Myokardinfarkt ■ bei Hypertonie	Indiziert*	Indiziert*	Indiziert*
Diuretika				
■ Thiazide	Bei Hypertonie	Bei Flüssigkeitsretention oder ehemals vorgelegener Flüssigkeitsretention	■ indiziert ■ zur Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung	■ indiziert ■ zur Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung
■ Schleifendiuretika	–	Bei Flüssigkeitsretention oder ehemals vorgelegener Flüssigkeitsretention	Indiziert	Indiziert
Aldosteron-Antagonisten	Nach Myokardinfarkt	Nach Myokardinfarkt	Indiziert	Indiziert
AT ₁ -Rezeptor-Blocker	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz
Herzglykoside	Bei tachysystolischem Vorhofflimmern	■ bei tachysystolischem Vorhofflimmern ■ im Sinusrhythmus nach Besserung von schwerer Symptomatik**	Indiziert**	Indiziert**

Abbildung 4: Therapieschema der Herzinsuffizienz, mit freundlicher Genehmigung von Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. Z Kardiol. 2005 Aug;94(8):488-509

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist bei PatientInnen indiziert, deren Sinusrhythmus erhalten ist, die Aktivität der Ventrikel jedoch asynchron abläuft. Diese PatientInnen befinden sich meist im NYHA Stadium III bis IV und weisen eine schlechte Ejektionsfraktion von meist unter 35 Prozent auf. Diese Therapie verfolgt das Ziel, beide Ventrikel mittels einer vorhofgesteuerten biventrikulären Elektrostimulation in einen synchronen Rhythmus zu bringen, um die Pumpleistung und die Prognose der PatientInnen zu verbessern (7).

Der ICD wird als Sekundärprophylaxe nach einer Reanimation bei Kammerflimmern eingesetzt. Er wird auch zur Primärprophylaxe alleine oder in Kombination mit einem CRT-System eingesetzt und verbessert die Prognose bei schwerer Herzinsuffizienz und schlechter Pumpfunktion mit einer Ejektionsfraktion von unter 35 Prozent (7).

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Therapie der Herzinsuffizienz ist, dass man PatientInnen über gewisse Risikofaktoren und Allgemeinmaßnahmen wie Ernährung, Nikotinkarenz und Gewichtsreduktion aufklärt (siehe **Abbildung 5**) (11).

■ Gewichtsnormalisierung	(IIaC)
■ Begrenzte Kochsalzzufuhr, kein Nachsalzen	(IIaC)
■ Limitierung der Flüssigkeitszufuhr auf 2 l/Tag, bei schwerer Herzinsuffizienz 1–1,5 l/Tag Anpassung in besonderen Situationen (Wärme, Erbrechen, Diarrhö, Fieber etc.) tägliche Gewichtskontrolle morgens nüchtern	(IC)
■ Reduktion koronarvaskulärer Risikofaktoren	(IC)
■ Begrenzung des Alkoholkonsum (Männer ≤ 30 g/Tag entsprechend etwa 0,5 l Bier oder 0,25 l Wein; Frauen ≤ 20 g/Tag entsprechend etwa 0,3 l Bier oder 0,20 l Wein)	(IIbC)
■ Nikotinkarenz	(IC)
■ Keine Reisen in große Höhe, heißes oder feuchtes Klima kurze Flüge günstiger als längere Reisen mit anderen Transportmitteln, bei schwerer Herzinsuffizienz können lange Flüge zu Dehydratation, peripheren Ödemen oder tiefen Venenthrombosen führen, Anpassung der Diuretika-/Vasodilatantiendosis entsprechend des Klimas	(IC)
■ Ein moderates körperliches Ausdauertraining ist bei stabiler chronischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium I–III zu empfehlen	(IB)
Zur Dyspnoe führende körperliche Anstrengungen und speziell isometrische Belastungen, die zu einer peripheren Widerstandserhöhung führen, sind generell zu vermeiden	(IC)
Strenge körperliche Schonung und Bettruhe nur bei akuter bzw. dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz indiziert	(IC)
■ Bei systolischer Herzinsuffizienz Begleitmedikation mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, Kalzium-Antagonisten (Verapamil, Diltiazem, Dihydropyridine der 1. Generation), trizyklischen Antidepressiva, Klasse-I-Antiarrhythmika, Kortikosteroiden und Lithium vermeiden	(IC)

Abbildung 5: Verhaltensempfehlungen bei chronischer Herzinsuffizienz, mit freundlicher Genehmigung von Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. Z Kardiol. 2005 Aug;94(8):488-509

Die Herztransplantation ist dann gerechtfertigt, wenn eine terminale Herzinsuffizienz vorliegt, bei der die konservativen Therapiemöglichkeiten keinen Effekt mehr haben. Diese ist meist durch eine infauste Prognose im NYHA Stadium IV mit einer Ejektionsfraktion von unter 20 Prozent gekennzeichnet. Kontraindiziert ist sie bei über 70-jährigen PatientInnen, bei Drogen- und Alkoholabhängigen sowie bei fixiertem pulmonalem Hochdruck, Malignomen und anderen schweren Grunderkrankungen (7, 11).

2.2 *Osteoporose*

2.2.1 *Definition*

Die Osteoporose ist eine Erkrankung des Skelettsystems, die eine Störung in der Mikroarchitektur des Knochens aufgrund eines Ungleichgewichts in der Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten zur Folge hat. Als Folge des Rückgangs der Knochenmasse entsteht eine Instabilität des Knochengewebes und eine damit verbundene Anfälligkeit für Frakturen (7, 8).

2.2.2 *Epidemiologie*

Die Osteoporose teilt man in eine primäre und sekundäre Form ein, wobei die primäre mit 95% die weitaus häufigere ist (7). Frauen nach der Menopause sind bei weitem am häufigsten betroffen, denn jede dritte von ihnen entwickelt eine Osteoporose. Insgesamt sind 80% aller Osteoporosefälle auf postmenopausale Frauen zurückzuführen (7).

Mit 5% ist die sekundäre Osteoporose eine viel seltenere Erkrankung, sie ist hauptsächlich durch Glukokortikoidtherapie und Immobilisation verursacht. Die Folgen der Osteoporose sind gehäuftes Auftreten von Wirbelkörper-, Schenkelhals- und anderen Frakturen und eine damit verbundene erhöhte Mortalitätsrate (7, 8).

2.2.3 Ätiopathogenese

Gründe für die Entstehung der Osteoporose sind eine veränderte Aktivität, Lebensdauer oder auch eine abgeänderte Stimulierbarkeit der beiden Zelltypen (8). Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und somit auf die Entstehung der Osteoporose haben zahlreiche Faktoren des menschlichen Körpers. Zum einen wirken Zytokine und Hormone, aber auch Vitamin D₃, Wachstumsfaktoren und Östrogene regulierend auf den Knochenstoffwechsel (8). Vitamin D₃ erhöht die Spiegel von Kalzium und Phosphat im Blut und wirkt sich somit positiv auf die Mineralisation des Knochens aus (27). Ein Überschuss an Glukokortikoiden sowie ein Östrogen- und Insulinmangel tragen zur Entstehung der Osteoporose bei (23). Östrogene fördern allgemein die Aktivität der Osteoblasten und sind somit ein wesentlicher Faktor des Aufbaus des Knochens. Bei postmenopausalen Frauen kommt es hingegen zu einer Verminderung der Östrogenproduktion und eine damit verbundene kürzere Lebensdauer der Osteoblasten sowie zu einer Verminderung von Osteoprotegerin (OPG). Beides führt zu einer vermehrten Aktivität der Osteoklasten und in weiterer Folge zur Entstehung der Osteoporose (8). Zur primären Osteoporose gehören die idiopathische, die postmenopausale und die senile Osteoporose. Weitaus seltener ist die sekundäre Osteoporose, die sich auf eine Immobilisation, Steroidtherapie, Hyperthyreose usw. zurückführen lässt (7). Wie stark sich eine Osteoporose manifestiert, hängt auch mit der Gesamtknochenmasse zusammen. Diese ist bis zu 70% genetisch definiert, kann aber ungefähr bis zum 30. Lebensjahr positiv beeinflusst werden (8).

2.2.4 Osteoporose und Herzinsuffizienz

Verschiedene Studien der letzten Jahre untersuchten den möglichen Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und Osteoporose. Da die Herzinsuffizienz vermehrt im höheren Lebensalter auftritt, bestehen häufig auch schon weitere Begleiterkrankungen, darunter befindet sich unter anderem die Osteoporose. In einer Gruppe von 101 PatientInnen, die aufgrund einer aussichtslosen Prognose ihrer Herzinsuffizienz auf eine Herztransplantation warteten, fand man bei allen eine verminderte Knochendichte und bei vielen, Hyperparathyreoidismus und Vitamin-D-

Mangelerkrankungen (28). Diese Entdeckungen wurden durch andere Studien weiter bestätigt und man fand heraus, dass das Frakturrisiko für herzinsuffiziente PatientInnen um das Vierfache und jenes für Hüftfrakturen um das Sechsfache erhöht ist (29). Carbone et al. entdeckten, dass es in fünf Prozent der Herzinsuffizienten zu einer Hüftfraktur kommt, was eine Verdoppelung im Verhältnis zur gesunden Kontrollgruppe bedeutet (30). Die Gründe dafür liegen wahrscheinlich in gemeinsamen Risikofaktoren für Osteoporose und Herzinsuffizienz, wie Diabetes, Nierenfunktionsstörung, Alter, Rauchen, schlechte Ernährung und mangelnde Bewegung. Erhöhte Aldosteronspiegel spielen eine Rolle in der Entstehung der Herzinsuffizienz, sind aber auch durch eine erhöhte renale Calcium- und Magnesiumausscheidung und einen damit verbundenen sekundären Hyperparathyreoidismus mit einer erhöhten Anfälligkeit für Frakturen verbunden. Dieser Effekt konnte bisher aber nur in Tiermodellen bewiesen werden (30, 31). Zusätzlich spielen auch Medikamente wie Thiaziddiuretika und Vitamin K-Antagonisten, die bei Herzinsuffizienten eingesetzt werden, eine Rolle für das Frakturrisiko (32).

Herzinsuffizienzmedikamente die einen Einfluss auf den Knochen haben	
Positiver Einfluss	Negativer Einfluss
Statine β-Blocker Thiaziddiuretika Nitrate ACE Inhibitoren	Schleifendiuretika Vitamin K-Antagonisten

Tabelle 3: Medikamente, welche bei Herzinsuffizienz eingesetzt werden und einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben mod. nach Walsh JS, Newman C, Eastell R. Heart drugs that affect bone. Trends Endocrinol Metab. 2012 Apr;23(4):163-8

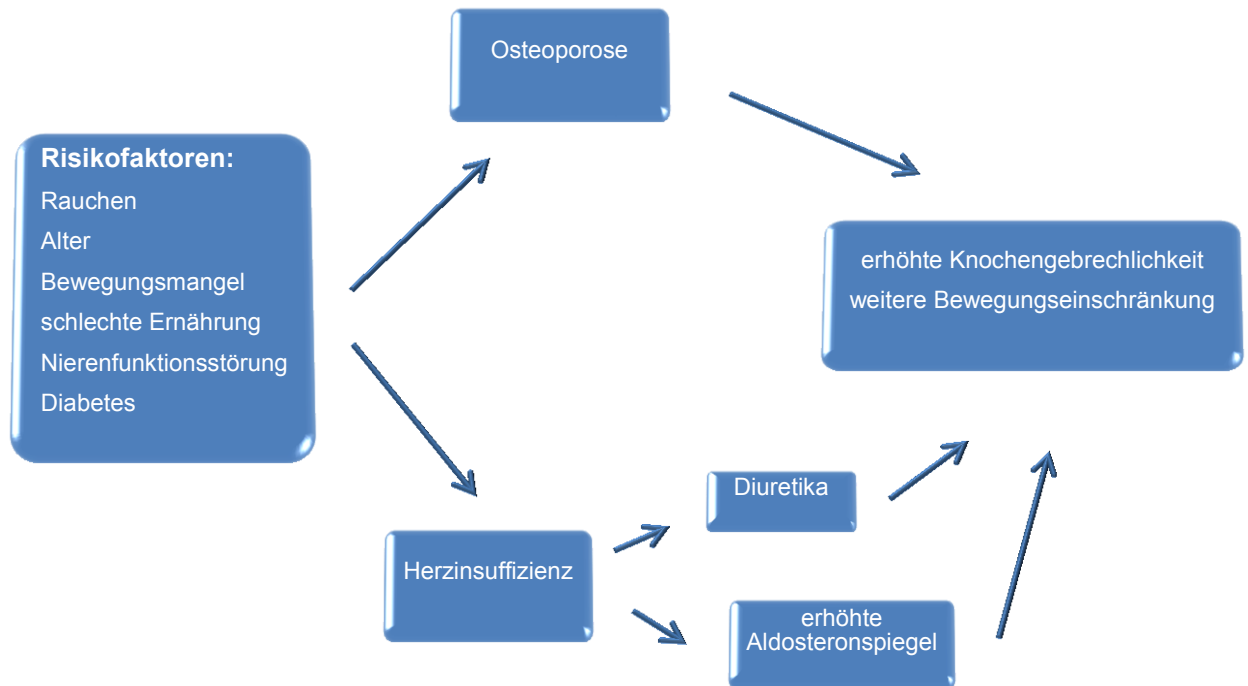


Abbildung 6: Überblick über Risikofaktoren und Entstehung der Osteoporose und Zusammenhang mit Herzinsuffizienz

2.3 *Knochenstoffwechsel*

Knochen befinden sich ständig in einem Umbauprozess. Dieser Vorgang, der aus Knochenresorption und Knochenformation besteht, wird als Remodeling bezeichnet. Voraussetzung für einen gesunden Knochen ist, dass sich diese beiden Abläufe in einem ständigen Gleichgewicht befinden, um zu vermeiden, dass der Knochen Schaden nimmt (33). Hierbei ist zu beachten, dass wir physiologischerweise in unserer Jugend vermehrt Knochen aufbauen und zirka ab dem 30. Lebensjahr überwiegend abbauen (8). Daher verschiebt sich das Gleichgewicht von Resorption und Formation auch dementsprechend. Die treibenden Kräfte für den Knochenumbau sind unter anderem Mikrofrakturen und eine sich ständig verändernde mechanische Belastung (34, 35). In weiterer Folge ist das Remodeling auch für den Erhalt der Kalzium- und Phosphat-Homöostase sowie zur Ausrichtung von Fehlstellungen nach Frakturen und für die Proportionen während des Längen- und Dickenwachstums zuständig. Diese haben zur Folge, dass bei Erwachsenen zirka fünf Prozent des Skeletts pro Jahr erneuert werden (35). Die beiden Hauptakteure des Knochenstoffwechsels sind Osteoblasten und Osteoklasten. Ein

weiterer Zelltyp des Knochens, der aber weniger am Umbau beteiligt ist als vielmehr an der Erkennung von Mikrofrakturen oder veränderten Belastungen, ist der Osteozyt (33, 35).

Osteoblasten sind mononukleäre Zellen im Knochen, die für den Aufbau oder die Formation zuständig sind. Man kann sie perlenschnurartig angelagert auf der Knochenoberfläche oder im Inneren des Knochens finden, da sie einer freien knöchernen Oberfläche angelagert sind (35). Sie gehen aus mesenchymalen Stammzellen unter dem Einfluss von Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP-2) hervor und bilden das Osteoid (34, 36). Die pluripotenten mesenchymalen Stammzellen haben die Fähigkeit sich außer zu Osteoblasten auch noch zu Chondroblasten, Fibroblasten, Myoblasten und Adipozyten zu differenzieren (37). Das Osteoid ist die Interzellulärsubstanz, welche nicht mineralisiert ist und zu 90 bis 95 Prozent aus Typ-1-Kollagen besteht. Ein weiteres Produkt der Osteoblasten ist die alkalische Phosphatase, ein Enzym, welches den Knochen auf die Mineralisierung vorbereitet (35). Über die alkalische Phosphatase kann man auch die Aktivität der Osteoblasten überwachen. Außerdem produzieren Osteoblasten Wachstumshormone wie Insulin-like Growth Factor 1 (IGF 1) oder Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (FGF). An der Zelloberfläche besitzen Osteoblasten Rezeptoren für Parathormon, Insulin, Prolaktin, Wachstumshormone, Schilddrüsenhormone und Progesteron. Des Weiteren gibt es nukleäre Rezeptoren für Östrogen, Androgene und Vitamin D (37). Ein Großteil der Osteoblasten geht im Laufe der Zeit durch Apoptose zugrunde. In zirka 30 bis 50 Prozent entwickeln sich Osteoblasten zu Osteozyten und Deckzellen, die sich auf der Knochenoberfläche ablagern (35).

