

Diplomarbeit

**Zusammenhang zwischen Parathormon und
Herzinsuffizienz – Überblick über klinische Evidenz**

eingereicht von

Felix Hötl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Kardiologie

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Dr.med.univ Nicolas Dominik Verheyen
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Stefan Pilz Ph.D.
Dr.med.univ Klemens Ablasser

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 12.12.2017

Felix Höttl eh

Vorwort und Danksagungen

In dieser Arbeit wurde auf eine gendergerechte Formulierung wertgelegt, wobei hauptsächlich das Binnen-I verwendet wurde. Konnte dies nicht angewendet werden, wurde auf die Paarform zurückgegriffen.

Mein erster Dank gilt meinem Diplomarbeitsbetreuer Dr.med.univ. Nicolas Dominik Verheyen. Er ließ mich durchwegs selbstständig arbeiten und stand bei aufkommenden Fragen immer rasch und äußerst hilfreich zur Verfügung.

Weiters würde ich mich gerne bei Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Stefan Pilz Ph.D. für die Begutachtung meiner Arbeit als Zweitbetreuer bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner Freundin, die als Hobbylektorin einen wesentlichen Teil zur Fertigstellung meiner Arbeit beigetragen hat.

Mein letzter und größter Dank gilt meinen Eltern, welche mich über die gesamte Studienzeit finanziell unterstützten und mir mit Ratschlägen jeglicher Art bei der Absolvierung meines Studiums zur Seite standen.

Zusammenfassung

Einleitung: Die Herzinsuffizienz (HI) ist eine weit verbreitete Erkrankung, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert ist. 1-2% der Weltbevölkerung sind davon betroffen, wobei die Prävalenz und Inzidenz der HI aus Gründen wie der steigenden Lebenserwartung sowie dem vermehrten Auftreten anderer kardiovaskulärer Erkrankungen (CVD) zunehmen. Das in den Nebenschilddrüsen (NSD) gebildete Parathormon (PTH) wird bei abfallenden Calcium(Ca^{2+})-Spiegeln in den Blutkreislauf abgegeben, um über verschiedene Mechanismen am Knochen, der Niere und über das Vitamin D auch am Darm das Ca^{2+} wieder auf dessen Normwert zu erhöhen. PTH scheint neben seinen schon lange bekannten Wirkungen jedoch auch im kardiovaskulären System von Bedeutung zu sein. So führt es über unterschiedliche zelluläre Mechanismen zu einer myokardialen Hypertrophie, Ca^{2+} -Überladung und Fibrose.

Material und Methoden: Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einen Überblick über die aktuelle und zum Teil kontroverse Studienlage bezüglich der Assoziation zwischen PTH und der HI zu präsentieren. Dafür wurde mit Hilfe der medizinischen Literaturdatenbank Pubmed und der Literatursuchmaschine Google Scholar eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt.

Resultate: Den Ergebnissen einer Metaanalyse von prospektiven Studien zufolge, sind erhöhte PTH-Spiegel in der gesunden Allgemeinbevölkerung mit einem 38% höherem Risiko assoziiert, an einer HI zu erkranken. Neben der gesteigerten Inzidenzrate führt der PTH-Überschuss anscheinend auch bei einer bereits diagnostizierten HI zu Veränderungen. Je höher die PTH-Werte im Blut sind, desto höher ist auch die HI-assoziierte Mortalität und desto kürzer ist das eventfreie Intervall bis zur nächsten HI-bedingten stationären Aufnahme.

Diskussion: Die derzeitige Studienlage lässt darauf schließen, dass eine signifikante Assoziation zwischen PTH und der HI besteht. Laut einiger Autoren ist es jedoch notwendig, groß angelegte prospektive Studien durchzuführen, um einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen PTH und der HI bestätigen zu können. Ebenso sollte man in Zukunft dem prognostischen Wert des PTHs mehr Beachtung schenken, da dieser in einigen Studien höher als jener des bislang wichtigsten Biomarkers der HI, dem BNP (B-Typ natriuretisches Peptid), ist.

Abstract

Introduction: Heart failure is a common disease worldwide and is associated with high morbidity and mortality. Up to 2% of the world population suffer from heart failure and the prevalence and incidence of heart failure is even rising due to increases in life expectancy and occurrence of CVD of another origin. Parathyroid hormone (PTH) is produced in the parathyroid glands and is secreted to the blood stream when levels of serum calcium are declining. PTH can raise calcium levels by inducing several mechanisms on the skeletal system, on the kidney and by increasing vitamin D, on the intestine tract. Besides its established effects, PTH also seems to be of importance in the cardiovascular system. Through different cellular mechanisms it leads to myocardial hypertrophy, calcium overload and fibrosis.

Material and methods: The aim of this diploma thesis is to present a summary of the current and in part controversial study data relating to the association between heart failure and PTH. Therefore, literature research was conducted by using the medical database Pubmed and the literature search engine Google Scholar.

Results: According to findings of a meta-analysis of prospective studies, elevated PTH concentrations are associated with a 38% increased risk of developing heart failure in the general population. In addition to the increased incidence rate, PTH-excess also seems to have an impact on patients with prevalent heart failure. High serum levels of PTH independently predict heart failure associated mortality and hospitalisations due to heart failure.

Discussion: The current study data suggests a significant positive association between PTH and heart failure. However, prospective trials with high case numbers are necessary to substantiate a potential causal relation between PTH and heart failure. Moreover, greater attention should be paid to the prognostic value of PTH, that was in various studies greater as compared to be brain natriuretic peptide (BNP), which is the most important biomarker of heart failure in current cardiologic practice.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Herzinsuffizienz</i>	2
1.1.1	Epidemiologie der Herzinsuffizienz	3
1.1.1.1	Prävalenz	3
1.1.1.2	Inzidenz	4
1.1.1.3	Überlebenswahrscheinlichkeit:.....	4
1.1.2	Pathophysiologie der Herzinsuffizienz.....	5
1.1.2.1	Hämodynamische Abwehrreaktion	6
	Wasser- und Natriumretention	6
	Arterielle Vasokonstriktion.....	8
	Verstärkte kardiale Stimulation.....	11
1.1.2.2	Inflammatorische Antwort.....	12
1.1.2.3	Hypertrophie und ventrikuläres Remodeling.....	14
1.2	<i>Parathormon – Physiologie und Wirkung</i>	16
1.2.1	PTH und RAAS.....	18
1.2.2	Vitamin D-Mangel.....	21
1.2.3	Niereninsuffizienz	22
1.2.4	Azidose	24
1.2.5	Hypocalcämie infolge Diuretikagabe	25
1.3	<i>Mechanismen und Effekte erhöhten Parathormons auf das Kardiovaskuläre System</i>	26
1.3.1	Myokardiale Hypertrophie	26
1.3.2	Myokardiale Calciumüberladung.....	27
1.3.3	Myokardiale Fibrose	28
2	Material und Methoden	29
3	Ergebnisse – Resultate	30
3.1	<i>Auswirkungen erhöhten Parathormons auf die Inzidenz der Herzinsuffizienz</i>	30
3.1.1	Metaanalyse der HI-Inzidenz	41
3.2	<i>Wie wirken sich erhöhte Level an PTH auf den Krankheitsverlauf einer HI aus?</i>	43
3.2.1	Hospitalisierung.....	43
3.2.2	Mortalität	46
3.3	<i>Assoziationen zwischen PTH, NT-proBNP und den NYHA-Klassen</i>	49
4	Diskussion	51
5	Literaturverzeichnis	54

Glossar und Abkürzungen

1-34 PTH	N-terminales, 34 Aminosäuren langes Fragment des PTH
ACE	angiotensin-converting enzyme
ADH	Antidiuretisches Hormon
AP	Aktionspotential
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
AT-1	Angiotensin-1-Rezeptor
AT-2	Angiotensin-2-Rezeptor
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	area under the curve
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
Ca ²⁺	Calcium
CaSR	Calciumsensitiver Rezeptor
CHS	Cardiovascular Health Study
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ERK	extracellular signal-regulated kinase
ET-1	Endothelin-1
ETA	Endothelin-A
ETB	Endothelin-B
EZM	Extrazellulärmatrix
FGF-23	fibroblast growth factor-23
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HA	Hyperaldosteronismus
HI	Herzinsuffizienz
HR	Hazard Ratio
IGF-1	insulin-like growth factor 1
IL-1	Interleukin-1
IR	Inzidenzrate
LPS	Lipopolysaccharide
LVM	Linksventrikuläre Masse
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkaskade

MESA	The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
NI	Niereninsuffizienz
NP	Natriuretische Peptide
NSD	Nebenschilddrüse
NYHA	New York Heart Association
PCWP	Pulmonaler kapillärer Verschlussdruck
PDGF	platelet-derived growth factor
PKC	Proteinkinase C
PTH	Parathormon
PTX3	Pentraxin-3
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	receiver operating characteristic
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
SVI	Schlagvolumenindex

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: HI-bedingte Todesfälle und Hospitalisierung in den USA, 1971-2004	3
Abbildung 1-2: Geschlechterspezifische kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit der HI im Vergleich zu häufigen Malignomen und zum Myokardinfarkt	4
Abbildung 1-3: PTH-Wirkungen schematisch dargestellt	17
Abbildung 1-4: Reziprokes Verhältnis zwischen log PTH und Calcidiol)	21
Abbildung 1-5: Schema der Pathogenese des renalen Hyperparathyreoidismus	23
Abbildung 1-6: PTH-Werte in Abhängigkeit vom pH-Wert)	24
Abbildung 3-1: Kumulative Inzidenzrate der HI-Hospitalisierung, unterteilt in PTH-Quartile [PTH-Quartil 1-3 (durchgezogene Linie) vs. PTH-Quartil 4 (gestrichelte Linie)]	31
Abbildung 3-2: Populationsattributables Risiko verschiedener etablierter Risikofaktoren der HI	32
Abbildung 3-3: Assoziationen der Serum PTH-Konzentration mit den Outcomes der Studie	33
Abbildung 3-4: Kaplan-Meier Kurve der kumulativen HI-Inzidenz abhängig von den verschiedenen PTH-Quartilen	35
Abbildung 3-5: Assoziationen von PTH und Vitamin D mit der HI-Inzidenz	37
Abbildung 3-6: Inzidenzrate (IR) der HI abhängig von der PTH-Konzentration bei verschiedenen ethnischen Gruppen	38
Abbildung 3-7: Die berechnete Hazard Ratio der HI-Inzidenz (oben) und der berechnete Unterschied der LVM (unten) jeweils abhängig von der PTH-Serumkonzentration	39
Abbildung 3-8: Hazard Ratios und 95% Konfidenzintervalle der HI-Inzidenz abhängig von den PTH-Quartilen	40
Abbildung 3-9: Hazard Ratio und 95% Konfidenzintervalle der höchsten PTH-Werte und dem Risiko der HI-Inzidenz	41
Abbildung 3-10: Subgruppenanalyse von PTH und der HI-Inzidenz	42

Abbildung 3-11: Kaplan-Meier Kurve die in Abhängigkeit von PTH das HI-Eventfreie Überleben anzeigt	44
Abbildung 3-12: Multivariable Cox-Regressions-Modell zur Veranschaulichung unabhängiger Prädiktoren der HI-bedingten Hospitalisierung	44
Abbildung 3-13: Kaplan-Meier Kurve, die abhängig von PTH die asymptotische Überlebensperiode bei PatientInnen mit chronischer HI zeigt	45
Abbildung 3-14: Langzeitüberleben in Relation zu den PTH-Quartilen	46
Abbildung 3-15: Kaplan-Meier Überlebenskurve in Abhängigkeit von der Calcidiol/PTH-Ratio	47
Abbildung 3-16: PTH-Werte abhängig vom NYHA-Stadium	49

1 Einleitung

Die Herzinsuffizienz (HI) ist eine Erkrankung die weltweit für eine hohe Morbidität und Mortalität verantwortlich und vor allem in den älteren Bevölkerungsschichten weit verbreitet ist. Die Prävalenz der HI ist wegen der steigenden Lebenserwartung und der verbesserten Behandlung akuter kardiovaskulärer Erkrankungen am Zunehmen und verursacht somit enorme Belastungen für die Gesundheitssysteme. Verantwortlich für die hohe Prävalenz der HI ist mitunter die Tatsache, dass die HI eine gemeinsame Endstrecke verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt. Dementsprechend haben die meisten PatientInnen mit HI eine Vorgeschichte hinsichtlich einer Hypertonie, einer koronaren Gefäßerkrankung, einer Kardiomyopathie und/oder einer Klappenerkrankung (Metra und Teerlink, 2017).

Auf der Suche nach weiteren Risikofaktoren für die HI etablierte sich ein neues Thema als Hauptaugenmerk für neue Studien. Der Mineral- und Knochenstoffwechsel und dabei unter anderem Parathormon (PTH) wurden Gegenstand intensiver Untersuchungen (Wannamethee et al., 2014).

In bestimmten Stoffwechsel-Konstellationen wird die Sezernierung von PTH aus den Nebenschilddrüsen (NSD) vermehrt stimuliert, um am Knochen, an der Niere und im Darm über verschiedene Mechanismen den Calcium(Ca^{2+})-Spiegel wieder zu heben bzw. den Phosphat-Spiegel zu senken (Kirkby-Bott, 2012). Neben seinen typischen Zielorganen scheint PTH jedoch auch im kardiovaskulären System zu wirken (Schlüter and Piper, 1992). Thema dieser Arbeit ist aufzuzeigen, mit welchen Veränderungen erhöhte PTH-Werte bei PatientInnen mit HI assoziiert sind. Mit Hilfe einer ausführlichen Literaturrecherche werden bereits vorhandene Ergebnisse von unterschiedlichen Untersuchungen zu dieser Fragestellung näher beschrieben.

Im ersten Teil der Arbeit wird auf mehrere Aspekte der HI sowie des PTHs eingegangen. Außerdem sollen die Mechanismen, wie PTH auf zellulärer Ebene am kardiovaskulären System wirkt, kurz erwähnt werden. Dies soll dem besseren Verständnis der Ergebnisse der Literaturrecherche dienen.

Zielsetzung dieser Arbeit ist die Ausarbeitung folgender Fragestellungen:

- 1) Besteht eine Assoziation zwischen zirkulierenden PTH-Spiegeln und dem Risiko an einer HI zu erkranken?
- 2) Inwiefern wirken sich erhöhte Level an PTH auf den Krankheitsverlauf einer manifesten HI aus?

1.1 Herzinsuffizienz

Die HI ist ein klinisches Syndrom, welches durch Symptome wie Belastungsdyspnoe oder Leistungsabfall und klinische Zeichen wie periphere Ödeme oder erhöhter Jugularvenenpuls charakterisiert ist. Ausgelöst durch strukturelle und/oder funktionelle kardiale Abnormitäten, führt die HI zu einem verminderten kardialen Output und/oder erhöhten intrakardialen Drücken. Vor allem unter erhöhter körperlicher Beanspruchung kommt es zu einem Missverhältnis zwischen der zur Verfügung stehenden und der benötigten Menge an Blut beziehungsweise Sauerstoff (Ponikowski et al., 2016).

Schon bevor sich klinische Symptome abzeichnen stellen sich PatientInnen mit asymptomatischen Veränderungen der Struktur bzw. Funktion des Herzens vor. Die Erkennung dieser Vorboten der HI ist von großer Bedeutung, da sie mit einem schlechteren Outcome in Verbindung gebracht werden können. Außerdem kann eine schon in diesem „Vorboten-Stadium“ eingeleitete Behandlung die Mortalität bei PatientInnen mit asymptomatischer systolischer Linksventrikel-Dysfunktion reduzieren (The SOLVD Investigators 1992).

Essentiell für die Diagnose der HI ist der Beweis einer zugrundeliegenden kardialen Ursache. Diese ist meist myokardialen Ursprungs und bedingt eine systolische und/oder diastolische ventrikuläre Dysfunktion. Aber auch Veränderungen der Klappen, des Perikards, des Endokards, des Herzrhythmus und des Reizleitungssystems können zu einer HI führen. Die HI stellt dementsprechend eine gemeinsame Endstrecke verschiedener Erkrankungen des Herzens dar, wobei oft mehr als eine Pathologie zugleich vorhanden ist. Die Identifikation der zugrundeliegenden Ursache ist auch für die therapeutischen Maßnahmen entscheidend, da jede Pathologie eine spezifische Behandlung vorgibt wie zum Beispiel das Ersetzen oder Reparieren veränderter Klappen oder die Reduktion der Herzfrequenz bei tachykarder Kardiomyopathie (Ponikowski et al., 2016).

1.1.1 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

In den letzten 40 Jahren konnten Fortschritte in der Therapie des akuten Koronarsyndroms die Todesfälle aufgrund koronarer Gefäßerkrankungen senken. Die Konsequenz daraus waren jedoch eine erhöhte Prävalenz neu diagnostizierter Herzinsuffizienzen, erhöhte Raten HI-bedingter Hospitalisierungen sowie HI-assoziiierter Todesfälle (Korczyk et al., 2012).

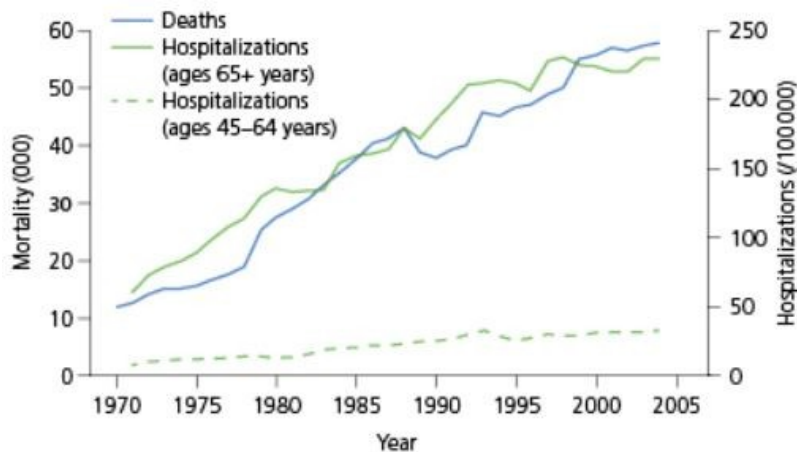


Abbildung 1-1: HI-bedingte Todesfälle und Hospitalisierung in den USA, 1971-2004 (Korczyk et al., 2012)

Die Diagnose einer HI hat große Auswirkungen auf das Individuum sowie dessen Familie und verursacht enorme Kosten für die Gesundheitssysteme der ganzen Welt. Es wird erwartet, dass die HI-assoziierte Morbidität und Mortalität in den nächsten 20 Jahren sogar noch weiter zunehmen werden. Gründe dafür sind eine vermehrte Anzahl älterer Menschen mit koronaren Gefäßerkrankungen beziehungsweise mit Hypertonie, die niedrigere Letalität bei PatientInnen mit akutem Koronarsyndrom und die steigende Lebenserwartung in entwickelten Ländern.

Weiters sollten steigende Prävalenzen von Adipositas, dem metabolischen Syndrom und Diabetes Mellitus, welche mit kardiovaskulären Komplikationen assoziiert sind, nicht außer Acht gelassen werden (Korczyk et al., 2012).

1.1.1.1 Prävalenz

Weltweit leiden schätzungsweise mehr als 20 Millionen Menschen an einer HI (Tendera, 2004). Da die HI die gemeinsame Endstrecke verschiedener Pathologien des Herzens darstellt, ist es naheliegend, dass die Prävalenz stark altersabhängig ist (Ponikowski et al., 2016).

Laut Korczyk et al., 2012 sind

- 8/1000 Menschen zwischen 50-59 Jahren,
- 66/1000 Männer zwischen 80-89 Jahren und
- 79/1000 Frauen zwischen 80-89 Jahren

von einer HI betroffen. Das bedeutet, 80-89 Jahre alte Menschen leiden bis zu zehnmal häufiger an einer HI als Menschen zwischen 50-59 Jahren (Tendera, 2004).

1.1.1.2 Inzidenz

Analog zu der Prävalenz verhält sich auch die Inzidenz der HI stark altersabhängig. Durch die Framingham Heart Studie konnte man zeigen, dass sich die Inzidenz nach jedem folgenden Jahrzehnt ungefähr verdoppelte. Die jährliche Inzidenz stieg bei Männern von 2/1000 bei 35 – 64-Jährigen auf 12/1000 bei 65 – 94-Jährigen. Das Lebenszeitrisiko an einer HI zu erkranken lag geschlechtsunabhängig ungefähr bei 20% (Lloyd-Jones, 2002).

1.1.1.3 Überlebenswahrscheinlichkeit:

In Großbritannien wurde in einer groß angelegten Studie unter anderem die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit bei HI untersucht. Man fand heraus, dass ein Jahr nach der Diagnose einer HI nur noch 67% der Männer und 71% der Frauen am Leben waren. Nach 3 Jahren fielen diese Zahlen schon auf 46% und 53% (de Giuli et al., 2005).

Im Vergleich dazu lag das 5-Jahres-Überleben eines/einer KrebspatientIn in Österreich mit Zeitpunkt der Diagnose im Jahr 2005 bei 62% (Leodolter, 2011).