Osteoklasten bauen den Knochen ab. Sie sind zirka fünf Mal größer als Osteoblasten, können bis zu 100 Zellkerne haben und stammen von hämatopoetischen Stammzellen ab (35). Auch Osteoklasten befinden sich an der Oberfläche des Knochens. Sie fressen sich in den Knochen und bilden Höhlen, die sogenannten Howship-Lakunen (34). Für die Knochenresorption bilden sie Säure und spezielle Proteasen (35, 36). Beeinflusst wird ihre Funktion unter anderem durch Osteoblasten über Osteoprotegerin (OPG) und Receptor Activator of NF- κ B Ligand (RANKL). Die Bindung von OPG an RANKL stört die Differenzierung der Osteoklasten und fördert deren Apoptose (36).

Osteozyten sind die im Knochen eingemauerten Osteoblasten und liegen in Lakunen im mineralisierten Knochen (34). Osteozyten bilden ein Synzytium, indem sie über Zellfortsätze miteinander verbunden sind und mit Deckzellen an der Knochenoberfläche (35). Diese Zellfortsätze dienen der Mechanotransduktion, der Kommunikation und der Mineralstoff-Homöostase (35). Die Mechanotransduktion ist ein Vorgang, bei dem die mechanische Krafteinwirkung auf den Knochen in biochemische Vorgänge umgewandelt wird. Die Osteozyten übernehmen die Funktion der Mechanosensoren. In ihnen wird über Krafteinwirkung ein Signal erzeugt, welches auf die Deckzellen blockierend wirkt (36). In Folge dessen nimmt das Remodeling bei geringer Krafteinwirkung zu, da dadurch das inhibitorische Signal abgeschwächt wird. Zugleich nimmt es aber auch bei hoher Belastung zu, da hierbei die Signalerzeugung gestört wird und die Deckzellen weniger inhibiert werden (35).

2.3.1 *Regulation des Knochenstoffwechsels*

Die Regulation des Knochenstoffwechsels unterliegt verschiedenen Hormonen. Die wichtigsten sind Vitamin D und Parathormon. Weitere sind Wachstumshormone, Geschlechtshormone, Glukokortikoide und lokal wirksame Wachstumsfaktoren. Diese Hormone regulieren hauptsächlich die Kalzium- und Phosphatspiegel im Blut (35). Je nach Bedarf werden Kalzium und Phosphat erhöht oder erniedrigt. Überschreiten beide das Löslichkeitsprodukt, entsteht im Körper Hydroxylapatit, ein Kalziumphosphat. Dieses Hydroxylapatit ist der Hauptbestandteil des Knochens und wird den Kollagenfibrillen im Knochen angelagert (27, 35).

2.3.1.1 *Vitamin D*

Ein Großteil des im menschlichen Körper vorhandenen Vitamin D entsteht über die Haut. Aus 7-Dehydrocholesterin entsteht in dieser mit Hilfe von UV-Strahlen Cholecalciferol und Prävitamin D. Diese wiederum binden im Blut, mit unterschiedlicher Affinität, an das Vitamin D-Bindungsprotein. Die Affinität von Cholecalciferol zum Vitamin D-Bindungsprotein ist höher als jene von Prävitamin D und daher sind die Blutspiegel von Cholecalciferol im Blut höher (27). Der nächste Schritt vollzieht sich in der Leber, hier wird es zu Calcidiol oder 25-Hydroxycholecalciferol hydroxyliert. Anschließend gelangt es in die Nieren, wo es den letzten Syntheseschritt erfährt und zu 1,25(OH)₂-Cholecalciferol umgewandelt wird (27, 35). Auslöser für diesen Vorgang sind im Allgemeinen niedrige Kalziumspiegel. Auch wird die Entstehung positiv von Parathormon und niedrigen Phosphatspiegel beeinflusst. Hingegen wird sie durch hohe Phosphatspiegel und hohe Kalziumspiegel gehemmt (27, 35, 36). Vitamin D wird mit Hilfe des Blutes im ganzen Körper verteilt und bindet an nukleäre Vitamin D-Rezeptoren (VDR). Seine Wirkung entfaltet es hauptsächlich im Darm, indem es die Resorption von Kalzium und Phosphat steigert. Im Knochen fördert es die Mineralisation, wobei man bei Überdosierung eine verstärkte Knochenresorption beobachten kann. Vitamin D ist auch in vielen anderen Organen wirksam (27).

2.3.1.2 *Vitamin D-Mangel*

Ein schwerer Vitamin D-Mangel, der zum Beispiel durch Niereninsuffizienz, Störung der Fettverdauung oder mangelnde UV-Licht Exposition entstehen kann, führt dazu, dass weniger Kalzium aus dem Darm resorbiert wird. Durch die resultierende Hypokalzämie wird über erhöhte Parathormonspiegel das Skelett demineralisiert. Dieser pathogene Prozess führt im Erwachsenenalter zur Osteomalazie und im Kindesalter zur Rachitis (27).

2.3.1.3 *Parathormon*

Ein weiterer den Knochenstoffwechsel beeinflussender Faktor ist das Parathormon (27). Dieses Peptidhormon besteht aus 84 Aminosäuren, hat eine Halbwertszeit von ca. drei Minuten und wird in den Nebenschilddrüsen gebildet (7, 27). Eine Hyperkalzämie wird von den Kalzium-Sensoren der Nebenschilddrüse registriert und hemmt die Freisetzung von Parathormon. Eine vermehrte Produktion erfährt es bei einer Hypokalzämie (27). Parathormon mobilisiert Kalzium aus dem Knochen, indem es die Osteoklasten aktiviert. Das dadurch vermehrt anfallende Phosphat wird vermehrt renal ausgeschieden, wodurch wiederum die Kalziumfreisetzung aus dem Knochen erhöht wird. An der Niere fördert es außerdem die Kalziumrückresorption sowie die Bildung von Calcitriol. Durch die beiden letztgenannten Schritte wird ein Ausfällen von Kalziumphosphat im Gewebe verhindert (27, 35).

2.3.2 *Marker des Knochenstoffwechsels*

Marker des Knochenstoffwechsels lassen sich in zwei Gruppen einteilen (33). Eine Gruppe sind **Knochenbildungsmarker**, zu diesen gehören:

- Alkalische Phosphatase inklusive knochenspezifische alkalische Phosphatase (bALP),
- Osteokalzin (OC),
- Carboxy-terminale Prokollagen TYP I-Propeptid,
- N(amino)-terminale Prokollagen TYP I-Propeptid (33, 38).

Die andere Gruppe sind **Knochenabbaumarker**. Zu diesen gehören:

- tartratresistente saure Phosphatase,
- Hydroxyprolin,
- Hydroxylysin,
- Pyridinoline,
- Desoxypyridinoline,
- Telozeptid-Kollagen-Crosslinks (33, 38).

2.3.2.1 *Marker der Knochenbildung*

2.3.2.1.1 *Osteokalzin*

Osteokalzin (OC) wird von Osteoblasten produziert (35). Es besteht aus 49 Aminosäuren und besitzt bis zu drei gamma-Carboxyglutaminsäure Reste. Diese Glutaminsäurereste sind wichtig für die Kalziumbindung, denn der Hauptteil des neu produzierten Osteokalzins wird sofort in die organische Knochenmatrix eingebaut. Ein kleiner Teil gelangt ins Blut und wird dort proteolytisch gespalten (35, 39). Da aber auch durch die Knochenresorption Osteokalzinfragmente in das Blut geraten, kann der Osteokalzinwert nicht nur als Marker für den gesteigerten Knochenanbau angesehen werden, sondern muss auch als Knochenumbau-marker interpretiert werden. Nachgewiesen wird Osteokalzin mittels Chemilumineszenz-Immunoassay im Urin und im Serum. Am diagnostisch sinnvollsten ist es das Osteokalzin am frühen Morgen zu messen, wobei eine Halbwertszeit von nur vier Minuten zu beachten ist (39).

Außerdem ist das Osteokalzin während des Längenwachstums und in der Kindheit physiologischerweise erhöht. Primärer/sekundärer Hyperparathyreoidismus, Knochenmetastasen, Frakturen, eine High-turnover Osteoporose, Hyperthyreose und Osteomalazie können für erhöhte Osteokalzinwerte verantwortlich sein. Hingegen finden sich niedrigere Werte bei der rheumatoiden Arthritis, beim Hypoparathyreoidismus und bei der Low-turnover Osteoporose (39).

2.3.2.1.2 *Alkalische Phosphatase*

Die alkalische Phosphatase unterteilt sich in verschiedene Isoenzyme, die in vielen unterschiedlichen Geweben, wie Leber, Plazenta, Dünndarm und Knochen im menschlichen Körper vorkommen. Im Knochen wird es durch die Osteoblasten gebildet. Die Isoenzyme der alkalischen Phosphatase unterscheiden sich in ihrer Hitzestabilität und ihren elektrophoretischen Eigenschaften. Außerdem kann die alkalische Phosphatase Phosphorsäuremonoester hydrolytisch spalten, wodurch Phosphat und Alkohol freigesetzt werden (38, 39).

2.3.2.1.3 *Knochenspezifische alkalische Phosphatase*

Die knochenspezifische alkalische Phosphatase wird benötigt, wenn man nur Veränderungen des Knochenstoffwechsels bestimmen will, da hierfür die alkalische Phosphatase zu wenig sensitiv und spezifisch ist. Das ist für die Diagnostik und den Verlauf von Knochenerkrankungen wie Morbus Paget, Osteomalazie, Osteoporose oder Knochenmetastasen hilfreich (39).

Die Möglichkeiten in der Diagnostik sind vergleichbar mit jenen von Osteokalzin. Vorteilhaft ist hingegen, dass die knochenspezifische alkalische Phosphatase nicht von der Nierenfunktion abhängig ist, keiner Tagesrhythmik unterliegt und auch stabiler als Osteokalzin ist. Nachteilig auf die Diagnose kann sich eine schwere Lebererkrankung auswirken. Diese hat zur Folge, dass es zu Kreuzreaktionen mit dem Leberisoenzym kommen kann. Außerdem sinken erhöhte Werte bei Glukokortikoidgabe langsamer ab als das Osteokalzin (39).

2.3.2.2 *Marker der Knochenresorption*

2.3.2.2.1 *Telopeptid-Kollagen-Crosslinks*

Zu den Telopeptid-Kollagen-Crosslinks gehört das C-terminale Crosslink (CTx), das N-terminale Crosslink (NTx) und das Kollagen Typ I C-terminale Telopeptid (ICTP). Diese entsprechen carboxy- und aminoterminalen Enden der Kollagenfibrillen, welche mit Hilfe von Hydroxypyridiniumderivaten mit anderen Kollagenfibrillen verbunden werden (39).

Kommt es zum Abbau von Typ I Kollagen, werden CTx und NTx freigesetzt und können im Serum, Urin und EDTA-Plasma erfasst werden (33). Da Typ I Kollagen ein Hauptbestandteil von Knochen ist, können erhöhte CTx und NTx Werte zur Diagnose von knochenabbauenden Prozessen herangezogen werden (34, 39). Von CTx gibt es zwei Isoformen, α - und β -CTx. Von diesen beiden Isoformen dient β -CTx, welches in reifem Knochenkollagen vorkommt und auch als Crosslaps bezeichnet wird, diagnostischen Zwecken. Es empfiehlt sich β -CTx morgens zu bestimmen, da nachts bei OsteoporosepatientInnen oder auch postmenopausalen Frauen mehr Knochen abgebaut wird (39).

2.3.2.2.2 *Tartratresistente saure Phosphatase (TRAP)*

Bei der Bestimmung der TRAP muss man beachten, dass es zwei verschiedene Formen von tartratresistenter saurer Phosphatase, TRAP 5a und 5b, im menschlichen Serum gibt. Das Isoenzym 5a wird von Erythrozyten, Makrophagen und Thrombozyten gebildet, wohingegen 5b von den Osteoklasten produziert wird (40, 41).

Die TRAP-5b kann man mittels Immunoassay oder FAICEA (fragment absorbed immunocapture enzymatic assay) erheben (42). Beim Nachweis von TRAP 5b ist kein tageszeitlicher Rhythmus zu beachten. Außerdem ist TRAP nicht von den Mahlzeiten oder der Nieren- und Leberfunktion abhängig. Eine Einschränkung erfährt die Bestimmung jedoch durch eine hohe Wahrscheinlichkeit der Kreuzreaktion mit TRAP 5a (40, 42).

3 Material und Methoden

3.1 Methoden und Design

Als Studientyp wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie gewählt. Diese Diplomarbeit beschreibt die Baseline Charakteristika der Studienpopulation. Ausgehend von der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel wurden in Zusammenarbeit mit der Herzinsuffizienzambulanz der Kardiologischen Abteilung am Universitätsklinikum Graz insgesamt 29 PatientInnen eingeschlossen und ausgewertet. Mit Hilfe eines Prüfbogens (CRF) wurden die Familien- und Medikamentenanamnese sowie personenbezogene Daten wie auch Ein- und Ausschlusskriterien erfragt.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien

In die Studie wurden weibliche und männliche Patienten eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllen mussten:

- ≥ 45 Jahre (eine Altersobergrenze wurde mit 100 Jahren festgelegt)
- Vitamin D-Spiegel im Blut ≤ 30 ng/ml
- chronische Herzinsuffizienz entsprechend NYHA II-IV
- Unterzeichneter Informed Consent

Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Hyperkalzämie (totales Serum Kalzium > 2.65 mmol/l oder ionisiertes Kalzium > 1.35 mmol/l)
- Bekannte granulomatöse Erkrankungen wie Tuberkulose oder Sarkoidose
- Schwangerschaft bzw. Stillzeit
- Nephrokalzinose, Nephro-/ Urolithiasis (≤ 1 Jahr)
- Allergie auf Cholecalciferol oder das Placebo (Erdnussöl)

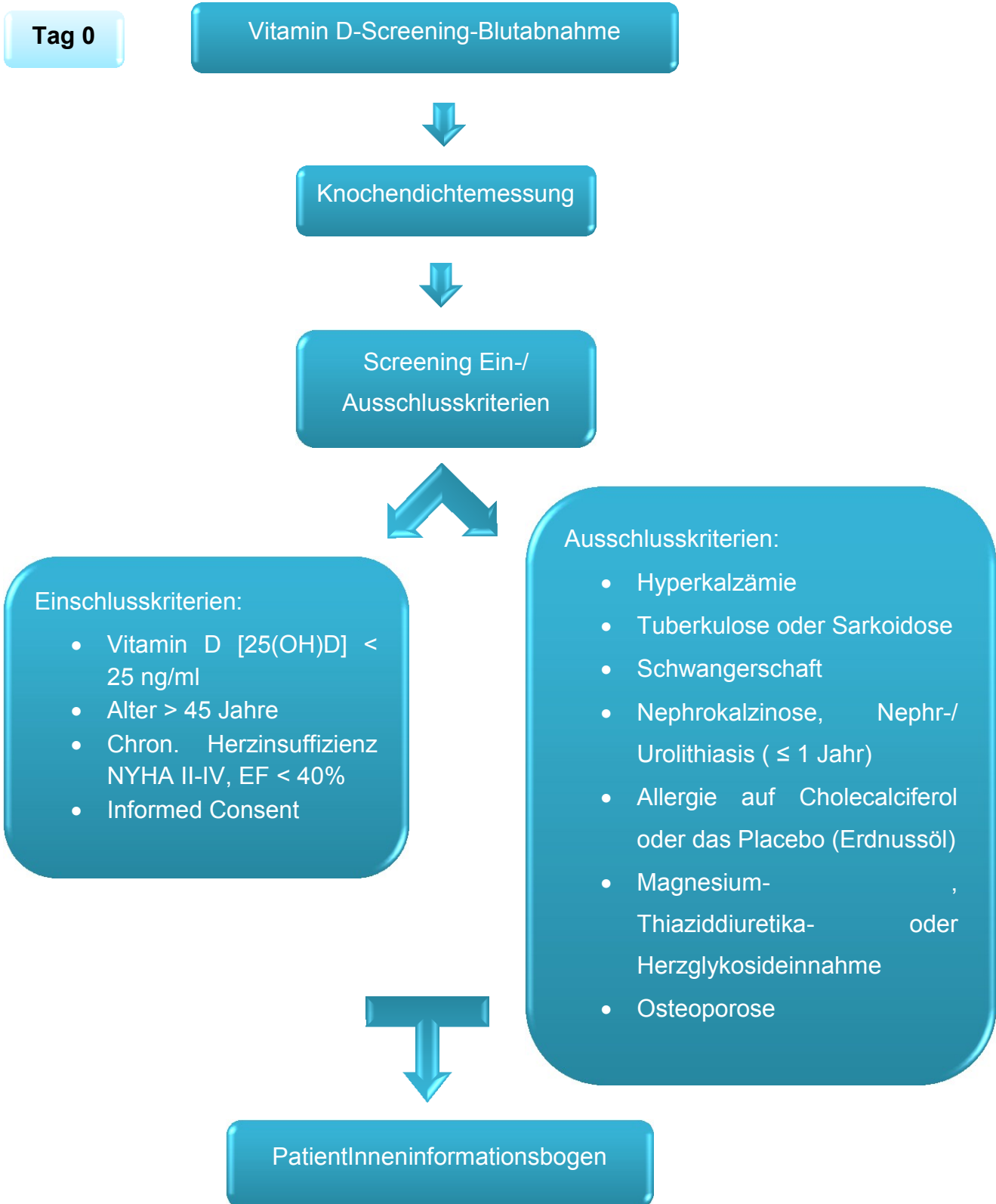
- Magnesium-, Thiaziddiuretika- oder Herzglykosideinnahme
- Behandlungsbedürftige Osteoporose

3.1.2 *Ethikkommission*

Am 20.09.2010 wurde der Antrag auf Zulassung des Forschungsprojektes unter dem Titel „Parameter des Knochenstoffwechsels bei herzinsuffizienten PatientInnen und Korrelation mit NT-pro BNP“ bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht. Anschließend erfolgte die Einreichung bei der österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES). Der Antrag für die Ethikkommission setzt sich aus einem allgemeinen Teil A und einem speziellen Teil B zusammen. Im Teil A sind Daten enthalten wie z.B. Art des Projektes (Klinische Prüfung eines registrierten Arzneimittels), Fachgebiet der Studie (Endokrinologie und Kardiologie), geplante Anzahl der Prüfungsteilnehmer/innen (30-35), Charakteristika der Prüfungsteilnehmer/innen (mittels Einschlusskriterien), Untersuchungsdauer (12 Monate), Gesamtdauer der Studie (18 Monate), sowie Angaben zur Diagnostik und Therapie (2-3x Blutabnahme, 2-3x Harnprobe und 2x Knochendichtemessung). Ethische Überlegungen (allfällige Unannehmlichkeiten/Kosten/Nutzen für die Teilnehmer), die Beschreibung der Probandenrekrutierung (PatientInnen der Herzinsuffizienzprechstunde des LKH-Universitätsklinikum Graz werden bei Interesse an einer Studienteilnahme auf Ein- und Ausschlusskriterien gescreent), die voraussichtlichen Vorteile für die eingeschlossenen Prüfungsteilnehmer/innen (Es wird erwartet, dass Vitamin D auf die dargestellten primären und sekundären Endpunkte einen positiven Einfluss haben wird), Finanzierung der Studie (Eine Teilfinanzierung der Studie wurde durch die Firma Fresenius Kabi angestrebt. Diese stellte die Studienmedikation zur Verfügung. Zusätzlich wurden Möglichkeiten für nationale Finanzierung überprüft (FWF)) wurden ebenso aufgelistet. Außerdem wurden alle relevanten Unterlagen (Studienprotokoll, PatientInneninformation, Prüfbogen und EudraCT-Formular Request for Opinion of the ethics committee) beigelegt. Im Teil B sind Angaben zum Prüfer (Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Karin Amrein) als auch die Namen der verantwortlichen Mitarbeiter enthalten. Die Studie wurde von der Ethikkommission mit Erteilung des positiven Kommissionsbescheides (EK-Nummer 23-016 ex 10/11) am 15.11.2010 freigegeben.

3.2 *Ablauf der Studie*

Bei den PatientInnen der Kardiomyopathie (CMP) Ambulanz wurde im relevanten Zeitraum routinemäßig eine Vitamin D-Bestimmung durchgeführt. PatientInnen, welche für die Studie in Frage kamen, wurden nach Durchsicht ihrer Krankengeschichte und Abgleichung der Ein- und Ausschlusskriterien persönlich in der CMP Ambulanz angesprochen. Bei Interesse der PatientInnen wurden sie persönlich über die Studie aufgeklärt und ihnen der PatientInneninformationsbogen ausgehändigt, welcher ausführlich über die für die PatientInnen relevanten Informationen sowie über Hintergründe und Ziele aufklärt. Anschließend musste bei Zustimmung zur Teilnahme eine Einwilligungserklärung von den PatientInnen unterzeichnet werden. Nach Möglichkeit wurden am selben Tag, jedoch nicht mehr als 14 Tage später eine Harn- und Blutabnahme sowie eine Knochendichtemessung durchgeführt. Die Harn- und Blutabnahme wurde im Monat 6 und Monat 12 wiederholt. Die Knochendichtemessung wurde nur mehr im Monat 12 durchgeführt. Gemeinsam mit den PatientInnen wurde ein Fragebogen ausgefüllt welcher anthropometrische Daten und Informationen über Spitalaufenthalte, Stürze, Frakturen und Antibiotikaeinnahme in den vergangenen sechs Monaten erhob. Außerdem wurden die Hauptdiagnose, Nebendiagnosen, mögliche vergangene Vitamin D-Einnahmen und die Medikamentenanamnese erhoben. Ein EKG wurde am Tag 0, Monat 6 und Monat 12 angefertigt und der Rhythmus sowie die QTc Zeit ermittelt. Abschließend erhielten die PatientInnen nach Randomisierung die entsprechende Studienmedikation. Am selben Tag musste die PatientInnen eine Aufladedosis von 90 000 Einheiten Vitamin D₃ bzw. das entsprechende Placebo (Erdnussöl) einnehmen. Ab der darauffolgenden Woche nahmen die PatientInnen pro Woche für 24 Wochen 24 000 Einheiten Vitamin D₃ ein. Auf den folgenden beiden Seiten wird der Studienablauf grafisch dargestellt.



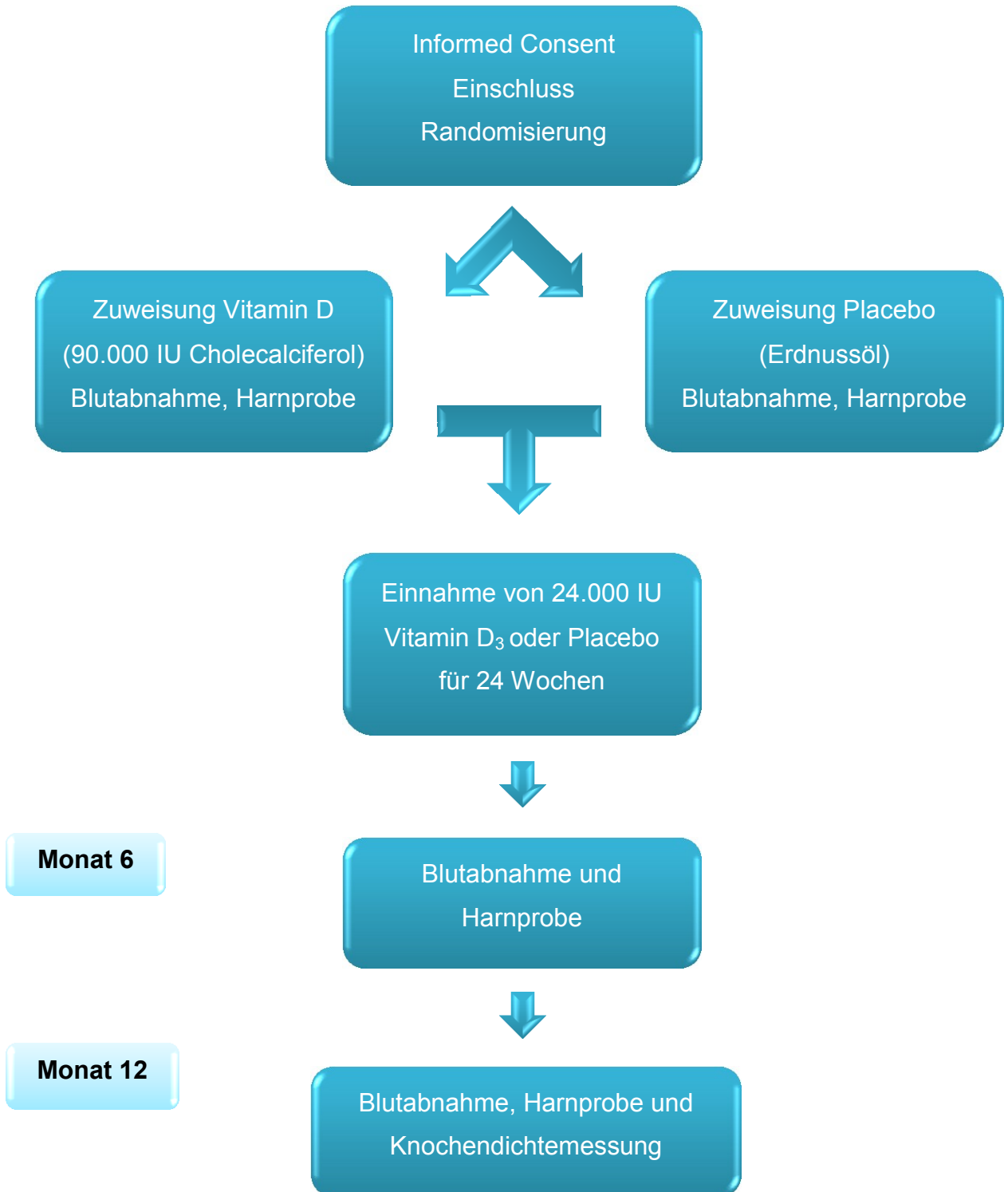


Abbildung 7: Überblick des Studienablaufs

3.2.1 *Knochendichtemessung*

Bei allen PatientInnen wurde die Knochendichte mit dem Lunar iDXA™ (GE, ORT) gemessen, welcher an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel zur Verfügung steht.

Durchgeführt wurden folgende Messungen am Einschlusstag und nach 12 Monaten:

- Gesamtkörpermessung
- Messung der Lendenwirbelsäule
- Messung der Hüfte und des Schenkelhalses rechts und links

Um die Messung korrekt und ohne Verfälschung durchführen zu können, mussten die PatientInnen alle metallischen Gegenstände (Ring, Gürtel, etc.) ablegen. Anschließend wurde der Proband auf dem Aufnahmetisch korrekt positioniert. Nach Verifizierung und Eingabe der personenbezogenen Daten im Computer wurde die Messung gestartet. Über eine im Gerät eingebaute Waage konnte das Gewicht der PatientInnen ermittelt werden. Dieses war in weiterer Folge wichtig für die Ermittlung der Messdauer und Strahlenbelastung. Im Computerprogramm wurden die zu messenden Bereiche Lendenwirbelsäule, Ganzkörpermessung, proximaler Femur rechts und links ausgewählt und die Messung gestartet. Abhängig von der Körpergröße und dem Gewicht dauerte eine gesamte Messung einige Minuten.



Abbildung 8: Durchführung einer Knochendichtemessung der Lendenwirbelsäule

3.2.2 Blutabnahme

Von allen PatientInnen wurden am Tag 0, Monat 6 und Monat 12 jeweils acht Blutröhrchen abgenommen (3 große Serum+Gel, 2 große EDTA gekühlt, 1 kleines EDTA, 1 Citrat, 1 großes Li-Hep). Davon gingen 2 große Serum + Gel Röhrchen sowie 2 große gekühlte EDTA Röhrchen an das Labor der Endokrinologie. Der dazugehörige Laborzettel wurde mit dem für die Studie und das Labor festgelegten Studiencode 167 versehen. Der Rest, sowie ein Harnröhrchen wurde mit dem Studiencode 171 versehen und an das Blocklabor zur Auswertung weitergegeben.

Studiencode 171:					
	Li-Hep	EDTA	Serum	Na-Citrat	Harn
Na, K, Cl	x				
Ca ges, Ca frei	x				
P, Mg	x				
Krea, Harnstoff	x				
ALT, AST, GGT	x				
AP, Bili ges	x				
GE, Alb, CRP	x				
NTproBNP, PCT	x				
Blutbild		x			
Chol, Tri			x		
HDL, LDL, VLDL			x		
PZ, APTT, Fib				x	
H-Krea, H-Ca					x

Tabelle 4: Erhobene Laborparameter im Blocklabor

Studiencode 167:		
	EDTA	Serum
Renin	x	
Aldosteron	x	
PTH	x	
CTx	x	
Osteokalzin	x	
25-OH-Vit.D3		x
1,25-OH-Vit.D3		x
bALP		x
TRAP		x
TSH, FT3, FT4		x

Tabelle 5: Erhobene Laborparameter im Labor der Endokrinologie

4 Ergebnisse – Resultate

Die Studie wurde so angelegt, dass die Ergebnisse auf drei Diplomarbeiten aufgeteilt sind. Der Ergebnisteil dieser Diplomarbeit enthält ausschließlich Querschnittsdaten der Studienpopulation am Einschlussstag. Die Auswertung der Statistik erfolgte mit Excel und SPSS 17.0. Es wurden Methoden der deskriptiven Statistik, Korrelationsanalysen und T-Tests bei unabhängigen Stichproben verwendet, um demografische, biochemische und klinische Daten miteinander vergleichen zu können.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde mit Hilfe der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Formel, die von der National Kidney Foundation (NKF) empfohlen wird, berechnet. Bei der Berechnung werden das Alter, das Gewicht, das Serum Kreatinin und das Geschlecht berücksichtigt.

Die Daten werden mit Mittelwert \pm Standardabweichung in Tabellen dargestellt. Liegt eine andere Form der Darstellung vor, wird es in der Tabellenbeschreibung erläutert. In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse mit Hilfe von Grafiken und Tabellen mit kurzer Beschreibung dargestellt.