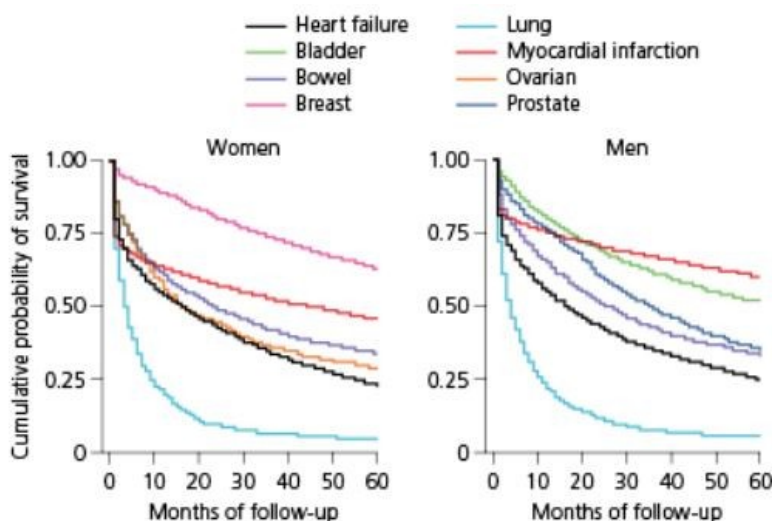


Abbildung 1-2: Geschlechterspezifische kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit der HI im Vergleich zu häufigen Malignomen und zum Myokardinfarkt (Korczyk et al., 2012)

1.1.2 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Die HI ist ein klinisches Syndrom, welches durch seine hohe Mortalität und Morbidität starke Auswirkungen auf die moderne Gesellschaft hat (Arnold M. Katz, 2000).

Sie ist charakterisiert durch einen verminderten kardialen Output und/oder erhöhte intrakardiale Drücke (Ponikowski et al., 2016). Begleitend kommt es zu molekularen Veränderungen, die zu einer progressiven HI und einem frühzeitigem Absterben von Kardiomyozyten führen (Arnold M. Katz, 2000).

Die Pumpfunktion des Herzens kann bei der HI auf zweierlei Weise gestört sein. Beim Vorwärtsversagen nimmt die ausgeworfene Menge an Blut durch verminderte Inotropie ab. Beim sogenannten Rückwärtsversagen kommt es aufgrund von verminderter Lusitropie zu einer Beeinträchtigung der ventrikulären Relaxation und Füllung. Klinisch lässt sich daher die chronische HI in eine systolische und eine diastolische HI einteilen, welche sich durch Veränderungen der ventrikulären Architektur unterscheiden. Bei der systolischen chronischen HI entwickelt sich eine exzentrische Hypertrophie, bei der es zur Dilatation und eventuell auch zur Verdünnung der Ventrikelwand kommen kann. Ganz anders dazu nimmt bei der diastolischen chronischen HI die Ventrikelwand an Dicke zu (konzentrische Hypertrophie) und das Volumen der Kammer eventuell sogar ab (Arnold M. Katz, 2000).

So komplex die Entstehung der HI auch ist, der menschliche Körper hat seine eigenen Wege den verringerten kardialen Output zu kompensieren, welche man unter der neurohumoralen Antwort zusammenfasst. Diese besteht im Grunde aus drei Elementen:

- 1) Eine hämodynamische Abwehrreaktion
- 2) Eine inflammatorische Antwort
- 3) Eine Hypertrophie mit ventrikulärem Remodeling (Arnold M. Katz, 2000).

Diese Mechanismen sind zu Beginn zwar förderlich, führen auf lange Sicht jedoch zu einer progressiven Degeneration von Kardiomyozyten. Deshalb ist es erforderlich die Pathophysiologie der HI zu verstehen, um die Behandlung im Hinblick auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern (Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009).

1.1.2.1 Hämodynamische Abwehrreaktion

Das Ziel der hämodynamischen Abwehrreaktion ist den kardialen Output und damit den Perfusionsdruck in den wichtigsten Organen aufrechtzuerhalten. Die Wasser- und Natriumretention, die arterielle Vasokonstriktion und die erhöhte kardiale Stimulation sind dabei die drei Hauptkomponenten und sollen dementsprechend in den folgenden Kapiteln näher beschrieben werden (Arnold M. Katz, 2000).

Wasser- und Natriumretention

Ödeme, Anasarka und Dyspnoe - die Hauptmanifestationen einer HI - werden durch Flüssigkeitsansammlungen in Geweben verursacht. Ödeme sind dabei vor allem durch die Natriumretention bedingt, weniger durch das Unvermögen des Herzens das Blut aus dem venösen System zu pumpen. Der Überschuss von Natrium führt zu einer erhöhten Plasmaosmolalität, was wiederum eine verstärkte Wasserretention zur Folge hat (Arnold M. Katz, 2000).

Hauptursache für die verstärkte Natriumretention ist das in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gebildete Steroidhormon Aldosteron (Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009). Der menschliche Organismus versucht die Hypotonie, bedingt durch ein Vorwärtsversagen bei der Linksherzinsuffizienz, mit einer verstärkten Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) auszugleichen. Mit dem Natrium wird auch Flüssigkeit zurückgehalten, was aber bei fortgeschrittener HI nicht mehr zur erwünschten Blutdrucksteigerung führt, da der Herzmuskel dafür nicht kräftig genug ist. Aus diesem Grund kommt es zu den für die HI typischen Symptomen wie Lungenödem und Dyspnoe. Folgt auf die Linksherzinsuffizienz durch vermehrte Volumenbelastung des rechten Ventrikels auch eine Rechtsherzinsuffizienz, kann es zur Ausbildung einer Anasarka kommen (Buscher, 2014).

Die durch Aldosteron stimulierte Reabsorption von Natrium in den distalen Nierentubuli funktioniert nur im Austausch mit Kalium und Protonen. Dementsprechend sind Hypokaliämien und metabolische Alkalosen bei der schweren HI häufig zu finden. Weiters hat Aldosteron eine mitogene Wirkung, was unter anderem zur für die HI typischen myokardialen Hypertrophie und Fibrose führt. Diese wachstumsfördernde

Wirkung ist natriumabhängig und lässt darauf schließen, dass Aldosteron die Natriumaufnahme von Fibroblasten durch den Einbau von präexistierenden Natriumpumpen in die Zellmembran erhöht (Weber, 2001).

Zu einer verstärkten Wasserretention bei der HI kommt es auch durch das Antidiuretische Hormon/Vasopressin (ADH). Es wird in den Nuclei supraopticus und paraventricularis des Hypothalamus gebildet und bei entsprechenden Stimuli, vor allem bei erhöhter Plasmaosmolalität, über die Neurohypophyse an die Blutbahn abgegeben. Die Wirkung des Hormons ist abhängig vom Rezeptortyp. Über den V1 Rezeptor wird eine Vasokonstriktion und über den V2 Rezeptor eine Permeabilitätserhöhung der Sammelrohre in den Nieren vermittelt. Bei der HI unterliegt die ADH-Sekretion jedoch nicht mehr der physiologischen Kontrolle. Anstatt von der Plasmaosmolalität wird ADH nun eher von der arteriellen Minderperfusion und dem zentralen Effekt des erhöhten Angiotensin II Levels beeinflusst. Die dadurch entstehende pathologisch erhöhte ADH Sekretion korreliert positiv mit dem Schweregrad der HI. Daraus resultiert ein verstärktes Durstgefühl, eine erhöhte Resorption von Wasser in den Sammelrohren und eine Verdünnungshyponatriämie (Francis, 1990).

Das Herz ist nicht nur Motor des menschlichen Kreislaufs, sondern auch als endokrines Organ tätig (De Bold, 1979). Als Antwort auf eine hämodynamische Überladung und daraus entstehenden erhöhten transmuralen Druck sowie erhöhte Dehnung der Atrien, folgt eine erhöhte Expression der für die natriuretischen Peptide (NP) kodierenden Gene. Von diesen natriuretischen Peptiden gibt es vier unterschiedliche Subtypen: Typ A , B (BNP), C und D. Wobei vor allem das BNP bei der HI von großer Bedeutung ist (Nakagawa et al., 1995). Die das Herz vor Überlastung schützenden Effekte des BNP wie Diurese, Natriurese und Vasodilatation sind bei der HI schwächer wirksam. Grund dafür könnten eine verminderte Nierenperfusion, erhöhte Sympathikus- und RAAS Aktivität und eine verminderte Rezeptorexpression sein (Bettencourt und Azevedo, 2004).

Schon früh kommt es im Krankheitsverlauf einer HI zu einem BNP Anstieg. Da das BNP linear mit dem Schweregrad der HI steigt, kann es gut als prognostischer und diagnostischer Marker verwendet werden. Ebenso kann auf diese Weise eine kardiale von einer nicht-kardialen Dyspnoe unterschieden werden (Bettencourt und Azevedo, 2004).

Arterielle Vasokonstriktion

Ein erhöhter peripherer Gefäßwiderstand erhöht die Nachlast, verringert den kardialen Output und steigert den Energieverbrauch des Herzens. Gleichzeitig hat eine Vasokonstriktion eine verminderte renale und hepatische Perfusion zur Folge (Seixas-Cambão and Leite-Moreira, 2009).

RAA-System

Das RAAS hat im kardiovaskulären System viele Möglichkeiten den Blutdruck zu regulieren, unter anderem über die arterielle Vasokonstriktion. Deshalb hat es in der Pathophysiologie der HI einen äußerst großen Stellenwert und soll dementsprechend an dieser Stelle ausführlich erwähnt werden.

Das am Anfang der RAAS-Kaskade stehende Renin wird von den renalen juxtaglomerulären Zellen gebildet. Die Sekretion von Renin wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. Ein erniedrigter Perfusionsdruck in den afferenten Arteriolen der Nephrone, ein Abfall der Natriumkonzentration an der Macula densa und ein erhöhter sympathischer Stimulus erhöhen die Plasma-Renin-Konzentration (Seixas-Cambão and Leite-Moreira, 2009). Hemmend wirken hingegen einerseits eine akute Hypercalcämie via PTH, dem renalen interstitiellen Ca^{2+} und dem CaSR (Atchison et al., 2011) und andererseits Angiotensinogen II und Aldosteron über einen negativen Feedback-Mechanismus (Seixas-Cambão and Leite-Moreira, 2009). Das nun sezernierte Renin wirkt als Katalysator bei der Hydrolyse von Angiotensinogen zu Angiotensin I. Der inaktive Vorläufer, Angiotensin I, wird daraufhin in der Lunge durch das angiotensin-converting enzyme (ACE) zu Angiotensin II, dem biologisch aktivsten Element des RAAS, umgewandelt (Seixas-Cambão and Leite-Moreira, 2009). Angiotensin II führt im kardiovaskulären System über die Bindung an den zwei wichtigsten Rezeptorsubtypen (AT-1 und AT-2) zu ganz unterschiedlichen regulatorischen Effekten. AT-1 Rezeptoren vermitteln Vasokonstriktion, erhöhte kardiale Kontraktilität, Hypertrophie von Kardiomyozyten, vermehrte Proliferation von myokardialem und vaskulärem Bindegewebe, Antinatriurese, verstärktes Durstgefühl, Produktion von freien Sauerstoffradikalen und Induktion von Entzündung und Thrombose. Die Aktivierung von AT-2 Rezeptoren führt hingegen zu einer Vasodilatation und Hemmung von Kollagen und Fibronectin (Matsubara, 1998).