4.1 Studienpopulation

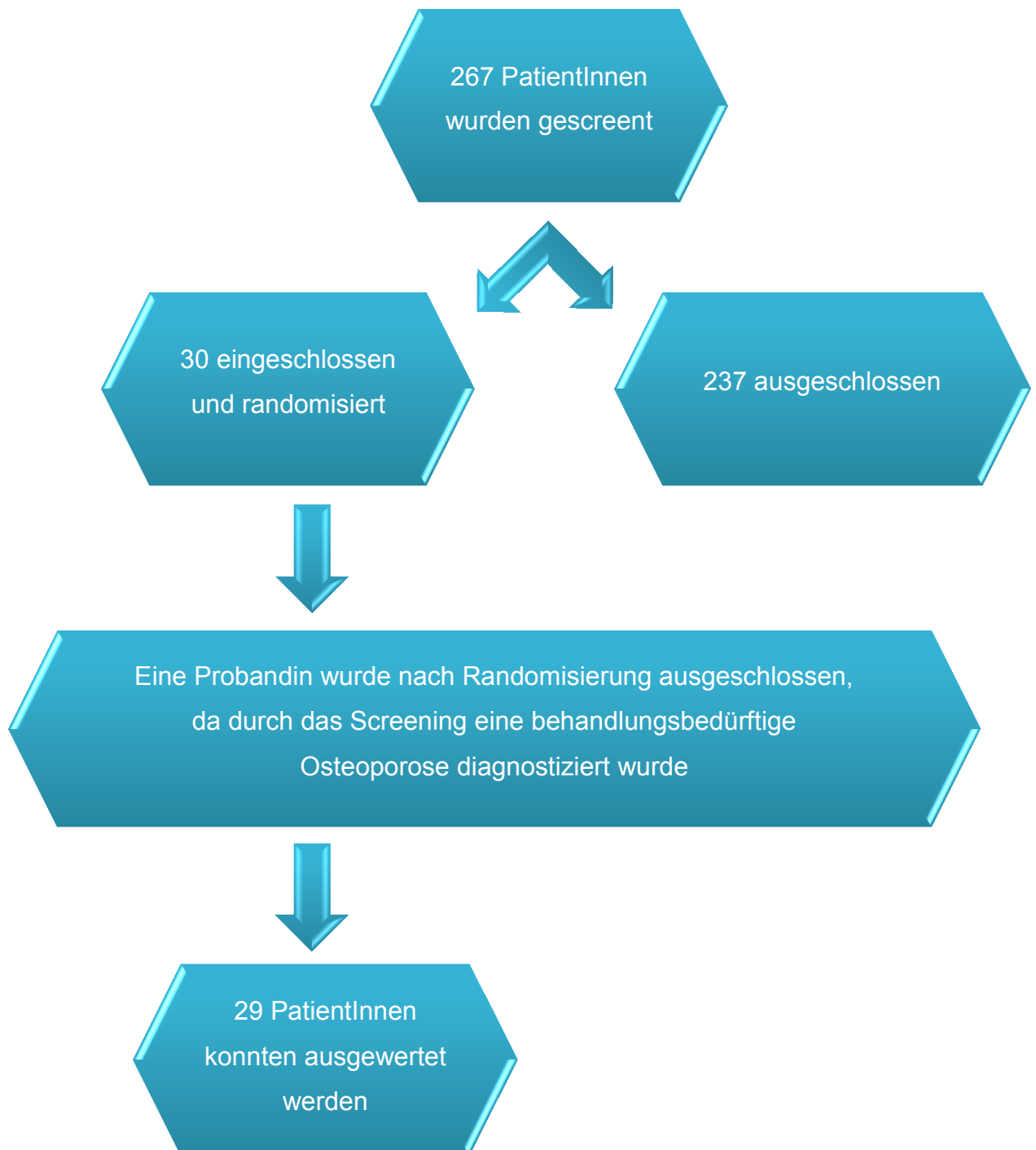


Abbildung 9: Disposition der Studienpopulation

Insgesamt wurden 267 Personen über einen Zeitraum von 15 Monaten gescreent. Die Kontaktaufnahme erfolgte direkt am Tag des Screenings oder telefonisch. Um die Aktualität des erhobenen Vitamin D-Wertes zu gewährleisten, wurden die PatientInnen nicht später als 14 Tage nach Screening kontaktiert.

Von den 267 Personen konnten 30 eingeschlossen werden. Bei einer Patientin stellte sich jedoch heraus, dass sie an einer behandlungsbedürftigen Osteoporose leidet und daher ausgeschlossen werden musste. 237 Personen erfüllten ein oder mehrere Ausschlusskriterien. Ein Überblick darüber befindet sich in der **Tabelle 6**.

Ausschlussgrund	Anzahl
Vitamin D > 30 ng/ml	78
kein Informed Consent	72
Alter ≤ 45 Jahre	44
Teilnahme an anderer Studie	17
Medikament (Magnesium, Thiaziddiuretikum und Herzglykoside)	16
telefonisch nicht erreicht	10
granulomatöse Erkrankung (Sarkoidose, Tuberkulose)	2
behandlungsbedürftige Osteoporose	1

Tabelle 6: Ausschlussgründe geordnet nach Häufigkeit

4.2 *Demographische Daten der PatientInnen*

	Häufigkeit	Prozent
Anzahl Frauen	3	10.3%
Anzahl Männer	26	89.7%
Anzahl Raucher	5	16.7%
Anzahl ehemalige Raucher	12	40%

Tabelle 7: Demographische Daten der PatientInnen, Angaben in Häufigkeit und Prozent

	Mittelwert ± Standardabweichung
Alter	59.6 ± 8.1
Body Mass Index (kg/m ²)	27.1 ± 5.0
Gewicht (kg)	83.9 ± 16.6
Größe (cm)	174.0 ± 8.6

Tabelle 8: Demographische Daten der PatientInnen, Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung

In **Tabelle 7 und 8** sind demographische Daten der PatientInnen am Einschlusstag aufgelistet. Kategorielle Daten wurden in Häufigkeit und Prozentwerten angegeben und numerische Variablen in Mittelwert ± Standardabweichung. Hierbei ist ersichtlich, dass Männer mit einem Prozentanteil von 89.7% der TeilnehmerInnen, im Verhältnis zu Frauen mit einem Anteil von 10.3%, deutlich überwiegen. Ein Grund dafür ist, dass hauptsächlich Männer die Kardiomyopathieambulanz der Kardiologie besuchen bzw. Männer vermehrt herzkrank sind. Ein weiterer Grund ist, dass Frauen weniger Interesse für die Studie zeigten.

Aus den Daten geht auch hervor, dass 12 bzw. 5 TeilnehmerInnen aktive bzw. ehemalige RaucherInnen sind.

Im Durchschnitt hatten die ProbandInnen 83.9 ± 16.6 kg und einen BMI von 27.1 ± 5.0 (kg/m²). Eine graphische Veranschaulichung der Verteilung des BMI der Studienpopulation nach dem Schema der WHO erfolgt in **Tabelle 9** (43).

Klassifikation	BMI (kg/m ²)	Anzahl
Untergewichtig	18.5	1
Normal	18.5 – 24.9	8
Übergewichtig	≥ 25	9
Adipös	≥ 30	11

Tabelle 9: Verteilung des BMI der Studienpopulation gemäß der internationalen BMI-Klassifikation der WHO

4.3 Herzinsuffizienz

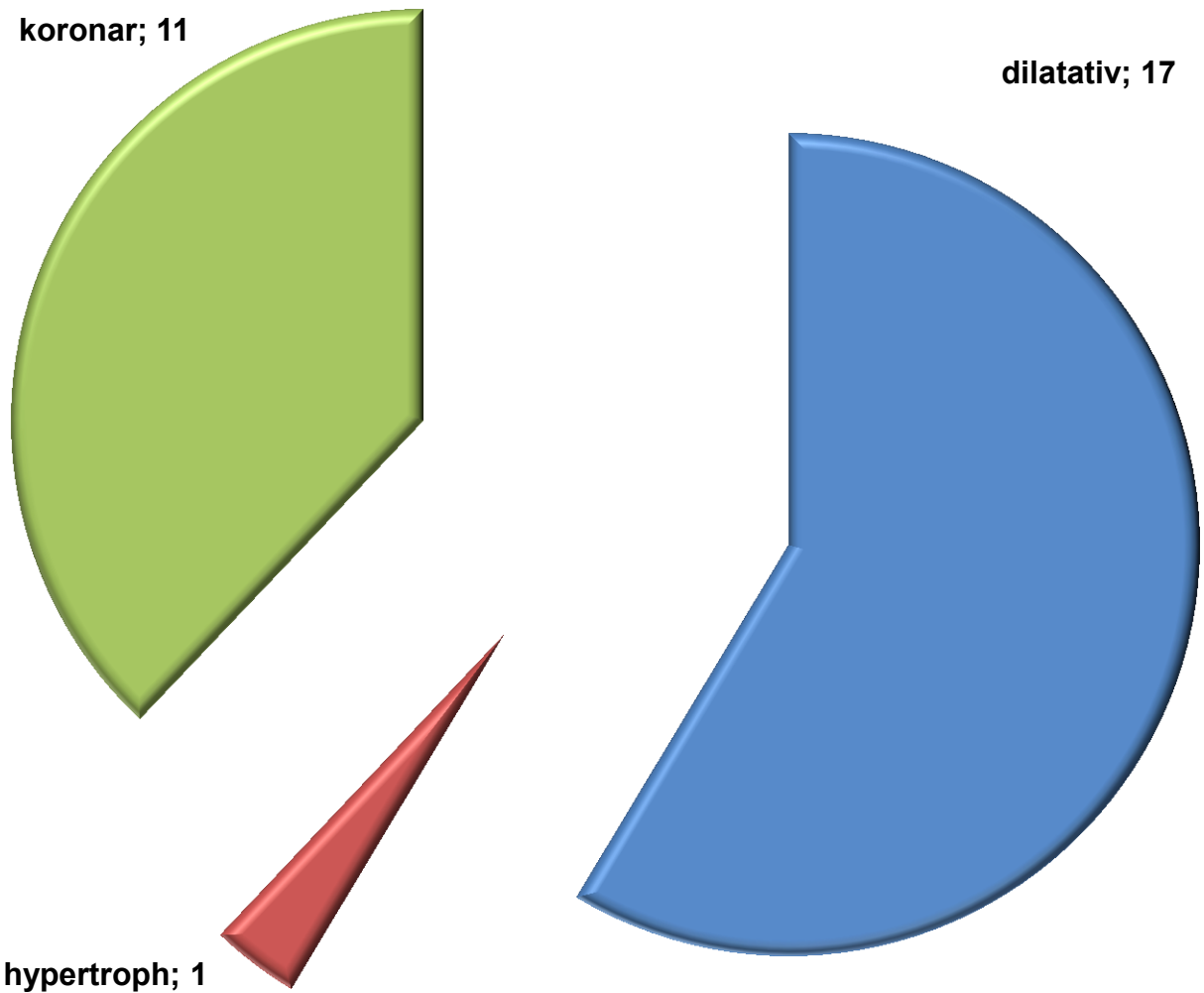


Abbildung 10: Ätiologie der Herzinsuffizienz der Studienpopulation

Durch das Kreisdiagramm in **Abbildung 10** werden die zugrundeliegenden Ursachen der Herzinsuffizienz der Studienpopulation dargestellt. Wie man erkennen kann, leidet der Großteil der Studienpopulation an einer dilatativen Kardiomyopathie bzw. koronaren Kardiomyopathie. Bei einem weiteren Patienten ist die zugrundeliegende Ursache der Herzinsuffizienz eine hypertrophe, nicht obstruktive Kardiomyopathie. Die durchschnittliche Ejektionsfraktion liegt bei $31 \pm 8\%$

4.4 *Medikamente der Studienpopulation*

In der folgenden **Tabelle 10** sind die Anzahl und der prozentuelle Anteil der Medikamentenklassen in der Studienpopulation ersichtlich. Hier zeigt sich, dass die PatientInnen eine ausgebaute Herzinsuffizienztherapie haben: alle sind mit einem Betablocker und/oder 27 sind unter ACE – Hemmer und AT II-Blocker Therapie. Die ProbandInnen nehmen keine Thiaziddiuretika ein, da es ein Ausschlussgrund unserer Studie ist.

Medikamentenklasse	Anzahl	Prozent
Betablocker	29	100%
ACE-Hemmer	20	69.0%
Schleifendiuretika	18	62.1%
Statine	16	55.2%
Aldosteronantagonisten	13	44.8%
Azetylsalizylsäurederivate	8	27.5%
AT II-Blocker	7	24.1%
Cumarine	7	24.1%
Amiodaron, Dronedaron	1	3.4%
Calciumantagonisten	0	0%
Renininhibitoren	0	0%
Thiaziddiuretika	0	0%
Andere (Protonenpumpeninhibitor, usw.)	27	93.1%

Tabelle 10: Verteilung der Medikamentenklassen auf die Studienpopulation

4.5 ICD- und ICD/CRT-Häufigkeit

Im folgenden Abschnitt wird beschrieben und anhand einer Grafik (**Abbildung 11**) veranschaulicht, wie viele ProbandInnen der Studienpopulation einen ICD oder ICD/CRT implantiert haben. Von 29 TeilnehmerInnen besitzen 6 einen ICD, 6 einen ICD/CRT und 17 keines der beiden Geräte.

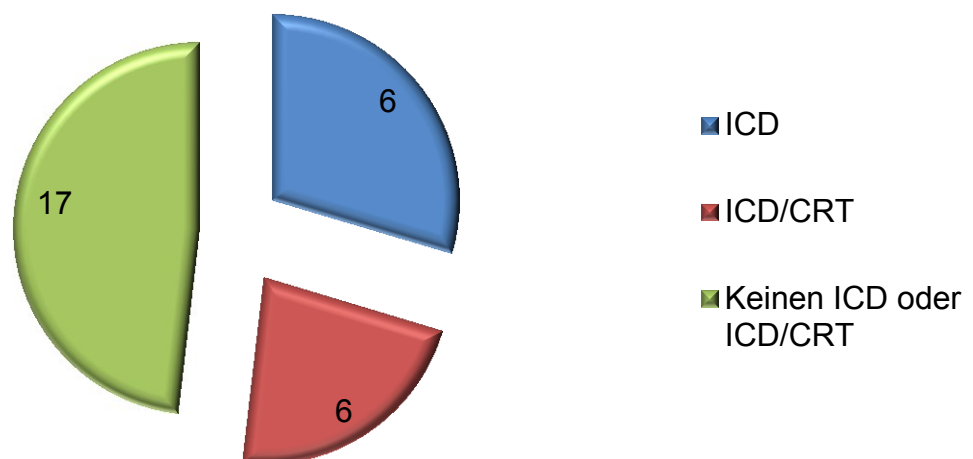


Abbildung 11: Anzahl von ICD und ICD/CRT in der Studienpopulation

4.6 Analyse des EKGs

Am Einschlusstag wurde bei unseren PatientInnen ein Elektrokardiogramm angefertigt. Diese analysierten wir unter anderem bezüglich des Herzrhythmus und kamen zu dem in der folgenden **Abbildung 12** dargestellten Ergebnis. Es wurden 27 PatientInnen ausgewertet, von denen 14 einen Schrittmacher haben. In **Abbildung 12** ist ersichtlich, dass davon 10 PatientInnen einen Schrittmacherrhythmus haben. 4 PatientInnen mit Schrittmacher haben einen normalen Sinusrhythmus. Bei weiteren 5 PatientInnen wurde ein Vorhofflimmern am Einschlusstag diagnostiziert.

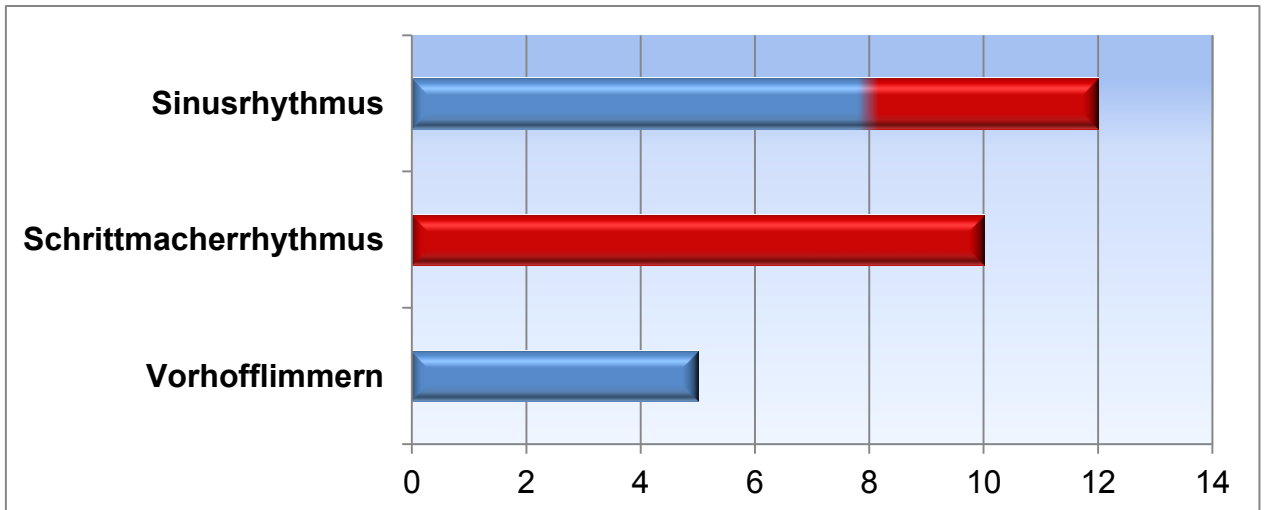


Abbildung 12: Herzrhythmus der ProbandInnen am Einschlusstag. n=27 (rot = PatientInnen mit Schrittmacher)

Anschließend wird der Frage nachgegangen, ob geringe Vitamin D-Werte und eine dadurch verursachte Hypokalzämie zu langen QTc-Zeiten führen.