Über die Stimulierung der Sekretion von Aldosteron, Vasopressin, Katecholaminen und Endothelin scheint Angiotensin II eine große Rolle in der hämodynamischen Abwehrreaktion im Rahmen einer HI zu spielen. Auf diese Weise lässt sich erklären wie verschiedene Teufelskreise, die im Rahmen der HI entstehen, aufrechterhalten beziehungsweise noch verschärft werden. Diese Interaktionen haben in klinischen und therapeutischen Bedingungen signifikante Auswirkungen (Arnold M. Katz, 2000).

Parallel zu seinen systemischen, den Blutdruck regulierenden Wirkungen hat Angiotensin II auch Aufgaben auf parakrinem und autokrinem Niveau. Im Gehirn, in den Nieren und im Herz lokal gebildet, scheint es in die Regulation von Zellproliferation und Apoptose, Zellmigration, Entzündung und die Synthese und Sekretion von anderen Mediatoren wie platelet-derived growth factor (PDGF) und Endothelin-1 einzugreifen (Touyz and Schiffrin, 2000). Dieses lokale System der kardialen Angiotensin II Produktion wird im Rahmen einer HI aktiviert. Seltsamerweise tritt die systemische RAAS Aktivierung im Vergleich dazu erst relativ spät, vor allem in Folge einer Diuretikatherapie, auf (Seixas-Cambão and Leite-Moreira, 2009).

Endothelin

Eine weitere vasokonstriktorisch wirksame Substanz, die im Rahmen einer HI von Bedeutung ist, ist das Endothelin. Es existieren zumindest drei verschiedene Isoformen (Endothelin 1, 2 und 3), die in Endothelzellen, im Myokard und in Fibroblasten synthetisiert werden. Ihre Wirkung wird über die Bindung an zwei unterschiedlichen Rezeptoren (ETA und ETB) vermittelt. Endothelin-1 (ET-1) scheint im kardiovaskulären System die wichtigste Isoform zu sein. Hohe Plasmakonzentrationen von ET-1 und seinem Vorgänger Proendothelin korrelieren negativ mit der Prognose einer HI (Hülsmann et al., 1998). Wie schon im vorigen Abschnitt über das RAAS kurz erwähnt, führt Angiotensin II über die Bindung an den AT-1 Rezeptor zu einer verstärkten Transkription des Preproendothelin-1 Gens und damit zu einer Stimulation der ET-1 Synthese (Castro-Chaves and Leite-Moreira, 2004). ET-1 weist eine höhere Affinität zum ETA Rezeptor auf, über den es eine Vasokonstriktion, eine erhöhte myokardiale Kontraktilität und eine Stimulation der Aldosteron- und Katecholaminsekretion vermittelt. Dieser Rezeptorsubtyp ist also ohne Zweifel an der Progression einer HI beteiligt (El-Menyar, 2008). Die Aktivierung des ETB Rezeptors wiederum induziert durch eine NO- und Prostacyclin-Freisetzung eine Vasodilatation. Der ETA und ETB Rezeptor verhalten sich also ähnlich wie der AT-1 und der AT-2 Rezeptor gegensätzlich zueinander (Leite-Moreira, 2004).

Weitere vasoaktive Substanzen wie Apelin, NO, Bradykinin, Adrenomedullin und Prostaglandine spielen ebenfalls eine Rolle in der Pathophysiologie der HI, auf sie wird jedoch nicht näher eingegangen, da dies den Rahmen der Diplomarbeit sprengen würde.

Verstärkte kardiale Stimulation

Die Stimulation der inotropen, chronotropen und lusitropen Antwort des Herzens führt einerseits zu einem erhöhten kardialen Output und enddiastolischen Volumen und andererseits zu einem geringeren endsystolischen Volumen. Eine in dieser Weise anhaltenden Stimulation wirkt über längere Zeit gesehen schädlich auf das insuffiziente Herz. Die Aktivität des sympathischen Nervensystems spielt damit eine fundamentale Rolle in der hämodynamischen Abwehrreaktion und ist der wichtigste Mechanismus der kardialen Stimulation (Seixas-Cambão and Leite-Moreira, 2009).

Sympathisches Nervensystem

Eine erhöhte Sympathikusaktivität ist ein frühzeitig ausgelöster Mechanismus der hämodynamischen Abwehrreaktion. Es gibt verschiedene Auslöser für die gesteigerte Aktivität des Sympathikus, wobei der wichtigste wahrscheinlich die Antwort der Barorezeptoren auf einen Blutdruckabfall ist. Weitere Ursachen sind metabolische Veränderungen wie Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose, welche über arterielle Chemorezeptoren vermittelt werden. Im Zuge der gesteigerten Sympathikusaktivität kommt es zu einer erhöhten Katecholaminkonzentration (insbesondere Noradrenalin) im Plasma, die hauptsächlich durch die erhöhte Freisetzung aus peripheren Nervenendigungen bedingt ist. Nur ein kleiner Teil des zirkulierenden Noradrenalins entspringt aus dem Herzen (Esler et al., 1997). Im Rahmen der HI wird die chronisch sympathische Überaktivität von einem myokardialen Abbau von Noradrenalin, einer Desensibilisierung und einer verminderten Expression und Aktivität von β -1 adrenergen Rezeptoren begleitet (Bristow, 2000). Weitere Mechanismen wie eine Inaktivierung durch Phosphorylierung und eine Internalisierung und proteolytische Spaltung von phosphorylierten Rezeptoren sind Folge der erhöhten sympathischen Aktivität (Arnold M. Katz, 2000). Gemeinsam helfen diese Mechanismen das schwächer werdende Herz von den Nebeneffekten einer dauerhaften Sympathikusaktivität zu schützen. Dies wird dadurch bestätigt, dass PatientInnen mit HI eine bessere Prognose haben, wenn sie mit β -Blocker therapiert werden (Packer et al., 1996).

Parasympathisches Nervensystem

2003 konnte man herausfinden, dass eine Dysfunktion des vegetativen Nervensystems und eine Aktivierung des Immunsystems in die Pathophysiologie der chronischen HI involviert sind (Diwan et al., 2003).

Diese Systeme wurden üblicherweise als voneinander unabhängig betrachtet, manche AutorInnen vermuten jedoch, dass Interaktionen vorhanden sein könnten (Seixas-Cambão and Leite-Moreira, 2009). Jankowska et al. (2006) formulierten die Hypothese, dass ischämisch oder durch andere pathologische Prozesse beschädigte kardiale Zellen eine Reflexantwort von vegetativen Afferenzen ins zentrale Nervensystem triggern. Diese Antwort induziert strukturelle und funktionelle Veränderungen, von denen manche mit inflammatorischen Prozessen gekoppelt sind. Die Dysfunktion von vegetativen Zentren resultiert in einem abgeschwächten zentralen Parasympathikotonus, während verminderte cholinerge Signale eine generelle Immunantwort auslösen. Diese zwei Phänomene beeinflussen die Prognose und sind potentielle therapeutische Ziele bei der chronischen HI (Jankowska et al., 2006).

Ein niedriger Parasympathikotonus führt weiters zu einer Hemmung der NO-Synthese, einer endothelialen Dysfunktion, einer Vasokonstriktion (im systemischen Kreislauf und in den Koronargefäßen) und zu erhöhtem oxidativen Stress (Sartori et al., 2005).

1.1.2.2 Inflammatorische Antwort

Ein Charakteristikum der chronischen HI ist die Aktivierung des Immunsystems mit erhöhter Expression von proinflammatorischen Zytokinen, insbesondere TNF- α , Interleukin(IL)-1 und IL-6 (Levine et al., 1990).

Es ist aber immer noch nicht ganz klar, was die Auslöser für die Aktivierung des Immunsystems sind, obwohl sich verschiedene Hypothesen in den Vordergrund stellen (Seixas-Cambão and Leite-Moreira, 2009). Heutzutage glaubt man, dass nahezu alle kernhaltigen Zellen im Myokard, inklusive Kardiomyozyten, proinflammatorische Zytokine als Reaktion auf verschiedene Formen von Verletzungen oder Stress sezernieren (Mann, 2001). Andererseits sehen manche Autoren im Blutkreislauf zirkulierende Immunzellen als primäre Quelle. Niebauer et al. (1999) postulieren zum Beispiel, dass ein dekompensierter Kreislauf zu einer vermehrten Translokation von Bakterien und

Endotoxinen, vor allem Lipopolysacchariden (LPS), aus ödematöser oder schlecht perfundierter intestinaler Mukosa in den systemischen Kreislauf führt.

LPS sind durch ihre Interaktion mit dem auf den Zellen des Monozyten-Makrophagen-System vorhandenen CD14 Rezeptoren starke Stimuli für die Zytokinproduktion (Ferreira, 2004). Ein weiterer Mechanismus, der für die inflammatorische Antwort bei der HI verantwortlich gemacht wird, ist die zentrale Dämpfung des parasymphatischen Nervensystems, wie im Kapitel „Verstärkte kardiale Stimulation“ unter „parasymphatisches Nervensystem“ beschrieben (Jankowska et al., 2006).

Die bei der chronischen HI freigesetzten proinflammatorischen Zytokine haben ungünstige Auswirkungen auf die linksventrikuläre Funktion. Einerseits wirken sie negativ inotrop (Meldrum, 1998), andererseits induzieren sie Veränderungen des kardialen Metabolismus und begünstigen ventrikuläres Remodeling (Diwan et al., 2003). Die Folgen sind kardiomyozytäre Hypertrophie, Nekrose, Apoptose und Veränderungen der extrazellulären Matrix des Myokards (Seixas-Cambão and Leite-Moreira, 2009).

Erhöhte Level von proinflammatorischen Zytokinen und deren Rezeptoren sind unabhängig von konventionellen prognostischen Markern starke Prädiktoren für erhöhte Mortalität bei PatientInnen mit chronischer HI (Rauchhaus et al., 2000).

2008 konnte in einer Studie ein neuer Prädiktor für die Prognose der HI vorgestellt werden, Pentraxin-3 (PTX3). PTX3 wird von Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Makrophagen produziert und gilt als Marker für vaskuläre Entzündungen. PTX3 Level sind bei HI PatientInnen erhöht und korrelieren positiv mit den New York Heart Association (NYHA) Stadien. Bei PatientInnen mit abnormal erhöhtem Plasma PTX3 kommt es häufiger zu kardialen Events als bei PatientInnen mit normalen Plasma PTX3. Die Messung dieses Markers ermöglicht eine unabhängige Diagnostik sowie prognostische Information und ist sensitiver als die Messung des CRP-Werts (Suzuki et al., 2008).

1.1.2.3 Hypertrophie und ventrikuläres Remodeling

Biomechanischer Stress und extrazelluläre Mediatoren der neurohumoralen Antwort begünstigen gemeinsam mit der Wirkung von Wachstumsfaktoren und Zelladhäsionsmolekülen eine ventrikuläre Hypertrophie. Diese anfänglich noch korrigierbare Antwort ist ein Versuch die Druck- bzw. Volumenüberladung zu kompensieren und ist auf diese Weise eine Konsequenz der HI. Später führt dies jedoch zur Progression der Krankheit und ist gleichzeitig ein pathophysiologischer Mechanismus der HI (Seixas-Cambão and Leite-Moreira, 2009).

Biomechanischer Stress, bedingt durch eine chronische Hypertonie, aktiviert in Kardiomyozyten multiple Signalwege, die in ihrer Gesamtheit zur Hypertrophie und Apoptose führen. Eine Folge des biomechanischen Stresses ist die Induktion der Synthese und Sekretion von potenten Wachstumsfaktoren, wie ET-1, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) und Angiotensin II. Eine mechanische Dehnung von Kardiomyozyten kann Angiotensin II Rezeptoren sogar in Abwesenheit des Liganden aktivieren. (Jessup and Brozena, 2003). Die ligandenabhängige beziehungsweise ligandenunabhängige Aktivierung des AT-1 Rezeptors führt in weiterer Folge zu einem in Gang setzen von Mitogen-aktivierten Proteinkaskade (MAPK) Signalwegen. Diese spielen in der Pathophysiologie der HI insofern eine Rolle, da sie die Expression verschiedener Protoonkogene steigern, welche in die Zellproliferation, -differenzierung und -transformation und ebenso in die Apoptose involviert sind (Castro-Chaves and Leite-Moreira, 2004).

Auf zellulärem Level löst eine biomechanische Überlastung verschiedene Prozesse aus, die zu unterschiedlichen Arten der Hypertrophie führen. Im von Druck überladenen Herzen resultiert eine parallele Anordnung neu gebildeter kontraktile Proteineinheiten in einer Verbreiterung einzelner Kardiomyozyten mit dem Endpunkt der konzentrischen Hypertrophie. Diese geht gleichzeitig mit einer Reduktion des ventrikulären Kammervolumens einher. Im Vergleich dazu entsteht durch das reihenweise Anfügen neuer kontraktile Proteineinheiten an die schon vorhandenen eine exzentrische Hypertrophie, wie sie bei PatientInnen mit Volumenüberladung auftritt. Dies führt eher zu einer Verlängerung als zu einer Verbreiterung der Kardiomyozyten (Epstein et al., 1999).

Ventrikuläres Remodeling basiert auf dem fortschreitenden Prozess der Dilatation, der Hypertrophie, des Myozytenverlusts, interstitieller Fibrosierung und der ventrikulären Dysfunktion, wie er bei einer HI gefunden werden kann (Jessup and Brozena, 2003).

Am Herzen kommt es abhängig von der Art des Stimulus zu unterschiedlichem Remodeling. Belastungen durch körperliche Aktivität und durch Schwangerschaft resultieren in einem physiologischen Wachstum des Herzens. Hypertonie und eine myokardiale Schädigung führen hingegen zu einer pathologischen Hypertrophie, welche das Risiko für eine HI und für maligne Arrhythmien erhöhen (Hill and Olson, 2008).

Ventrikuläres Remodeling kann auf mikroskopischem und makroskopischem Level definiert werden, seine verschiedenen Komponenten werden laut Cohn et al. (2000) wie folgt klassifiziert:

- 1) Veränderungen in der Biologie der Myozyten (Expression von fetalen Genen der schweren Ketten des Myosins, Verlust an Myofilamenten, Hypertrophie und adrenerge Desensibilisierung)
- 2) Umbau der myokardialen Struktur auf Zellebene (Nekrose und Apoptose von Myozyten sowie Veränderungen der extrazellulären Matrix)
- 3) Veränderungen der linksventrikulären Struktur (Wandverdünnung und Dilatation, erhöhte Sphärizität, subendokardiale Fibrose und mitrale Insuffizienz)

Auch Veränderungen der Genexpression sind in der Pathophysiologie der HI involviert. Betroffen sind dabei Gene, die für Proteine codieren, welche am Transport von Ca^{2+} beteiligt sind (Roncon-Albuquerque Júnior and Leite-Moreira, 2004). SERCA2a ist das hauptverantwortliche Protein für die Ca^{2+} -Wiederaufnahme während der Relaxation der Kardiomyozyten. Da die Transkription der dafür codierenden Gene im Rahmen der HI vermindert ist (Roncon-Albuquerque Júnior and Leite-Moreira, 2004), kommt es zu einer diastolischen Erhöhung der zytosolischen $[\text{Ca}^{2+}]$ und zu einer geringeren Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (del MonteF et al., 1999). Es konnte gezeigt werden, dass ein adenoviraler SERCA2a-Gentransfer in isolierten Kardiomyozyten (del MonteF et al., 1999) und auch in vivo (Miyamoto et al., 2000) die kontraktile Dysfunktion und damit auch das Fortschreiten der HI unterbinden kann.

Eines der primären Ziele in der HI-Therapie ist es, den Mechanismen, die am kardialen Remodeling beteiligt sind, entgegen zu wirken (Opie et al., 2006). Die makrostrukturellen Veränderungen des kardialen Remodelings können teilweise durch eine pharmakologische Behandlung (RAAS-Inhibitoren, Nephrylsin-Inhibition, β -Blockade) und andere Interventionen wie kardiale Resynchronisations-Therapie und Assist Devices aufgehoben werden (Gomes et al., 2004).

1.2 Parathormon – Physiologie und Wirkung

PTH wird in den Nebenschilddrüsen gebildet, die meist an der hinteren Oberfläche der Schilddrüse lokalisiert sind. Ektope NSD können aber überall entlang der Linie ihres embryonal durchgemachten Deszensus gefunden werden. Verstreut im fetthaltigen Stroma der NSD finden sich zwei verschiedene Zelltypen: die oxyphilen Zellen, deren Funktion bislang unbekannt ist, und die Hauptzellen, die PTH speichern und bei gegebenem Reiz, das heißt vor allem bei Hypokalzämie sezernieren (Kirkby-Bott, 2012).

In den Ribosomen der Hauptzellen wird das 115 Aminosäuren lange Prä-Pro-PTH synthetisiert. Nach einer kotranslationalen und einer posttranslationalen Abspaltung entsteht das fertige PTH, ein aus 84 Aminosäuren zusammengesetztes Polypeptid (Mannstadt et al., 1999). Gespeichert wird es in sekretorischen Granula nahe der Oberfläche der Hauptzellen. Das N-terminale, 34 Aminosäuren lange Fragment des PTHs (1-34 PTH) scheint dabei der biologisch aktive Teil zu sein (Kirkby-Bott, 2012).

Die Ausschüttung von PTH erfolgt vor allem in Abhängigkeit des Ca^{2+} -Spiegels und zwar in reziproker Weise. Kommt es zu einem Absinken des Ca^{2+} -Spiegels, wird dies über spezielle Rezeptoren auf der Zellmembran der Hauptzellen, den calciumsensitiven Rezeptoren (CaSR), erkannt und die PTH-Sekretion steigt. Das sich nun im Körperkreislauf befindliche PTH führt an seinen Zielorganen Knochen, Niere und Darm über verschiedene Mechanismen zu einer Erhöhung des Serum- Ca^{2+} (Kirkby-Bott, 2012).

PTH mobilisiert Ca^{2+} aus dem Knochen indem es an PTH-Rezeptoren von Osteoblasten bindet. Osteoklasten besitzen jedoch keine PTH-Rezeptoren, obwohl sie für den Abbau der kalzifizierten Matrix verantwortlich sind und dementsprechend logische Ziele darstellen würden. Die PTH-Wirkung wird deshalb über parakrine Stoffe wie Osteoprotegerin und den Differenzierungsfaktor RANKL vermittelt (Silverthorn et al., 2009).

An der Niere verstärkt PTH die renale Reabsorption von Ca^{2+} in den distalen Tubuli. Gleichzeitig führt es zu einer vermehrten Phosphatexkretion, indem dessen Reabsorption vermindert wird. Dieser gegenteilige Effekt von PTH auf Ca^{2+} und Phosphat ist wichtig, da ihre gemeinsame Konzentration unter einem gewissen Niveau gehalten werden sollte. Wird dieses Niveau überschritten, bilden sich Calciumphosphatkristalle, welche in Lösung

ausfallen und sich im Harn zu Nierensteinen formen können beziehungsweise auch zur Gefäßkalzifizierung beitragen können (Silverthorn et al., 2009).

An der Niere führt PTH außerdem zu einer Aktivierung der 1α -Hydroxylase und damit zu einer gesteigerten Bildung von Calcitriol, dem biologisch aktivsten Vitamin D-Metabolit. Calcitriol bewirkt unter anderem eine gesteigerte Ca^{2+} -Aufnahme im Gastrointestinaltrakt, wodurch PTH auch hier indirekt auf den Ca^{2+} -Haushalt Einfluss hat (Silverthorn et al., 2009).

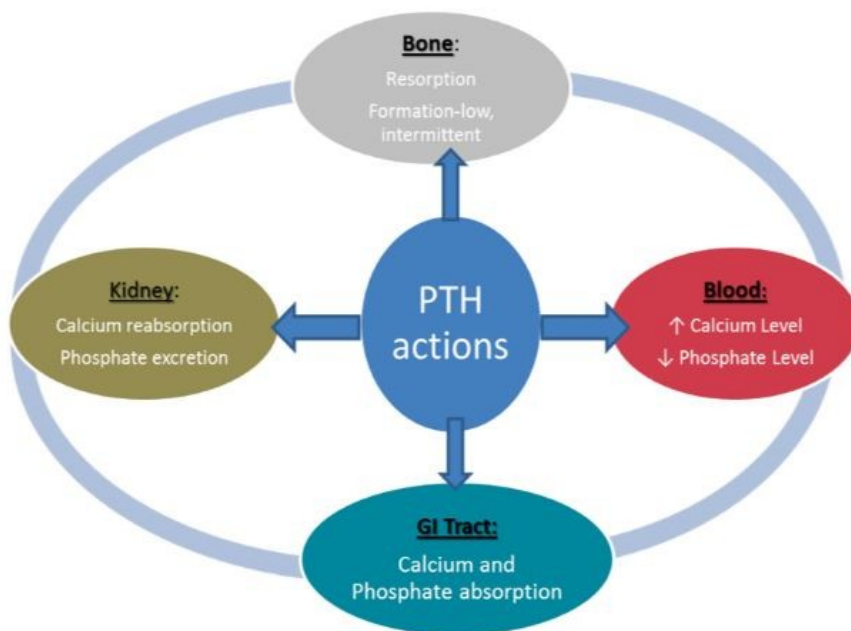


Abbildung 1-3: PTH-Wirkungen schematisch dargestellt (Kirkby-Bott, 2012: S.33)

Wie beschrieben ist die PTH-Sekretion stark vom Ca^{2+} -Spiegel im Serum abhängig.