Hierzu geht aus unseren Daten eine negative, jedoch nicht signifikante Korrelation hervor ($p=0.12$). Das Ergebnis wird in **Abbildung 13** veranschaulicht.

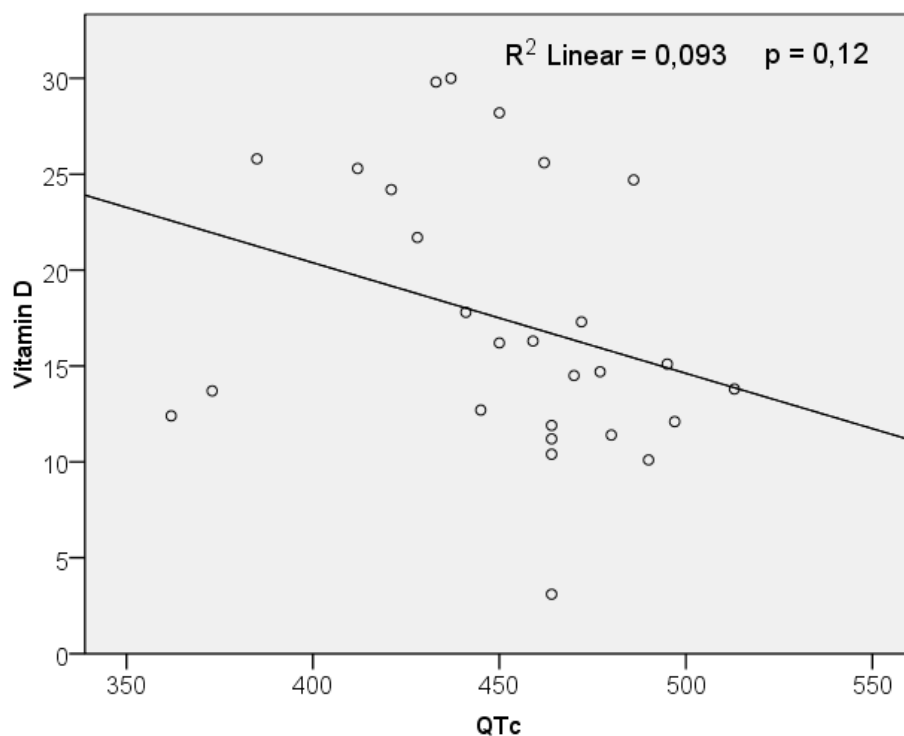


Abbildung 13: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen Vitamin D und QTc am Tag 0

4.7 Biochemische Charakteristika

In **Tabelle 11** sind studienrelevante Laborparameter der Studienpopulation aufgelistet. Es konnten nur 28 PatientInnen analysiert werden, da von einem Patienten die Laborwerte fehlten.

Wie von uns aufgrund des niedrigen Vitamin D-Wertes erwartet, ist das NTproBNP in der Studienpopulation bei den Frauen als auch bei den Männern beträchtlich erhöht. Zusätzlich konnte auch eine Erhöhung des Renins und eine Verminderung der GFR der Studienpopulation festgestellt werden. Dies veranlasste uns unsere Studienpopulation genauer bezüglich Niereninsuffizienz zu untersuchen. In **Tabelle 12** sind die Ergebnisse und eine Einteilung gemäß den Stadien der chronischen Niereninsuffizienz ersichtlich. Die Einteilung erfolgte nach den Richtlinien der National Kidney Foundation (NKF) (44).

	Normwerte	Mittelwert	±Standard- abweichung
Hämoglobin	m: 13-17.5 g/dl	14.2	0.4
	w: 12-15.3 g/dl	14.3	0.3
Kreatinin	0.60-1.30 mg/dl	1.11	0.29
GFR	80-140 ml/min/1.73m ²	69.9	17.1
Na⁺	135-145 mmol/l	140.6	3.5
K⁺	3.5-5.0 mmol/l	3.95	0.49
NTproBNP	m: <100 pg/ml	1656	328
	w: <150 pg/ml	1556	1306
Renin	5.4 - 29 µU/ml	442	904
25(OH) Vitamin D	> 30 ng/ml	16.6	6.7

Tabelle 11: Studienrelevante Laborparameter, Angaben in Mittelwert und Standardabweichung

Stadium	Beschreibung	GFR in %	Anzahl ProbandInnen
1	Nierenschädigung bei normaler oder erhöhter GFR	≥90 %	4
2	Nierenschaden mit geringem GFR Verlust	60-89 %	18
3	Nierenschaden mit mittlerem GFR Verlust	30-50 %	6
4	Nierenschaden mit schwerem GFR Verlust	15-29 %	0
5	Chronisches Nierenversagen	<15%	0

Tabelle 12: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz gemäß National Kidney Foundation mod. und Verteilung der Studienpopulation

In der folgenden **Abbildung 14** wird dargestellt, wie hoch der Mittelwert von NTproBNP in den verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz ist. Zur Darstellung kommen nur die ersten drei Gruppen der Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz, da es in der Studienpopulation keine ProbandInnen gibt, die Kriterien der vierten und fünften Gruppe erfüllen.

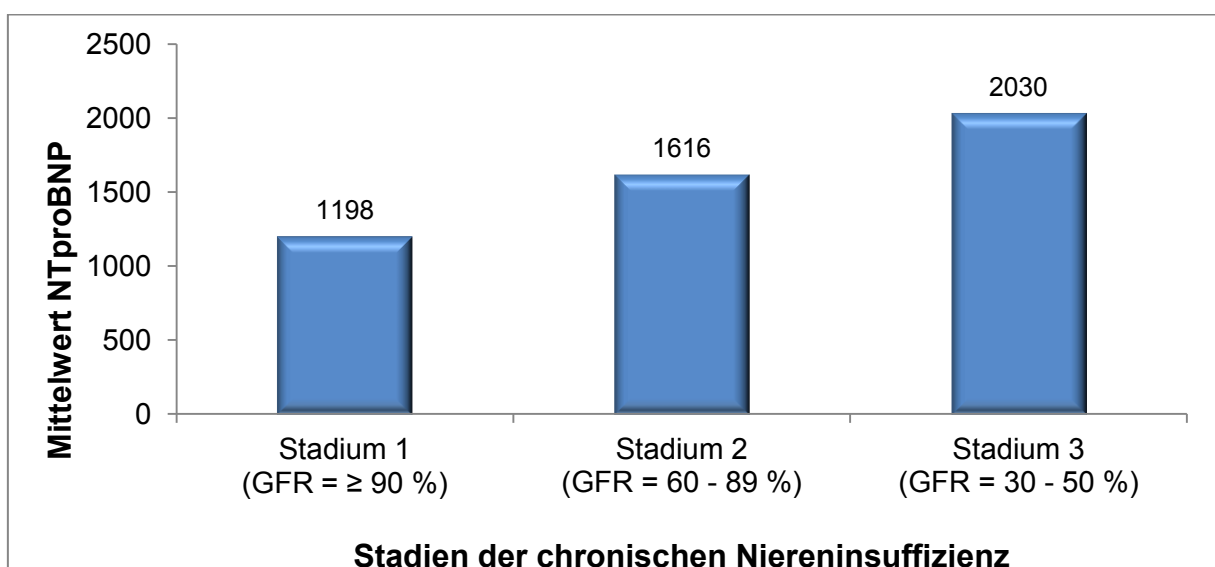


Abbildung 14: Durchschnittliche NTproBNP in verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz gemäß National Kidney Foundation

NTproBNP (pg/ml)				
Geschlecht	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Frau	414	26	7419	1643
Mann	1068	91	4163	2263

Tabelle 13: NTproBNP-Werte sortiert nach Geschlecht

Tabelle 13 listet den Median, das Minimum, das Maximum und die Standardabweichung des NTproBNP getrennt nach Geschlechtern auf. Diese Daten werden in **Abbildung 15** in einem Boxplot veranschaulicht. Hier ist auch zu erkennen, dass es bei den Männern einen Ausreißer gibt.

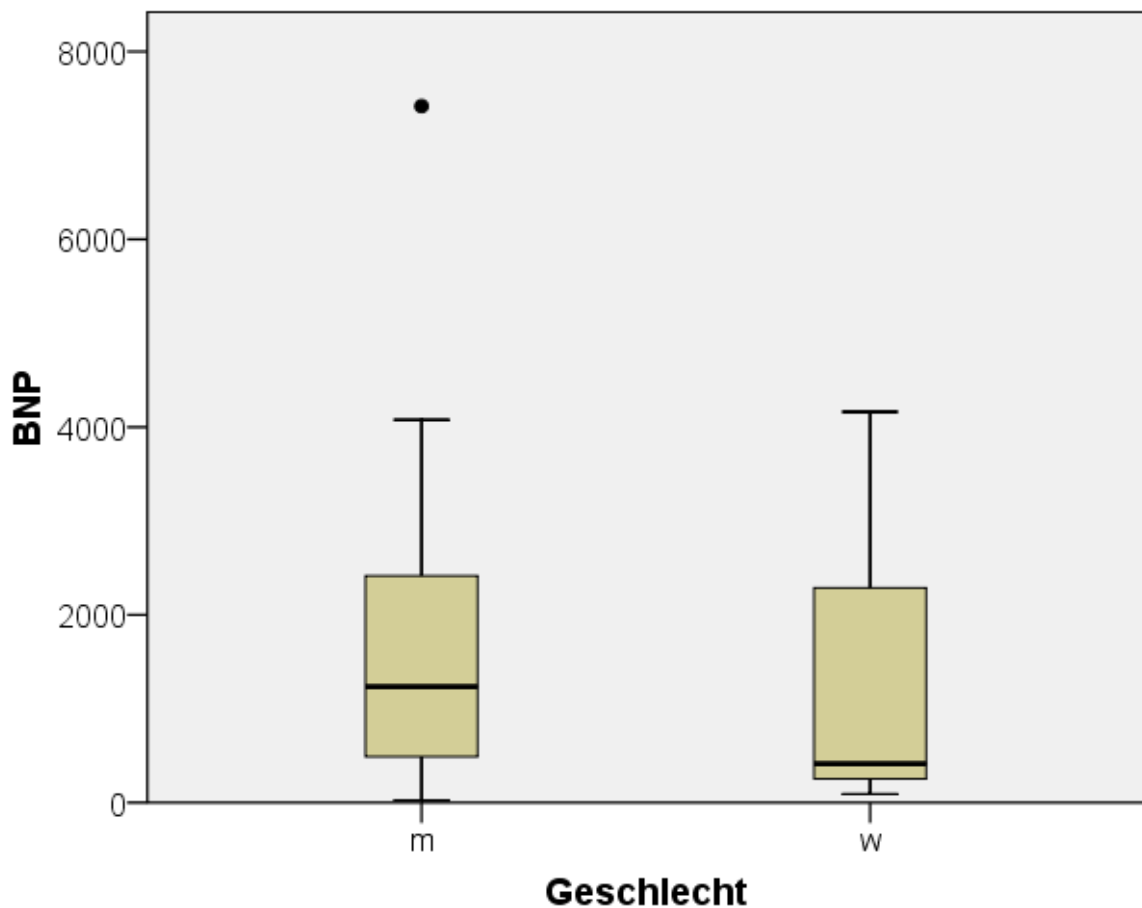


Abbildung 15: Boxplot zur Darstellung des NTproBNP geordnet nach Geschlecht

Unsere Annahme, dass ein niedriger Vitamin D-Wert mit einem hohen NTproBNP einhergeht, wird in **Abbildung 16** dargestellt. Diese Abbildung zeigt eine knapp nicht signifikante, negative Korrelation ($p = 0,08$) zwischen Vitamin D und NTproBNP.

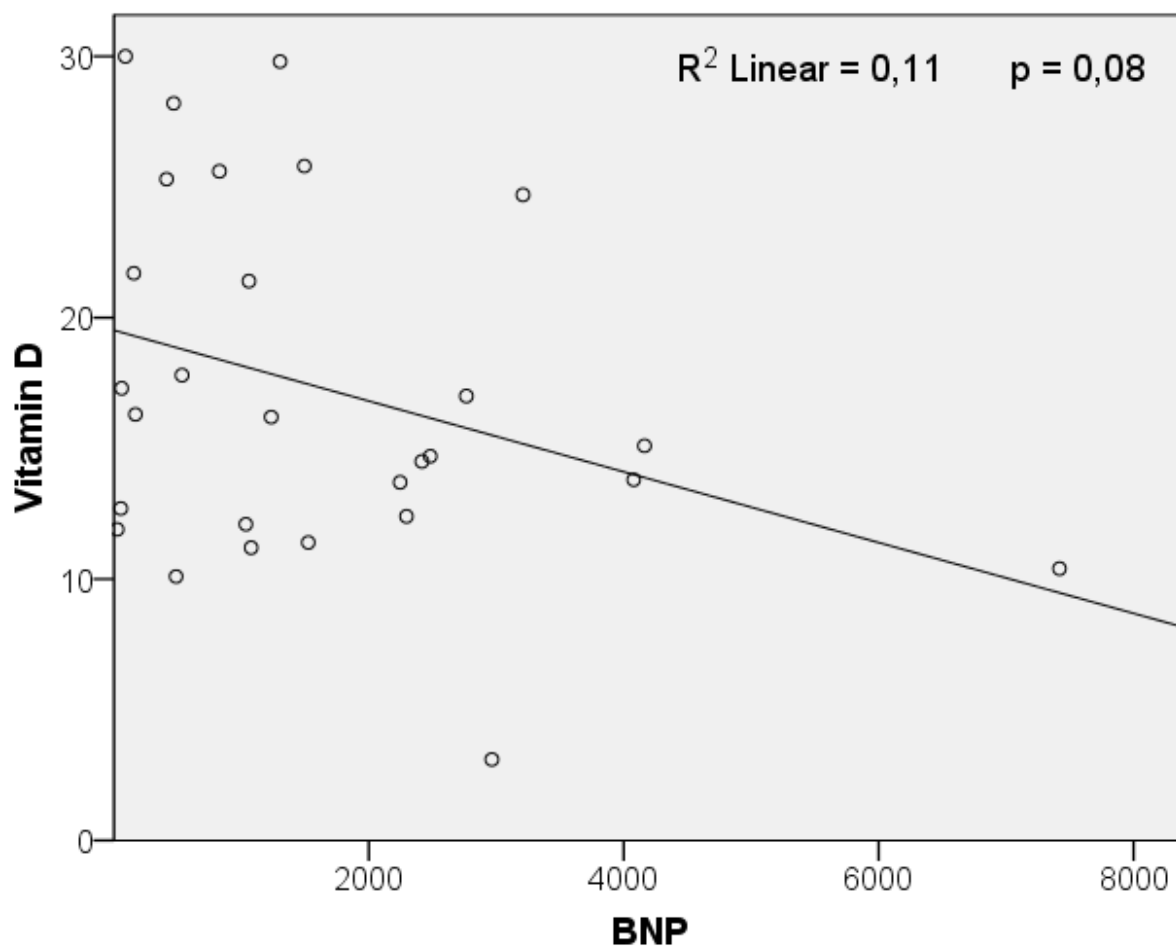


Abbildung 16: Darstellung der Korrelation von Vitamin D mit NTproBNP

In **Abbildung 17** ist die Korrelation zwischen dem Vitamin D und der Ejektionsfraktion graphisch dargestellt. Es ist zu erkennen, dass zwischen diesen beiden Parametern eine gerade nicht signifikante, positive Korrelation ($p = 0,10$) besteht.

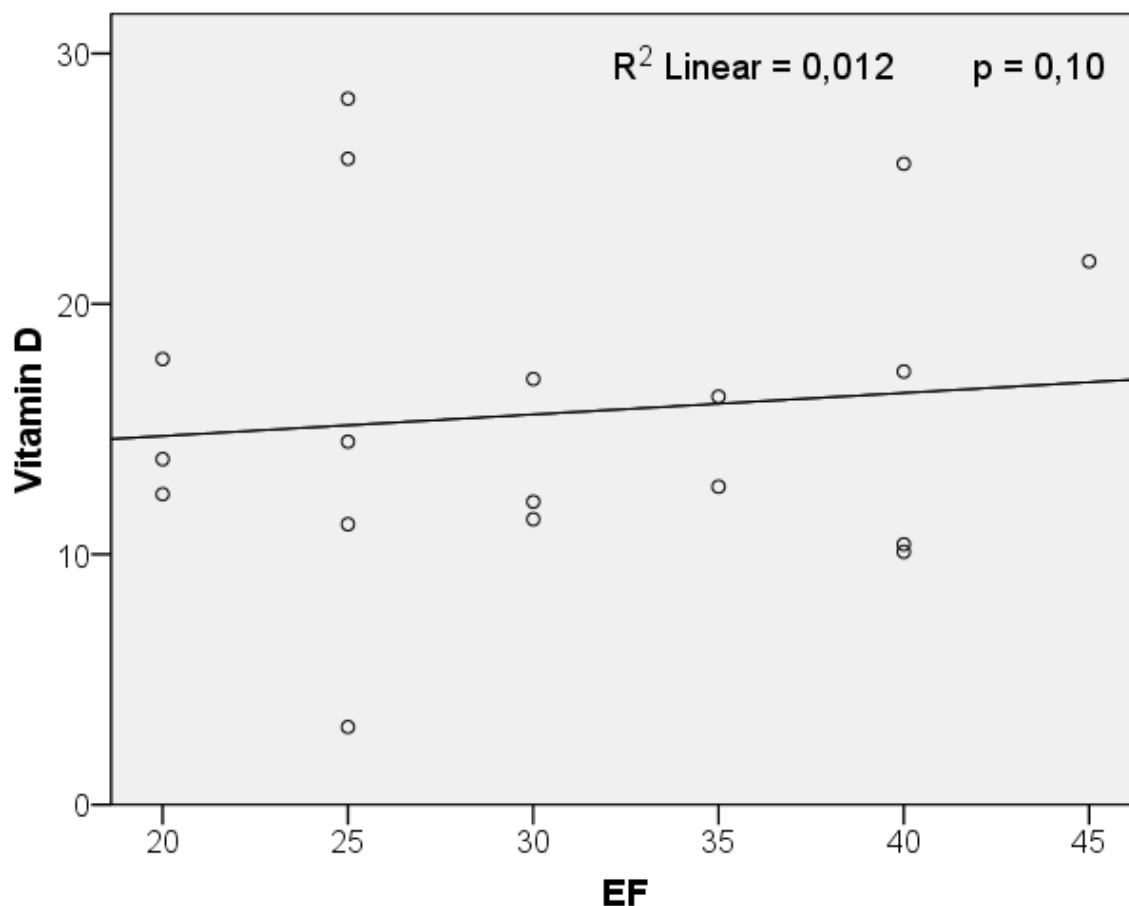


Abbildung 17: Darstellung der Korrelation von Vitamin D mit der Ejektionsfraktion

In **Tabelle 14** sind weitere studienrelevante Laborparameter zusammengefasst.

Wie aufgrund des Einschlusskriteriums erwartet, liegt der Vitamin D-Spiegel in der Studienpopulation mit einem Mittelwert von $16,6 \pm 6,7$ ng/ml (Minimum: 4,80 ng/ml; Maximum 29,80 ng/ml) unterhalb der Normgrenze.

Außerdem ist das Parathormon bei einem Mittelwert von $70,26 \pm 42,27$ pg/ml (Minimum: 27,0 pg/ml; Maximum: 214,0 pg/ml) erhöht. Das Gesamtkalzium als auch das Phosphat liegt in der Normgrenze, Mittelwert $2,46 \pm 0,1$ mmol/L und Mittelwert $3,2 \pm 0,5$ mg/dl.

	Normwerte	Mittelwert	± Standardabweichung
25(OH) Vitamin D	> 30 ng/ml	16.6	6.7
Parathormon	14 - 66 pg/ml	70.3	42.3
Kalzium gesamt	2.2-2.6 mmol/L	2.5	0.1
Phosphat	2.6-4.5 mg/dl	3.2	0.5

Tabelle 14: Studienrelevante Laborparameter, Angaben in Mittelwert und Standardabweichung

In **Abbildung 18** ist zu erkennen, dass in unserer Studienpopulation zwischen Vitamin D und Parathormon eine signifikante negative Korrelation ($p = 0.01$) besteht.

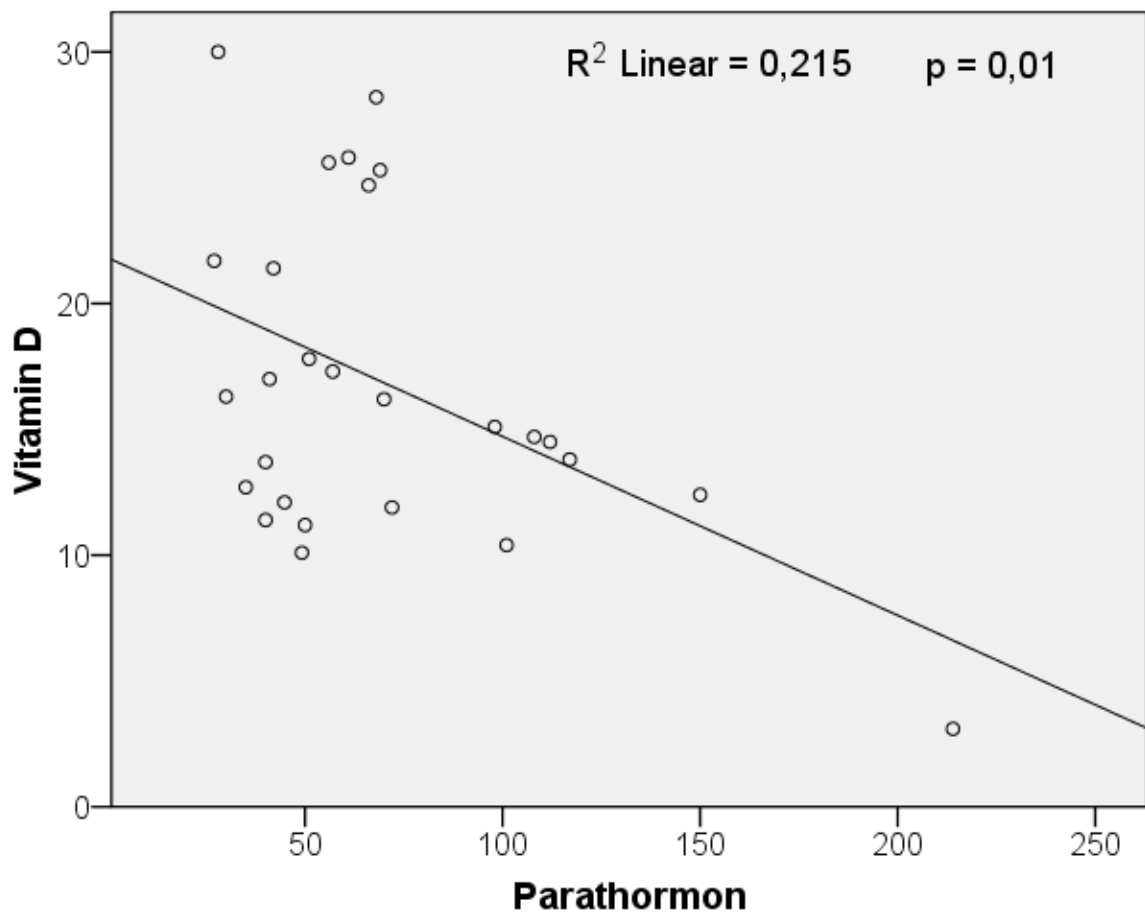


Abbildung 18: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen Vitamin D und Parathormon

Die knochenspezifischen Umbaumarker sind in **Tabelle 15** aufgelistet. Hier erfolgt wieder eine Darstellung der Normwerte, Mittelwerte und Standardabweichung.

	Normwerte	Mittelwert	± Standardabweichung
bALP	7.5-20.6 µg/l	19.4	8.7
Osteokalzin	1-35 ng/ml	22.6	13.7
TRAP	2.59-4.03 U/l	2.49	0.77
β-CTx	0.06-0.35 ng/ml	0.26	0.14

Tabelle 15: Knochen- bzw. mineralstoffwechselspezifische Parameter der Studienpopulation

Kernfrage der Studie ist es, ob eine Korrelation zwischen den Parametern des Knochenstoffwechsels und NTproBNP besteht. Anhand einer partiellen Korrelation wollen wir nun dieser Frage nachgehen. Zur Auswertung kamen hierbei nur 27 PatientInnen, da von zwei Patienten, bezüglich der Knochenstoffwechselfparameter, keine Daten vorlagen.

In den folgenden Grafiken der **Abbildung 19** sind die Ergebnisse einer partiellen Korrelationsanalyse ersichtlich. Die Signifikanz wurde zweiseitig getestet sowie Alter und glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als Kontrollvariablen berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Korrelation und Signifikanz sind in **Tabelle 16** aufgelistet. Hierbei ist zu erkennen, dass mit Ausnahme von bALP und TRAP eine signifikant positive Korrelation zwischen den Knochenumbau markern und NTproBNP besteht.

	R ²	Signifikanz (p)
bALP	0.007	0.670
OC	0.213	0.015
TRAP	0.00008	0.965
β-CTx	0.304	0.003

Tabelle 16: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen Knochenumbau marker und NTproBNP

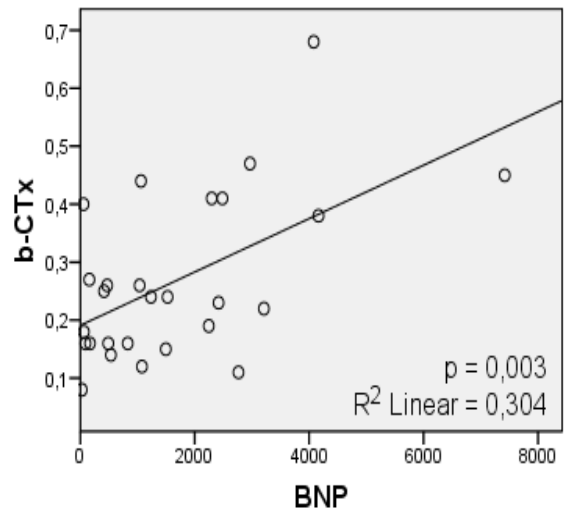
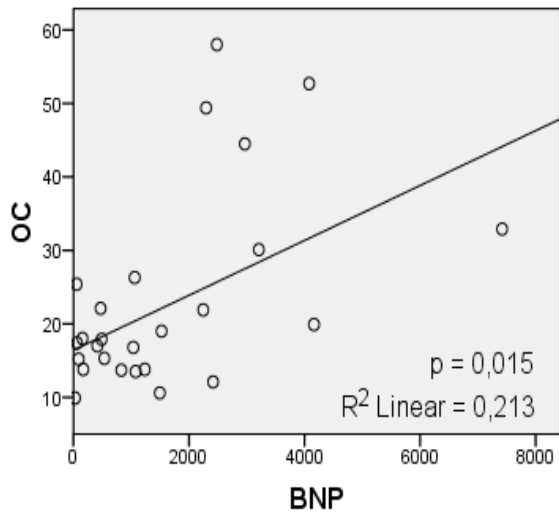
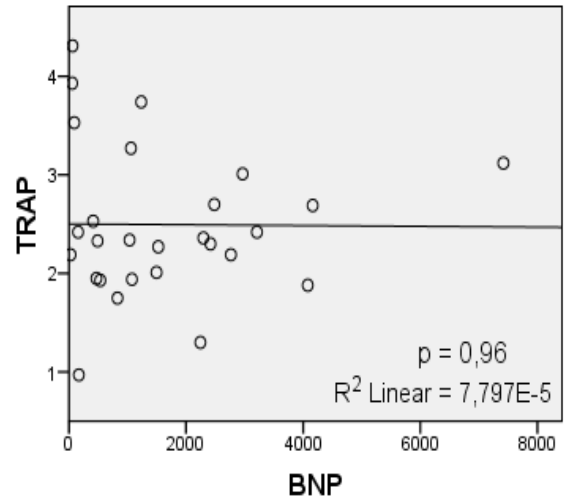
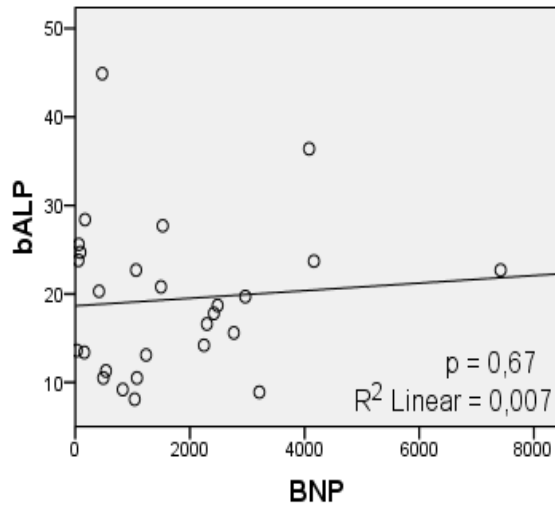


Abbildung 19: Darstellung der Mittelwerte der Knochenbaumarker, aufgeteilt nach Niereninsuffizienzstadien gemäß NKF

Außerdem sind wir der Frage nachgegangen, wieso nur zwischen Osteokalzin und NTproBNP sowie β -CTx und NTproBNP eine signifikante Korrelation besteht. Daher verglichen wir die Mittelwerte der Knochenumbaumarker der verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz. Dafür verwendeten wir den T-Test für unabhängige Stichproben und kamen zu folgendem in **Tabelle 17** ersichtlichen Ergebnis.

Ein höheres Stadium der Niereninsuffizienz führt demnach zu signifikant höheren Blutwerten der Knochenumbaumarker Osteokalzin ($p=0.03$) und β -CTx ($p=0.02$), da die Ausscheidungsfunktion der Niere eingeschränkt ist. Hingegen konnte keine signifikante Beziehung zwischen hohen Stadien der Niereninsuffizienz und bALP ($p=0.47$) sowie TRAP ($p=0.12$) festgestellt werden.

Niereninsuffizienzstadien	Mittelwert Osteokalzin ($p=0.03$)	Mittelwert β -CTx ($p=0.02$)
Stadium 1 und 2 (22 PatientInnen)	17.9 \pm 8.6 ng/ml	0.23 \pm 0.11 ng/ml
Stadium 3 (6 PatientInnen)	38.8 \pm 16.6 ng/ml	0.38 \pm 0.17 ng/ml
Niereninsuffizienzstadien	Mittelwert bALP ($p=0.47$)	Mittelwert TRAP ($p=0.12$)
Stadium 1 und 2 (22 PatientInnen)	18.7 \pm 8.5 μ g/l	2.3 \pm 0.6 U/l
Stadium 3 (6 PatientInnen)	21.6 \pm 9.3 μ g/l	2.9 \pm 0.9 U/l

Tabelle 17: Darstellung der Mittelwerte der Knochenumbaumarker, aufgeteilt nach Niereninsuffizienzstadien gemäß NKF; p beschreibt eine signifikante/nicht signifikante Korrelation zwischen Niereninsuffizienzstadien und Knochenumbaumarkern

In der folgenden **Abbildung 20** ist durch Streudiagramme veranschaulicht, dass eine signifikant positive Korrelation zwischen Osteokalzin und NTproBNP sowie zwischen β -CTx und NTproBNP, geordnet nach Stadien der Niereninsuffizienz, besteht. Eine leicht positive Korrelation besteht auch zwischen den Knochenumbaumarkern TRAP und bALP mit NTproBNP im Niereninsuffizienzstadium 1 und 2 nach NKF. Hingegen besteht keine Korrelation zwischen bALP und NTproBNP im Stadium 3 sowie eine negative Korrelation zwischen TRAP und NTproBNP im Stadium 3 nach NKF.