Der Ca^{2+} -Spiegel wird über mehrere Faktoren in einem engen Rahmen gehalten. Kommt es zu Veränderungen der Ca^{2+} -Homöostase, wird dadurch auch die PTH-Sekretion beeinflusst (Kirkby-Bott, 2012). Welche Mechanismen an der Regulation der PTH-Sekretion unter anderem beteiligt sind, wird in den nächsten Kapiteln erläutert.

1.2.1 PTH und RAAS

Die wichtige Rolle des RAAS in der Pathophysiologie der HI, wurde schon im Kapitel „Arterielle Vasokonstriktion“ beschrieben.

Pitt et al. (1999) konnten den gravierenden Einfluss des RAAS auf den Verlauf einer HI verdeutlichen. Sie zeigten, dass die Blockade von Aldosteronrezeptoren durch Spironolacton Morbidität und Mortalität bei PatientInnen mit schwererer HI erheblich senken kann (Pitt et al., 1999). Zannad et al. (2011) untersuchten den Effekt von Eplerenon zusätzlich zur empfohlenen Therapie der systolischen HI bei PatientInnen im NYHA-Stadium II. Bei 25,9% der ProbandInnen der Placebogruppe kam es zu den primären Endpunkten kardiovaskuläre Mortalität und HI-bedingte Hospitalisierung. Im Vergleich dazu erreichten nur 18,3% der Kontrollgruppe mit Eplerenon diese Endpunkte, wodurch sich eine HR von 0,63 (95% Konfidenzintervall 0,54 – 0,74; $P < 0,001$) ergibt. Weiters konnte man bei der Eplerenongruppe eine Reduktion der Mortalität und Hospitalisierung jeglicher Ursache beobachten (Zannad et al., 2011).

In den letzten Jahren konnten weiterhin neue Erkenntnisse über die klinische Relevanz der Zusammenhänge zwischen RAAS-Aktivierung und PTH berichtet werden. Bislang galt Ersteres vor allem für die Natrium-Flüssigkeits-Homöostase verantwortlich und Letzteres für den Mineralstoffwechsel. Allerdings deuten neu aufkommende Daten auf eine Überschneidung der beiden Systeme hin. Einerseits scheint Aldosteron PTH zu regulieren und sich so ungünstig auf den Mineralstoffwechsel auszuwirken. Andererseits beeinflusst PTH den Aldosteronspiegel und scheint so zu kardiovaskulären Problemen zu führen (Vaidya et al., 2015).

Erhöhtes PTH führt insofern zu einer gesteigerten Aldosteronsekretion, da es über die Bindung an den PTH/PTH-rp Rezeptor zu einer Erhöhung der intrazellulären $[Ca^{2+}]$ von adrenalen Zellen der Zona Glomerulosa führt. Dies triggert in weiterer Folge die Hormonsynthese und folglich auch die Aldosteronsekretion. Außerdem verstärkt PTH die aldosteronsezernierende Wirkung von Angiotensin II um bis zu 200% (Tomaschitz et al., 2014).

Aldosteron und PTH scheinen also in einer bidirektionalen Wechselwirkung zueinander zu stehen und sich so gegenseitig zu beeinflussen (Tomaschitz et al., 2014).

Studien bezüglich primärem Hyperaldosteronismus (HA) konnten mehrfach den Zusammenhang zwischen erhöhtem Aldosteron und erhöhten PTH-Werten im Vergleich

zu Kontrollgruppen beweisen (Vaidya et al., 2015). Salcuni et al. (2012) zeigten sogar, dass ein primärer HA mit einem höheren Risiko für Osteoporose und Wirbelkörperfrakturen assoziiert war. Bei einem Teil der ProbandInnen, bei denen der primäre HA entweder chirurgisch (mittels Adrenalektomie) oder pharmakologisch (mittels Mineralokortikoidantagonisten) behandelt wurde, konnte ein Rückgang der PTH-Werte und ein Anstieg der Knochendichte verzeichnet werden (Salcuni et al., 2012). Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass der primäre HA eine potentiell behandelbare Ursache einer geringen Knochendichte darstellen kann und unterstützen die Hypothese, dass erhöhtes PTH Mediator dieses Effekts sei (Vaidya et al., 2015).

Auch bei einem sekundären HA, wie er zum Beispiel im Rahmen einer HI oder einer NI vorkommt, konnte man ähnliche Ergebnisse beschreiben (Vaidya et al., 2015).

Hassan et al. (2014) konnten in einer retrospektiven Analyse einer Kohorte mit NI (n=950) zeigen, dass PatientInnen mit Spironolacton-Behandlung im Vergleich zu PatientInnen ohne Spironolacton-Behandlung im Verlauf signifikant niedrigere PTH-Werte und damit assoziiert, ein geringeres Risiko für eine HI-bedingte Hospitalisierung hatten (Hassan et al., 2014).

Beobachtungsstudien konnten zeigen, dass die direkten und indirekten stimulierenden Effekte des PTHs auf die Aldosteronsekretion bei PatientInnen mit primärem Hyperparathyreoidismus einen negativen Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität haben (Tomaschitz et al., 2014).

Eine physiologische Beziehung zwischen dem RAAS und PTH besteht jedoch auch bei Menschen ohne HA oder Hyperparathyreoidismus. Bei gesunden Personen führt eine Infusion von exogenem Angiotensin II innerhalb von 1-2 Stunden dosisabhängig zu einer Steigerung des PTH- und Aldosteronspiegels. Eine darauffolgende Behandlung mit dem ACE-Hemmer Captopril senkt wiederum PTH sowie die Angiotensin II- und Aldosteronkonzentrationen. Im Gegensatz dazu erhöht eine Infusion exogenen Aldosterons die PTH-Werte nicht akut, sondern nur auf längere Sicht. Dieser Effekt kann wiederum mit einem Mineralokortikoidantagonisten abgeschwächt werden. Demnach besteht Grund zu der Annahme, dass mehrere RAAS-Komponenten mit PTH interagieren und zwar in zeitlich gesehen unterschiedlicher Weise (Vaidya et al., 2015).

Im Rahmen einer chronischen HI kommt es durch RAAS-Aktivierung häufig zu einer erhöhten Aldosteronsekretion. Diese dadurch erhöhten Aldosteronspiegel führen über

mineralokortikoidrezeptor-medierte calciuretische und magnesiuretische Effekte zu einer Hypocalämie und Hypomagnesiämie. Die Hypocalcämie ist wiederum Auslöser für eine gesteigerte PTH-Sekretion. Weiters wirkt Aldosteron über die Bindung an den Mineralokortikoidrezeptor direkt an der NSD. Unterbrechen können diese ungünstigen Abläufe einerseits eine Adrenalektomie und andererseits eine pharmakologische Mineralokortikoidrezeptor-Blockade (Tomaschitz et al., 2014).

1.2.2 Vitamin D-Mangel

Die Prävalenz einer Vitamin-D-Hypovitaminose ist bei der HI weit verbreitet. Kim et al. (2008) konnten zeigen, dass nahezu 80% der PatientInnen mit HI an einem Vitamin D Mangel (definiert als Calcidiol <30 ng/ml) leiden. Dies spielt insofern eine Rolle, da niedrigere Werte von Calcidiol und Calcitriol mit höheren NYHA-Klassen assoziiert sind. Außerdem korreliert NT-pro-BNP nach multipler linearer Regressionsanalysen negativ mit den Calcidiol- und Calcitriolwerten (Pilz et al., 2008).

Weiters ist zu betonen, dass ein hohes Level an Vitamin D Metaboliten zumindest experimentell im kardiovaskulären System als protektiv zu betrachten ist. Es wirkt einerseits hemmend auf das RAA-System, andererseits hat es Effekte auf Endothelzellen und den Ca^{2+} -Metabolismus (Pilz et al., 2009).

Die im Zusammenhang mit dieser Diplomarbeit wichtigste Beziehung besteht jedoch zwischen Vitamin D und PTH.

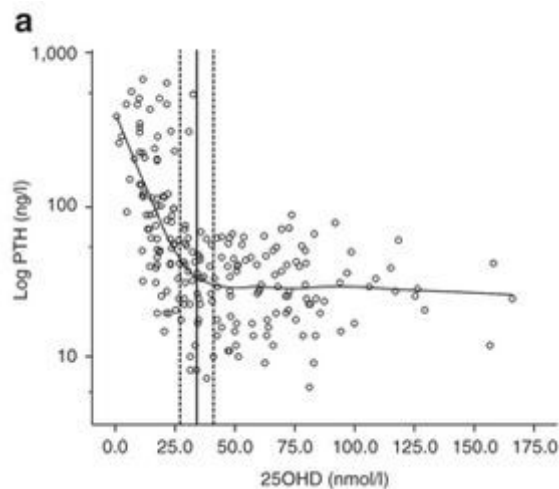


Abbildung 1-4: Reziprokes Verhältnis zwischen log PTH und Calcidiol (Atapattu et al., 2013: S.553)

Ein Mangel an Vitamin D vermindert die Ca^{2+} -Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt. Die folgende Hypocalcämie löst über den CaSR eine vermehrte PTH-Sekretion aus, das heißt es entwickelt sich ein sekundärer Hyperparathyreoidismus. Mit anderen Worten korrelieren Calcidiol-Level invers mit PTH. Das Vitamin D-Level, ab dem die PTH-Sekretion zu steigen beginnt, wurde verwendet um den Vitamin D-Mangel (Umschlagspunkt: 34nmol/l) als solchen zu definieren (Atapattu et al., 2013).

1.2.3 Niereninsuffizienz

Rund 40% der PatientInnen mit chronischer HI leiden gleichzeitig an einer Niereninsuffizienz (NI), welche sich durch einen Kreatininwert von $> 1,5$ mg/dl bzw. einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min definieren lässt. Aufgrund des bei der HI verminderten kardialen Outputs kommt es zu einer abgeschwächten renalen Perfusion und einer verstärkten intrarenalen Vasokonstriktion. Diese Mechanismen führen zu einer Verringerung der GFR. Im Rahmen der HI entwickelt sich also häufig auch eine NI, gleichzeitig ist eine zunehmende renale Dysfunktion ein ungünstiger prognostischer Marker und auch ein starker Prädiktor für ein schlechtes Outcome der HI (Lang and Mancini, 2007).

Die NI, die viele herzinsuffiziente PatientInnen zusätzlich belastet, hat einen großen Einfluss auf die NSD und dementsprechend auch auf PTH. Es konnte beobachtet werden, dass sich ein Anstieg des PTH-Levels entwickelt, sobald die GFR auf unter 60 ml/min absinkt. Veränderungen im Phosphat- und Ca^{2+} -Haushalt scheinen erst später im Verlauf der Nierenerkrankung aufzutauchen (typischerweise, wenn die GFR auf unter 40 ml/min fällt) (Levin et al., 2007).

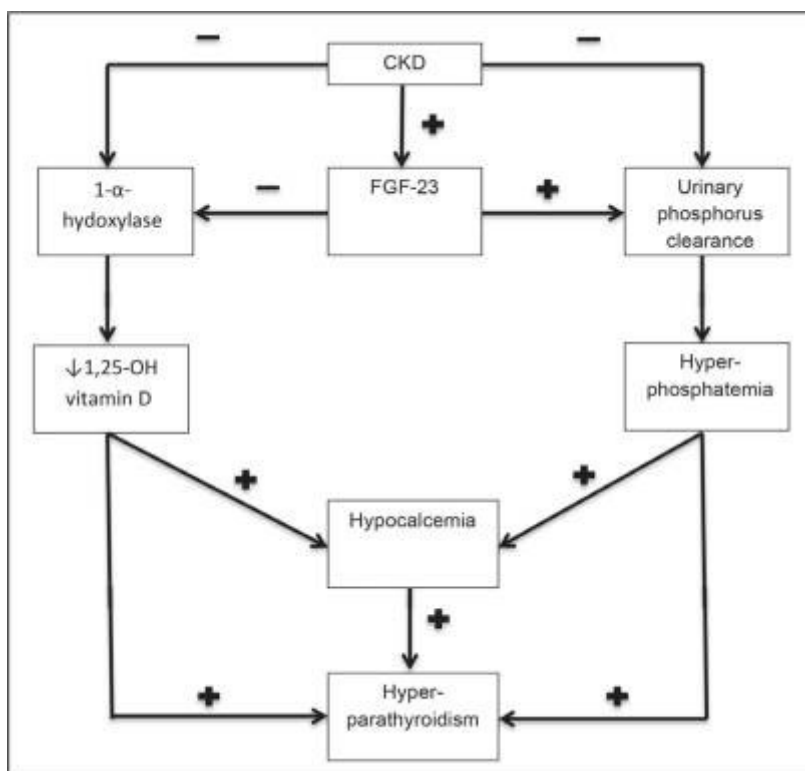
Anfangs wird die Phosphatexkretion durch die erhöhten PTH-Level auf einem ausreichend hohen Niveau gehalten. Nimmt die GFR jedoch weiter ab, beginnt das Serumphosphat zu steigen und verbindet sich mit freiem Ca^{2+} zu Calciumhydrogenphosphat. Die dadurch entstehende Hypocalcämie führt wiederum zu einer verstärkten PTH-Sekretion.

Bei einer NI ist weiters die Hydroxylierung von Calcidiol zur biologisch aktiveren Form Calcitriol gestört. Ein dadurch ausgelöster Mangel an Vitamin D führt, wie in Abbildung 1-4 beschrieben, reziprok zu einem PTH-Anstieg (Saliba and El-Haddad, 2009).

Seit einigen Jahren weiß man, dass der fibroblast growth factor-23 (FGF-23) ein weiterer wichtiger Faktor im Phosphat- und Ca^{2+} -Haushalt ist. Er wird hauptsächlich von Osteozyten sezerniert und wird mittlerweile als wichtigster Bestandteil zur Regulation der Phosphathomöostase betrachtet. FGF-23 stimuliert die Phosphatexkretion in der Niere durch eine Reduktion des Natrium-Phosphat Co-Transporter im proximalen Tubulus. Außerdem verringert er die 1α -Hydroxylaseaktivität, was wiederum den Calcitriolspiegel senkt (Saliba and El-Haddad, 2009).

Anfänglich schätze man die im Rahmen der NI steigenden FGF-23-Level, angesichts des phosphaturischen Effekts als günstig ein. Mittlerweile geht man aber davon aus, dass erhöhte FGF-23-Level mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität bei PatientInnen mit NI assoziiert sind (Quarles, 2012).

All die beschriebenen Mechanismen haben, wie in Abbildung 1-5 ersichtlich, als gemeinsamen Endpunkt einen sekundären Hyperparathyreoidismus mit erhöhter PTH-Sekretion zur Folge (Yuen, 2016).



CKD = Chronic kidney disease; FGF-23 = fibroblast growth factor 23.

Abbildung 1-5: Schema der Pathogenese des renalen Hyperparathyreoidismus (Yuen, 2016: S. 79)

1.2.4 Azidose

Wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben, leiden bis zu 40% der PatientInnen mit HI gleichzeitig auch an einer NI (Lang and Mancini, 2007).

Neben den Auswirkungen der NI auf den Mineralstoffwechsel führt sie auch zu unerwünschten Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt. Dafür verantwortlich sind vor allem die verringerte Möglichkeit H⁺-Ionen renal auszuschleiden und die verminderte renale Synthese von Bikarbonat. Können diese Mechanismen über eine verstärkte Ventilation und das damit einhergehend verstärkte Abatmen von CO₂ nicht kompensiert werden, resultiert eine manifeste metabolische Azidose (Kopple et al., 2005).

Lopez et al. (2002) konnten an Tiermodellen zeigen, dass eine artifiziell verursachte akute metabolische Azidose zu einer signifikanten Erhöhung der PTH-Sekretion führt, obwohl die Calciumlevel im Normbereich gehalten wurden. Außerdem wurde festgestellt, dass die maximale PTH-Antwort im Rahmen einer metabolischen Azidose in Kombination mit einer Hypocalcämie deutlich höher ist als bei normalen pH-Werten (Lopez et al., 2002).

Zur Veranschaulichung der Beziehung zwischen den PTH-Serumwerten und dem pH-Wert soll folgende Abbildung dienen:

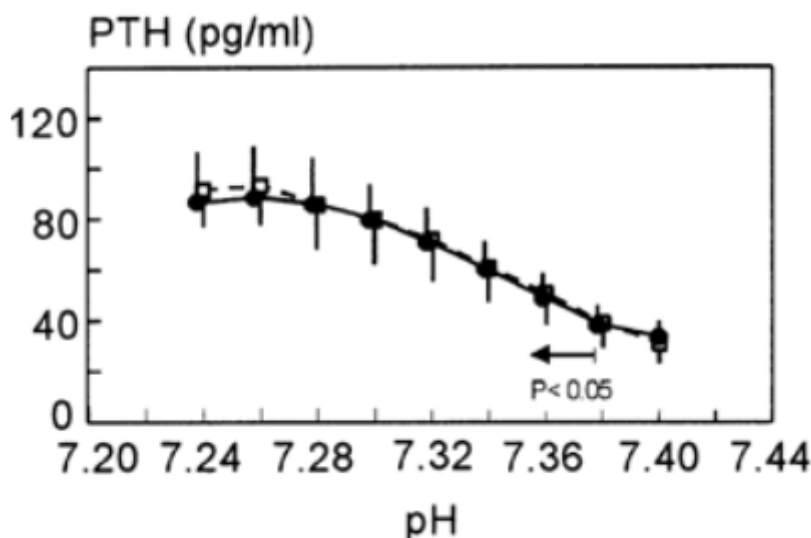


Abbildung 1-6: PTH-Werte in Abhängigkeit vom pH-Wert (Lopez et al., 2002: S. 1696)

Welche zellulären Mechanismen im Rahmen der metabolischen Azidose für die verstärkte PTH-Antwort verantwortlich sind, ist bislang jedoch noch unerforscht (Lopez et al., 2002).

1.2.5 Hypocalcämie infolge Diuretikagabe

Diuretika sind ein fester Bestandteil in der Pharmakotherapie der HI. Sie werden PatientInnen, die an einer HI mit reduzierter Ejektionsfraktion (EF) leiden, zur Linderung von Stauungszeichen und -symptomen verschrieben (Ponikowski et al., 2016). Eine Cochrane Metaanalyse hat erwiesen, dass Schleifen- und Thiaziddiuretika positive Auswirkungen auf das Sterberisiko und den Krankheitsverlauf bei PatientInnen mit chronischer HI haben. Weiters scheinen Diuretika das Leistungsvermögen von chronisch herzinsuffizienten PatientInnen zu verbessern (Faris et al., 2012).

Trotz bewiesener positiver Wirkung der Diuretika haben sie im Rahmen der HI aber auch negative Aspekte. Vor allem die Gruppe der Schleifendiuretika (z.B. Furosemid, Torasemid) hat einen ungünstigen Einfluss auf den Ca^{2+} -Haushalt. Wirkort dieser Medikamente ist der dicke aufsteigende Schenkel der Henle Schleife. Dort wird ein Na^+ -Konzentrationsgefälle zwischen Tubuluszelle und Blut durch eine ATP-abhängige Na^+ - K^+ -Pumpe aufgebaut. Dies ist treibende Kraft für die Resorption von Natrium, Kalium und Chlor über einen Cotransporter in die Tubuluszelle. Das über diesen Mechanismus in die Zelle aufgenommene K^+ wird durch K^+ -spezifische Kanäle in das Tubuluslumen sezerniert, wodurch es zu einer lumenpositiven transepithelialen elektrischen Potentialdifferenz kommt (Aktories and Forth, 2013).

Diese Potentialdifferenz bewirkt in der Folge eine passive, parazelluläre Resorption von Ca^{2+} und Mg^{2+} . Kommt es jedoch durch die Schleifendiuretika zu einer kompetitiven Hemmung des Na^+ - K^+ - 2Cl^- -Cotransporter, kann die elektrische Potentialdifferenz nicht aufgebaut und somit kein Ca^{2+} rückresorbiert werden. Demensprechend führen Schleifendiuretika zu einer Calciurese mit folgender Hypocalcämie. Weiters führt die Verwendung von Schleifendiuretika zu einer (durchaus gewollten) Volumenabnahme und einer Alkalose (bedingt durch erhöhten renalen K^+ - und H^+ -Verlust). Dies hat zur Folge, dass die Konzentration der Serumproteine und das proteingebundene Ca^{2+} steigen und die Level des freien Ca^{2+} sinken (Rose, 1991).

Wie im Abschnitt 1.2 beschrieben, wird die Hypocalcämie durch die CaSR an der NSD erkannt und mit einer vermehrten PTH-Sekretion darauf reagiert.

1.3 Mechanismen und Effekte erhöhten Parathormons auf das Kardiovaskuläre System

Die physiologischen Auswirkungen von PTH auf Niere, Knochen und Gastrointestinaltrakt wurden oben bereits erwähnt.