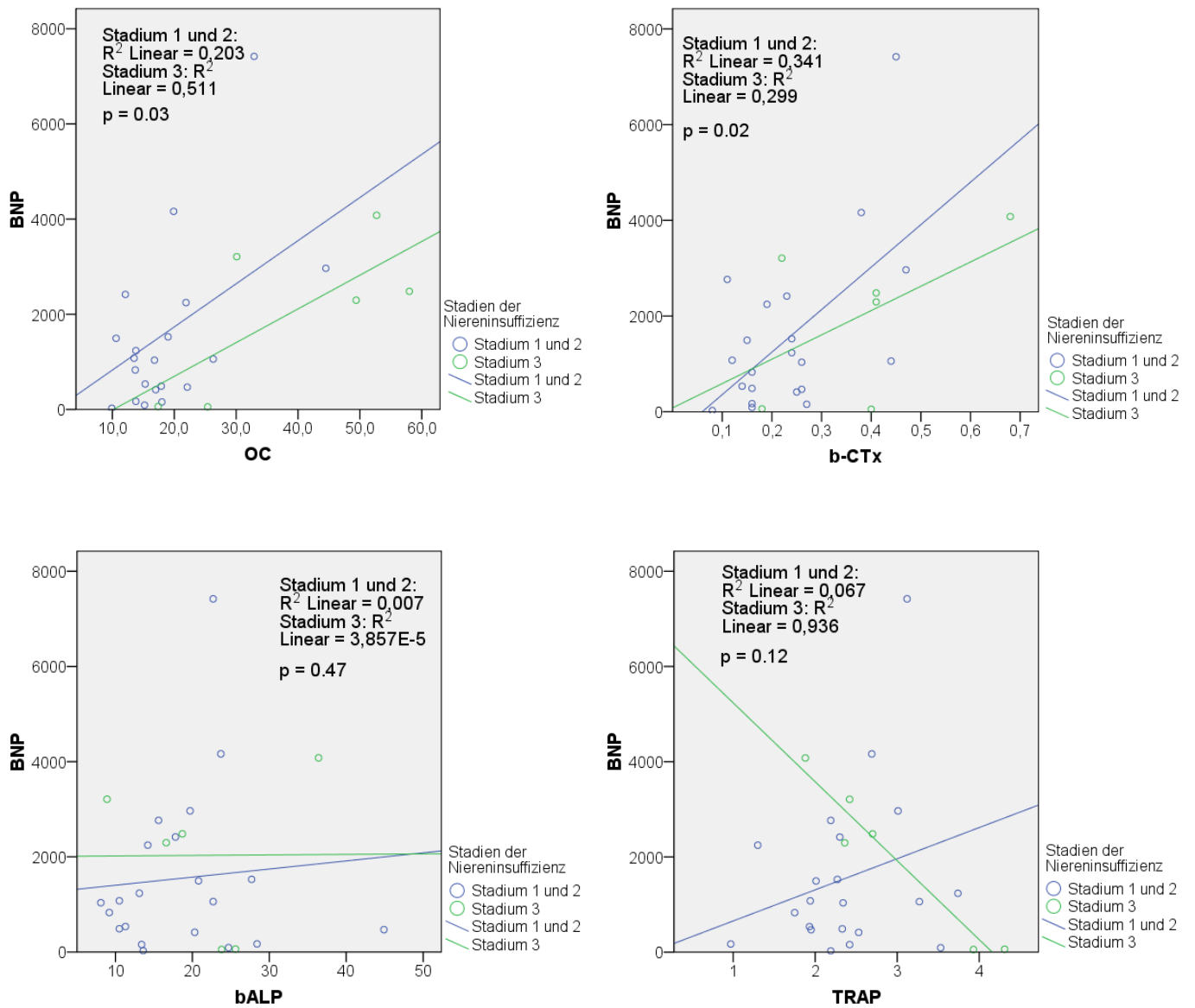


Abbildung 20: Darstellung der Korrelation der Knochenumbaumarker mit NTproBNP, geordnet nach Stadien der Niereninsuffizienz gemäß NKF

In der folgenden **Tabelle 18** sind die für die Schilddrüse spezifischen Laborparameter aufgelistet, welche alle im Normbereich liegen. Der TSH-Wert in der Studienpopulation war bei allen ProbandInnen innerhalb der hier angegebenen Normwerte.

	Normwerte	Mittelwert	± Standardabweichung
FT3	3-6.3 pmol/l	4.4	0.7
FT4	9.5-24 pmol/l	15.3	2.5
TSH	0.1 - 4 µU/ml	1.6	0.7

Tabelle 18: Laborparameter der Schilddrüse der Studienpopulation angegeben in Mittelwert und Standardabweichung

4.8 DXA-Ergebnisse

Tabelle 19 zeigt die Ergebnisse der Knochendichtemessung der Studienpopulation am Tag 0. Die Analysen werden angegeben in Mittelwert ± Standardabweichung. Aufgelistet sind jeweils der T- und Z-Score der Lendenwirbelsäule (L₁ – L₄), des linken Oberschenkels und der Gesamtkörpermessung. Um die statistische Aussagekraft der Analyse zu wahren, mussten zwei PatientInnen für die Analyse ausgeschlossen werden, da sie außerordentlich hohe T- und Z-Scores aufwiesen. Daher kamen nur 27 von 29 PatientInnen zur Auswertung.

	Mittelwert	Min.	Max.	± Standardabweichung
LWS T	- 0.53	-2.10	1.10	1.02
LWS Z	- 0.37	-2.10	1.80	1.17
Oberschenkelhals T	- 1.08	-2.70	0.50	0.72
Oberschenkelhals Z	- 0.31	-2.00	0.90	0.75
Femur gesamt T	- 0.74	-2.70	0.70	0.86
Femur gesamt Z	- 0.21	-2.20	1.20	0.85

Tabelle 19: Ergebnis der Knochendichtemessung am Tag 0 der Studienpopulation

In **Abbildung 21** ist ersichtlich, dass von 29 ProbandInnen nur 11 (38%) eine normale Knochendichte aufweisen. Eine beträchtliche Anzahl von 16 (55%) TeilnehmerInnen weisen eine Osteopenie und zwei Patienten (7%) sogar eine Osteoporose auf. Wir stellten auch fest, dass 2 Patienten, die beide densitometrisch eine Osteopenie haben, in den sechs Monaten vor dem Screening eine Fraktur erlitten hatten.

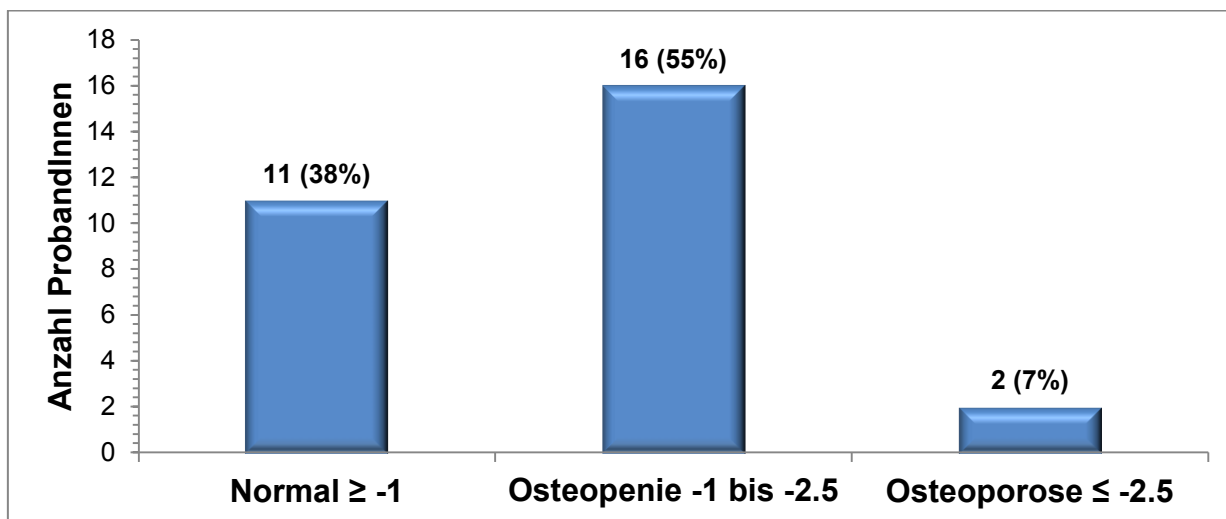


Abbildung 21: Knochendichtestatus der Studienpopulation

5 Diskussion

Primäres Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen verschiedenen Knochenstoffwechselfparametern und NTproBNP bei herzinsuffizienten PatientInnen mit niedrigem Vitamin D-Status. Zusätzlich analysierten wir weitere relevante Daten wie Knochendichte, Laborwerte, Demographie und Details der Herzinsuffizienz inklusive Therapie in unserer Studienpopulation.

Wir fanden eine signifikante, positive Korrelation zwischen Osteokalzin und NTproBNP sowie zwischen β -CTx und NTproBNP. Diese Ergebnisse lassen auf ein erhöhtes Frakturrisiko durch erhöhten Knochenumbau bei vermindertem Vitamin D-Spiegel bei herzinsuffizienten PatientInnen schließen. Als Folge kann es dadurch zu einer weiteren Einschränkung der Lebensqualität und zu einem Anstieg der Mortalität kommen (45). Durch einen ausgewogenen Vitamin D-Haushalt und einer damit verbundenen suffizienten intestinalen Kalziumresorption werden die Kalziumspiegel im Blut im Normbereich gehalten, ohne Kalzium aus dem Knochen zu mobilisieren (27). Bei herzinsuffizienten PatientInnen liegt jedoch häufig ein reduziertes Vitamin D vor (46, 47). Zur Erhaltung eines normalen Kalziumspiegels wird daher vermehrt Parathormon ausgeschüttet, es entsteht ein sekundärer Hyperparathyreodismus, wodurch Kalzium aus dem Knochen mobilisiert wird und so zu einer Demineralisation des Skeletts führt (27, 48).

Aus unseren Ergebnissen geht ein Trend zwischen Vitamin D und der Ejektionsfraktion bzw. NTproBNP hervor. Ein möglicher Grund für die knapp nicht signifikante Korrelation kann die zu kleine Studienpopulation sein. Jedoch ist ein Zusammenhang plausibel, da Vitamin D über den Vitamin D-Rezeptor (VDR), welcher wie in den meisten Zellen des Körpers auch im Kardiomyozyt vorkommt, auf das Myokard wirkt (49). Direkte Effekte sind eine Regulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie antihypertrophe Effekte, Einfluss auf natriuretische Peptide und die Regulation der Kontraktilität (50-53).

In der Knochendichtemessung stellten wir fest, dass bei unserem herzinsuffizienten Kollektiv eine erschreckend hohe Prävalenz für Osteopenie und Osteoporose besteht und nur ein gutes Drittel eine normale Knochendichte aufwies. Die Ätiologie ist vermutlich multifaktoriell, wobei dem Vitamin D-Mangel sicherlich eine zentrale Rolle zukommt. Dieser ist bei chronischer Herzinsuffizienz durch die damit verbundene reduzierte körperliche Aktivität und eine daraus resultierende verminderte Sonnenexposition erklärbar, des Weiteren nimmt die Vitamin D-Synthesekapazität der Haut im Alter ab (46, 47, 54).

Weitere Faktoren in unserer Studienpopulation sind sicherlich auch die Einschränkung der Nierenfunktion, die bei über 80% unserer PatientInnen vorliegt. Einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Knochendichte kann auch die ausgebaute medikamentöse Herzinsuffizienztherapie unserer ProbandInnen haben. Diesbezüglich kamen Walsh et al. zum Schluss, dass Schleifendiuretika und Vitamin K-Antagonisten einen relevanten katabolen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben (32).

Abschließend kann man festhalten, dass bei chronischer Herzinsuffizienz höhere NTproBNP-Spiegel, also eine schwerere Herzinsuffizienz, mit einem beschleunigten Knochenumbau vergesellschaftet sind und eine verminderte Knochendichte bei zwei Drittel unserer Population vorliegt. Dies wird, durch den relativ großen Anteil der anamnestisch bereits erlittenen Frakturen in unserem Kollektiv noch unterstrichen. Da Frakturen insbesondere in höherem Lebensalter mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und oft sogar einem Verlust der Selbständigkeit sowie erhöhter Mortalität verbunden sind, empfehlen wir ein konsequentes Screening des Vitamin D-Status und der Knochendichte bei PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz und sofern indiziert, eine rasche Therapieeinleitung (55-57).

Mittlerweile stehen für eine adäquate und effiziente osteoprotektive Therapie neben einer suffizienten Vitamin D- und Kalziumversorgung verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, die teilweise auch bei chronischer Niereninsuffizienz eingesetzt werden können.

Um die Ergebnisse unserer Studie und den wichtigen Stellenwert von Vitamin D bei Herzinsuffizienz zu bestätigen, sind jedoch weitere, größere Studien nötig.

6 Literaturverzeichnis

1. Jakob F. [1,25(OH)₂-vitamin D₃. The vitamin D hormone]. *Internist (Berl)*. 1999 Apr;40(4):W414-30.
2. Lepage S. Acute decompensated heart failure. *Can J Cardiol*. 2008 Jul;24 Suppl B:6B-8B.
3. Weil J, Schunkert H. [Pathophysiology of chronic heart failure]. *Clin Res Cardiol*. 2006;95 Suppl 4:1-15; quiz 6-7.
4. Richards AM, Troughton RW. Use of natriuretic peptides to guide and monitor heart failure therapy. *Clin Chem*. Jan;58(1):62-71.
5. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology*. 1992 Jan;130(1):229-39.
6. Krackhardt F, Dungen HD, Trippel TD, Inkrot S, Tscholl V, Schlattmann P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in non-ischaemic cardiomyopathy. *Wien Klin Wochenschr*. Dec;123(23-24):738-42.
7. Herold G. *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Herold; 2010.
8. Böcker W. DH, Heitz U. Ph., Moch H. *Pathologie*. 4., vollst. überarb. Aufl. ed. München: Urban & Fischer; 2008.
9. Hahn JM, Adler G. *Checkliste Innere Medizin*. 5., vollst. überarb. Aufl. ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2007.
10. Koyalakonda SP, Pyatt J. High output heart failure caused by a large pelvic arteriovenous malformation. *JRSM Short Rep*. 2011 Aug;2(8):66.
11. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol*. 2005 Aug;94(8):488-509.
12. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Oct 31;347(18):1397-402.
13. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. Feb 23;121(7):e46-e215.
14. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med*. 1999 Jan 11;159(1):29-34.
15. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. Jan;8(1):30-41.
16. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, et al. Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med*. 2009 Mar 19;360(12):1179-90.
17. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol*. 2008 Apr 1;101(7):1016-22.
18. Grant WB. Differences in vitamin D levels likely explain ethnic differences in incidence of congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 2009 Jun 8;169(11):1075.
19. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007 Sep;93(9):1137-46.

20. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Taschenatlas der Pharmakologie. 5., vollst. überarb. u. erw. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme; 2004.
21. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol.* Feb 1;109(3):359-63.
22. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339(5):321-8.
23. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas der Pathophysiologie. 2., korr. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
24. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Jun;33(7):1948-55.
25. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Feb 4;43(3):317-27.
26. Hoppe UC. [Guideline satisfying therapy for chronic heart failure]. *Internist (Berl).* 2007 Sep;48(9):929-37.
27. Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas Physiologie. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2007.
28. Shane E, Mancini D, Aaronson K, Silverberg SJ, Seibel MJ, Addesso V, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med.* 1997 Sep;103(3):197-207.
29. van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. *Circulation.* 2008 Nov 4;118(19):1946-52.
30. Carbone L, Buzkova P, Fink HA, Lee JS, Chen Z, Ahmed A, et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J.* Jan;31(1):77-84.
31. Ezekowitz JA. A new pathway? Failure, fragility and fractures. *Eur Heart J.* 2010 Jan;31(1):9-11.
32. Walsh JS, Newman C, Eastell R. Heart drugs that affect bone. *Trends Endocrinol Metab.* 2012 Apr;23(4):163-8.
33. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Markers of bone metabolism in congestive heart failure. *Clin Chim Acta.* 2006 Apr;366(1-2):27-36.
34. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 2., komplett. überarb. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme; 2006.
35. Jerosch J, Bader A, Uhr G. Knochen-Curasan-Taschenatlas spezial Stuttgart; New York Thieme; 2002.
36. Kartsogiannis V, Ng KW. Cell lines and primary cell cultures in the study of bone cell biology. *Mol Cell Endocrinol.* 2004 Dec 30;228(1-2):79-102.
37. Via MA, Gallagher EJ, Mechanick JI. Bone physiology and therapeutics in chronic critical illness. *Ann N Y Acad Sci.* Nov;1211:85-94.
38. Parameter für Knochenneubildung und Knochenabbau [database on the Internet]. Springer-Verlag GmbH. 2006 [cited 23.01.2013]. Available from: <http://www.springermedizin.at/fachbereiche-a-z/lost-and-found/?full=5197>.
39. Thomas L, Ansorg R. Labor und Diagnose : Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik : [Jubiläumsausgabe 30 Jahre]. 7. Aufl. ed. Frankfurt am Main: Th-Books; 2008.

40. Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Vaananen HK. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2000 Jul;15(7):1337-45.
41. Janckila AJ, Yam LT. Biology and clinical significance of tartrate-resistant acid phosphatases: new perspectives on an old enzyme. *Calcif Tissue Int*. 2009 Dec;85(6):465-83.
42. Ohashi T, Igarashi Y, Mochizuki Y, Miura T, Inaba N, Katayama K, et al. Development of a novel fragments absorbed immunocapture enzyme assay system for tartrate-resistant acid phosphatase 5b. *Clin Chim Acta*. 2007 Feb;376(1-2):205-12.
43. WHO. BMI Classification. WHO; 2012 [updated 2012 11.09.2012; cited 2012 11.09.2012]; Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
44. Foundation NK. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. 2002 (suppl 1):*Am J Kidney Dis* 39:S1-S266.
45. Michaelsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundstrom J, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2010 Oct;92(4):841-8.
46. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
47. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? *Heart Fail Rev*. 2006 Mar;11(1):25-33.
48. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*. 2003 May;89(5):552-72.
49. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008 Oct;29(6):726-76.
50. Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail*. 2010 Mar;3(2):195-201.
51. Green JJ, Robinson DA, Wilson GE, Simpson RU, Westfall MV. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *J Mol Cell Cardiol*. 2006 Aug;41(2):350-9.
52. Mangat JS, Till J, Bridges N. Hypocalcaemia mimicking long QT syndrome: case report. *Eur J Pediatr*. 2008 Feb;167(2):233-5.
53. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004 May;89-90(1-5):387-92.
54. Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, Scott MA, Reid IR. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int*. 2009 Aug;20(8):1407-15.
55. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Sawka A, Hopman WM, Pickard L, et al. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2009 May;20(5):703-14.
56. Edwards BJ, Song J, Dunlop DD, Fink HA, Cauley JA. Functional decline after incident wrist fractures--Study of Osteoporotic Fractures: prospective cohort study. *BMJ*. 341:c3324.
57. Pasco JA, Sanders KM, Hoekstra FM, Henry MJ, Nicholson GC, Kotowicz MA. The human cost of fracture. *Osteoporos Int*. 2005 Dec;16(12):2046-52.

7 Anhang

7.1 Case Report Form (CRF)

INCLUSION CRITERIA				
<input type="checkbox"/> erfüllt	• ≥45 years			
<input type="checkbox"/> erfüllt	• Chronic stable heart failure (NYHA II-IV, ejection fraction ≤ 40%)			
<input type="checkbox"/> erfüllt	• 25(OH)D ≤ 30 ng/ml			
<input type="checkbox"/> erfüllt	• INFORMED CONSENT			
EXCLUSION CRITERIA				
<input type="checkbox"/> nicht erfüllt	• hypercalcemia (total serum calcium > 2.65 mmol/l OR ionized calcium > 1.35 mmol/l)			
<input type="checkbox"/> nicht erfüllt	• known granulomatous diseases (active tuberculosis, sarcoidosis)			
<input type="checkbox"/> nicht erfüllt	• pregnancy			
<input type="checkbox"/> nicht erfüllt	• nephrocalcinosis, nephro-/urolithiasis (≤1 year)			
<input type="checkbox"/> nicht erfüllt	• allergy to cholecalciferol or placebo (oleum arachidis)			
<input type="checkbox"/> nicht erfüllt	• intake of magnesium, thiazide diuretics or cardiac glycosides			
<input type="checkbox"/> nicht erfüllt	• osteoporosis requiring standard therapy			
RANDOMISIERUNG	<input type="checkbox"/> _____			
STUDIENMEDIKATION	erhalten am __/__/____ (Einschlussdatum)			
DXA 0	am __/__/____ <input type="checkbox"/> ok			
EKG 0	am __/__/____ <input type="checkbox"/> QTc _____ <input type="checkbox"/> Rhythmus, Frequenz _____			
TIMELINE	TAG 0	MONAT 3	MONAT 6	MONAT 12
DATUM	__.__.201	__.__.2011	__.__.2011	__.__.201

PATIENT/IN	
NAME	
TELEFONNR.	
EMAIL	
Geburtsdatum	__/__/____ (dd / mm / yyyy) Etikette: _____
Geschlecht	männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/>
Gewicht	____ kg
Grösse	____ cm
Nikotin	<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> St.n. <input type="checkbox"/> aktiv <input type="checkbox"/> __ PY

BLUTDRUCK	___/___ mHg
SPITALAUFENTHALT (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ Wie lange _____ Wegen Akuter Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, _____ <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ Wie lange _____ Wegen Akuter Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, _____
INFEKTIONEN MIT ANTIBIOTIKAGABE (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ was _____ Wie lange _____ Antibiotikum <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ was _____ Wie lange _____ Antibiotikum
STÜRZE (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ wie _____ <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ wie _____ <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ wie _____
FRAKTUREN (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ was _____ <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ was _____

HAUPTDIAGNOSE	_____ <input type="checkbox"/> Kategorie: _____
VORERKRANKUNGEN	_____ <input type="checkbox"/> Kategorie: _____
	_____ <input type="checkbox"/> Kategorie: _____
	_____ <input type="checkbox"/> Kategorie: _____
	_____ <input type="checkbox"/> Kategorie: _____
	_____ <input type="checkbox"/> Kategorie: _____
VITAMIN D BISHER	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: :__ _____ Dosis: _____
RELEVANTE MEDIKAMENTE	<input type="checkbox"/> ACE-HEMMER <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____
	<input type="checkbox"/> ALDOSTERONANT. <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____
	<input type="checkbox"/> AMIODAR., DROMED <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____

	<input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____ <input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____
EKG MONTH 6	am __/__/____ <input type="checkbox"/> QTc _____ <input type="checkbox"/> Rhythmus, Frequenz _____
BLUTDRUCK	____/____ mHg
SPITALAUFENTHALT (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ Wie lange _____ Wegen Akuter Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, _____ <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ Wie lange _____ Wegen Akuter Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, _____
INFEKTIONEN MIT ANTIBIOTIKAGABE (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ was _____ Wie lange _____ Antibiotikum _____ <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ was _____ Wie lange _____ Antibiotikum _____
STÜRZE (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ wie _____ <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ wie _____ <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ wie _____
FRAKTUREN (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ was _____ <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ was _____
STUDIENMEDIKATION	<input type="checkbox"/> fast immer eingenommen <input type="checkbox"/> ca. 50% <input type="checkbox"/> weniger, _____ <input type="checkbox"/> nie
NOTES	
VISIT MONTH 12	Datum __.__.201
RELEVANTE MEDIKAMENTE	<input type="checkbox"/> ACE-HEMMER <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____ <input type="checkbox"/> ALDOSTERONANT. <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____ <input type="checkbox"/> AMIODAR., DROMED <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____ <input type="checkbox"/> AT II-BLOCKER <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____ <input type="checkbox"/> BETABLOCKER <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____ <input type="checkbox"/> CALCIUMANTAGON. <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____ <input type="checkbox"/> CUMARINE <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____ <input type="checkbox"/> DIGITALIS <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____ <input type="checkbox"/> RENININHIBITOR <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____

	<input type="checkbox"/> SCHLEIFENDIURET. <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____ <input type="checkbox"/> THIAZIDDIURETIKA <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____ <input type="checkbox"/> STATINE <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____ <input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____ <input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____ <input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____ <input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____ <input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt:_____ Dosis:_____
DXA 12	am __/__/____ <input type="checkbox"/> ok
BLUTDRUCK	___/___ mHg
SPITALAUFENTHALT (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ Wie lange _____ Wegen Akuter Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, _____ <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ Wie lange _____ Wegen Akuter Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, _____
INFEKTIONEN ANTIBIOTIKAGABE (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ was _____ Wie lange _____ Antibiotikum _____ <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ was _____ Wie lange _____ Antibiotikum _____
STÜRZE (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ wie _____ <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ wie _____ <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ wie _____
FRAKTUREN (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ was _____ <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ was _____
VERSTORBEN	<input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ woran _____

7.2 Beispielergebnis Knochendichtemessung

LKH - Universitätsklinikum Graz Universitätsklinik für Innere Medizin Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin

Patient:	Anstalts-Kennung::
Geburtsdatum:	Verantwortlicher Arzt: Dr. Amrein
Größe / Gewicht:	Gemessen: 02.10.2007 10:35:28 (11,20)
Geschl. / Ethn.:	Analysiert: 02.10.2007 10:35:46 (11,20)

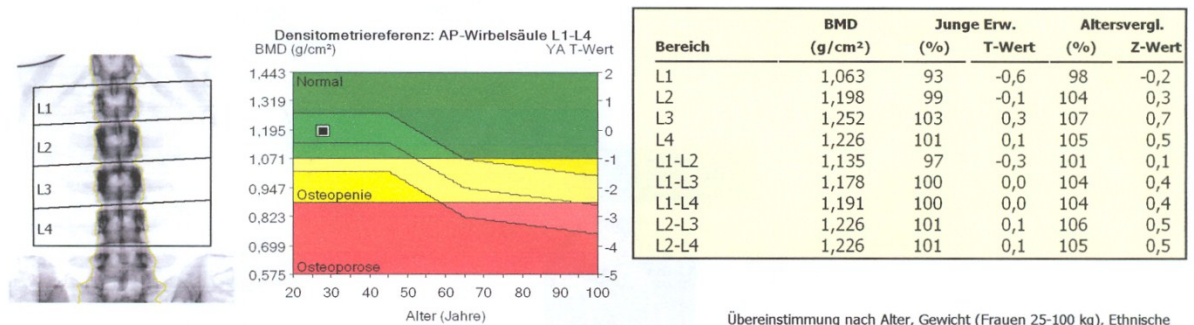


Bild nicht für Diagnosezwecke

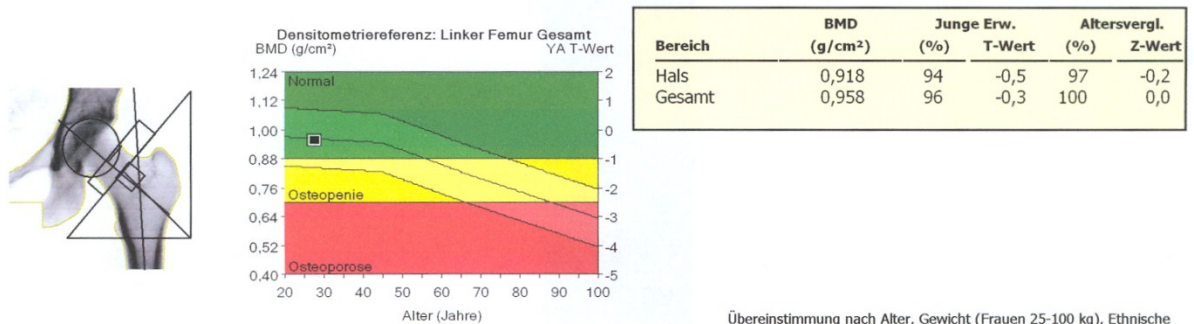


Bild nicht für Diagnosezwecke

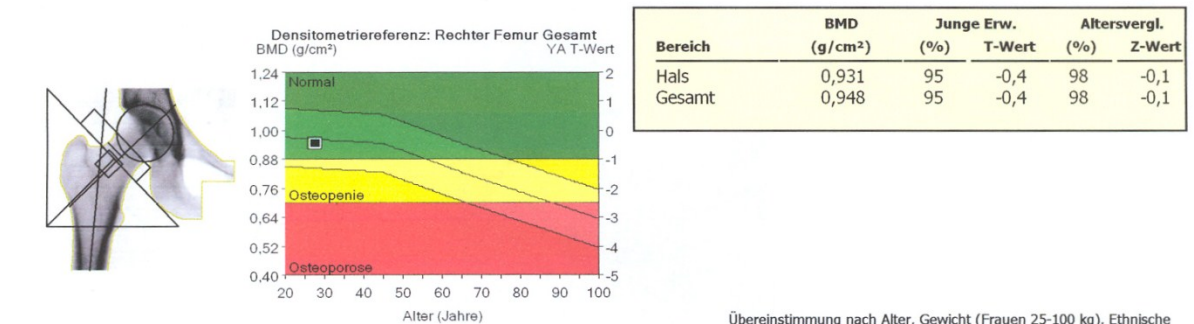


Bild nicht für Diagnosezwecke

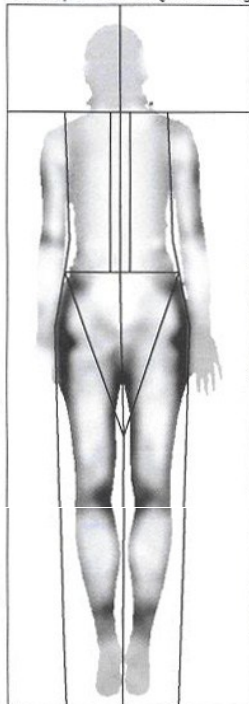
LKH - Universitätsklinikum Graz

Universitätsklinik für Innere Medizin

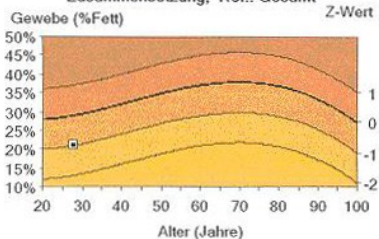
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin

Patient: Geburtsdatum: Größe / Gewicht: Geschl. / Ethn.:	Anstalts-Kennung:: Verantwortlicher Arzt: Dr. Amrein Gemessen: 02.10.2007 10:31:53 (11,20) Analysiert: 02.10.2007 10:35:33 (11,20)
---	---

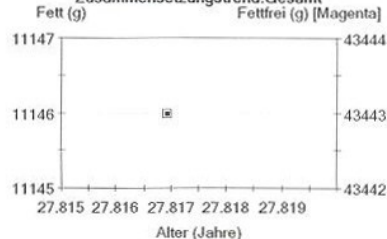
Ganzkörper Gewebe-Quantisierung



Zusammensetzung, Ref.: Gesamt



Zusammensetzungstrend: Gesamt



Trend: Gesamt

Gemessen Datum	Alter (Jahre)	Gewebe ¹ (%Fett)	Z-Wert ^{2,3}	Gesamtmasse (kg)	Bereich (%Fett)	Gewebe ¹ (g)	Fett ¹ (g)	Mager ¹ (g)	BMC (g)	Fettfrei (g)
02.10.2007	27,8	21,3	-1,0	54,6	20,4	52.368	11.146	41.222	2.221	43.443

Trend: Fettverteilung

Gemessen Datum	Alter (Jahre)	Android (%Fett)	Gynoid (%Fett)	A/G Verhältnis	Ganzkörper ¹ (%Fett)
02.10.2007	27,8	15,0	36,5	0,41	21,3

Kommentare:

Weltgesundheitsorganisation BMI-Klassifizierung

BMI = 18,0 (kg/m²)

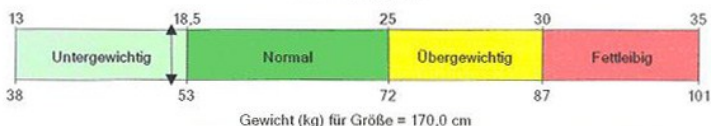


Bild nicht für Diagnosezwecke

Gedruckt: 02.10.2007 10:36:23 (11,20)100:0,19:153,85:15,6 0,00:-1,00 2,40x3,04
 10,2:%Fett=21,3%
 0,00:0,00 0,00:0,00
 Dateiname: xez9pj4adn.mex
 Scanmodus: Standard 3,0 µGy

- 1 -Laut Statistik sind 68% der Folge-Scans im Bereich von 1SA (± 0,4 % Fett, ±150 g Gewebemasse, ±280 g Fettgewebemasse, ±310 g Magergewebemasse für Ganzkörper Gesamt)
- 2 -Deutschland Ganzkörper Zusammensetzung Referenzbevölkerung (v109)
- 3 -Zusammensetzung Übereinstimmung nach Alter