Abgesehen von den bekannten Zielorganen wirkt PTH aber auch an den Kardiomyozyten (Schlüter und Piper, 1992).

Inwiefern sich eine hyperparathyreotische Stoffwechsellaage mit erhöhten PTH-Spiegeln an den Kardiomyozyten auf zellulärer Ebene bemerkbar macht, soll in den nächsten Abschnitten erläutert werden.

1.3.1 Myokardiale Hypertrophie

Liu et al. (2008) konnten zeigen, dass PTH dosisabhängig zu einer Zunahme des Durchmessers von Kardiomyozyten führt. Parallel konnte man beobachten, dass PTH ebenfalls dosisabhängig die „extracellular signal-regulated kinase“ (ERK) Proteinexpression erhöhte. ERK, von denen 8 Isoformen existieren, gehören zu der Gruppe der Mitogen-aktivierten Proteinkinasen und vermitteln in der Zelle wichtige Funktionen wie Proliferation und Differenzierung. Wurden die Kardiomyozyten, gewonnen von neonatalen Ratten, jedoch zusätzlich zu PTH auch mit PD98059, einem ERK1/2-Inhibitor behandelt, konnten diese Veränderungen nur abgeschwächt beobachtet werden. Diese Ergebnisse demonstrieren, dass durch die Hemmung des ERK Signalweges die PTH-induzierte Hypertrophie geblockt wird und lässt vermuten, dass PTH an Kardiomyozyten über den MAPK Signalweg eine Hypertrophie induziert (Liu et al., 2008).

Doch der MAPK Signalweg scheint nicht der einzige Mechanismus zu sein, der an der PTH getriggerten kardialen Hypertrophie beteiligt ist. Schlüter et al. (1995) beschreiben einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen PTH und der Proteinkinase C (PKC) in den Kardiomyozyten von Ratten. Erhöhte PTH-Spiegel führen also dementsprechend zu einer verstärkten PKC-Aktivität. Da die PKC eine zentrale Rolle in der intrazellulären Signaltransduktion spielt und an der Regulation von Zellwachstum und Zelldifferenzierung beteiligt ist (Livneh and Fishman, 1997), entwickelt sich durch verstärkte PTH-Stimulation eine kardiomyozytäre Hypertrophie (Schlüter et al., 1995).

1.3.2 Myokardiale Calciumüberladung

Ca^{2+} spielt in der Physiologie der Herzkontraktion eine entscheidende Rolle. Ein eintreffendes Aktionspotential (AP) öffnet spannungsabhängige L-Typ Ca^{2+} -Kanäle (Dihydropyridinrezeptor) der Myokardzellmembran, wodurch es zu einem Ca^{2+} -Einstrom aus dem Extrazellulärraum kommt. Die dadurch erhöhte zytosolische $[\text{Ca}^{2+}]$ (Ca^{2+} -„Funke“) öffnet den Ryanodin-Rezeptor auf dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) und führt zur sogenannten Calcium-induzierten Calciumfreisetzung. Das im SR gespeicherte Ca^{2+} strömt nun ins Zytosol und bewirkt schließlich die elektromechanische Koppelung der Herzkontraktion (Silbernagl et al., 2012).

Erhöhte PTH-Spiegel zeigen auch bei diesem Mechanismus einen gewissen Einfluss. Sie führen über eine verstärkte Aktivierung der L-Typ Ca^{2+} -Kanäle zu einem gesteigerten Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle, scheinbar sind dabei G_i - bzw. G_o -Proteine involviert (Schlüter, 1998). Übertrifft der zusätzliche Einstrom an Ca^{2+} die Möglichkeiten das Ca^{2+} wieder aus der Zelle beziehungsweise in das SR zu befördern (Silbernagl et al., 2012), kommt es in der Folge zur Ca^{2+} -Überladung in der Zelle (Schlüter, 1998).

Die Auswirkungen der Ca^{2+} -Überladung sind ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien, eine verringerte Kontraktionskraft des Herzens (Vassalle and Lin, 2004) und weiters eine erniedrigte Relaxation (Holt and Christensen, 1997).

Die Kontraktionskraft wird dadurch vermindert, dass die Ca^{2+} -Überladung den Gehalt an myokardialem Adenosintriphosphat (ATP) und Kreatinphosphat verringert. Diese Hypothese kann durch den Einsatz von Verapamil, einem Ca^{2+} -Kanalblocker, bestätigt werden. Verapamil hebt diese Effekte von PTH an Kardiomyozyten nahezu auf. Insofern hat PTH durch die erhöhte Ca^{2+} -Akkumulation also auch Einfluss auf den Energiemetabolismus in Kardiomyozyten (Baczynski et al., 1985).

1.3.3 Myokardiale Fibrose

Kardiale Fibrosierung resultiert aus überschüssigen Ablagerungen in der Extrazellulärmatrix (EZM) unter anderem mit Kollagen und Fibronectin. Die EZM wird normalerweise durch die ansässigen Fibroblasten reguliert, indem sie für das Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau von Kollagen sorgen. Gleichzeitig bietet die EZM strukturelle Unterstützung und ermöglicht kleinere Reparaturen am Herzen (Gazoti Debessa et al., 2001).

Kommt es jedoch zu vermehrter Akkumulation von interstitiellem Kollagen, führt dies in weiterer Folge zu einem steiferen Ventrikel und einer diastolischen Dysfunktion (Iwanaga et al., 2002). Weiters kann die Fibrose die Verschieblichkeit der Kardiomyozyten zueinander erhöhen, was zu einer geringeren Anzahl an Muskelschichten in der ventrikulären Wand und folglich zu einer ventrikulären Dilatation führt (Beltrami et al., 1994). Neben den schwerwiegenden Effekten auf die kardiale Funktion begünstigt die Fibrosierung auch die Entstehung von Arrhythmien durch verminderte Reizweiterleitung und später auch die Entstehung von Re-entry Mechanismen (Khan und Sheppard, 2006).

Gemeinsame Endstrecke all der erwähnten Auswirkungen der erhöhten kardialen Fibrose ist die HI (Kong et al., 2014).

Es gibt viele verschiedene Ursachen für die Entstehung der kardialen Fibrose, erhöhte PTH-Spiegel scheinen eine davon zu sein. Sie führen in kardialen interstitiellen Zellen zu einer Vergrößerung des Zellkerns, Zunahme des Zytoplasmas, einer Aktivierung des Golgi-Apparats und vermehrter Kollagenablagerung, in Summe also zu einer verstärkten fibroblastischen Aktivierung (Amann et al., 1994).

Scheinbar spielt bei der verstärkten Fibrosierung auch die PTH bedingte Ca^{2+} -Überladung der Kardiomyozyten eine Rolle. Die hohen intrazellulären Ca^{2+} -Spiegel verursachen eine anhaltende Öffnung der mitochondrialen Permeabilitäts-Transitions-Pore. Dies führt zu verminderten intramitochondrialen ATP-Levels und folglich zum nekrotischen Zelltod und zu einer myokardialen Fibrose (Tomaschitz et al., 2014).

2 Material und Methoden

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die aktuelle Studienlage über die Auswirkungen erhöhten PTHs einerseits auf die HI-Inzidenz und andererseits auf den Krankheitsverlauf einer bereits bestehenden HI im Rahmen einer Literaturrecherche zusammenzufassen.

Im ersten Teil werden die HI, PTH und mögliche Mechanismen wie sich PTH auf das kardiovaskuläre System auf zellulärer Ebene auswirken könnte, beschrieben. Dafür wurden vor allem passende Zeitschriftenartikel, Guidelines und E-Books verwendet, die durch eine Suche über die medizinische Literaturdatenbank Pubmed und die Literatursuchmaschine Google Scholar gefunden wurden.

Im zweiten Teil der Arbeit geht es darum, einen möglichst aktuellen Überblick der Daten zu präsentieren, welche man in Form von prospektiven Studien zu den oben genannten Themen sammeln konnte. Dafür wurden Suchbegriffe wie zum Beispiel „*heart failure*“, „*chronic*“, „*parathyroid hormone*“, „*hyperparathyroidism*“, „*incidence*“, „*epidemiology*“, „*risk*“, „*hospitalisation*“, „*mortality*“, „*death*“, usw. auf den zwei bereits genannten Homepages verwendet. Um die aktuellsten Erkenntnisse bezüglich des Zusammenhangs zwischen der HI und PTH beschreiben zu können, wurde darauf Wert gelegt hauptsächlich Untersuchungen zu verwenden, die in den vergangenen zehn Jahren publiziert wurden.

3 Ergebnisse – Resultate

Dass das in der NSD gebildete PTH nicht nur im Mineral- und Knochenstoffwechsel von Bedeutung ist, sondern auch im kardiovaskulären System zu wirken scheint, wurde in der Einleitung dieser Arbeit bereits verdeutlicht.

Inwiefern sich ein erhöhter Spiegel an PTH im menschlichen Kreislauf tatsächlich auf die Neuentstehung einer HI auswirken kann, soll im Kapitel 3.1 behandelt werden.

Im darauffolgenden Abschnitt 3.2 soll die Frage, ob und in welcher Weise erhöhtes PTH auf die Mortalität und Hospitalisierung von Personen mit chronischer HI Einfluss hat, beantwortet werden.

Abschließend wird im letzten Teil der Resultate der Zusammenhang zwischen PTH, NT-proBNP und der NYHA-Stadien beschrieben.

3.1 Auswirkungen erhöhten Parathormons auf die Inzidenz der Herzinsuffizienz

Da es zu dieser Hypothese widersprüchliche Ergebnisse gibt, hat sich ein vierköpfiges asiatisches Team die systematische Evaluierung der vorhandenen Ergebnisse als Ziel gesetzt und versucht diese Frage mit der Durchführung einer Metaanalyse zu beantworten. Es wurden sechs prospektive Beobachtungsstudien mit insgesamt mehr als 25000 ProbandInnen untersucht, bei denen die Assoziation zwischen zirkulierendem PTH und dem Risiko für das Entstehen einer HI untersucht wurde. Die Studien wurden zwischen 2010 und 2014 publiziert. Drei wurden in den USA, eine in Deutschland, eine in Schweden und eine in Großbritannien durchgeführt. Die Studienpopulation reichte von 864 bis 10392 TeilnehmerInnen, deren Alter nicht unter 35 lag. Vier Studien untersuchten die Assoziation zwischen erhöhtem PTH und der HI-Inzidenz bei Frauen und Männern, die zwei anderen Studien schlossen nur Männer ein. Die Nachbeobachtungsdauer lag zwischen 8,2 und 19 Jahren (Meng et al., 2016).

An dieser Stelle werden nun die Ergebnisse der zuvor genannten sechs Studien, welche in die Metaanalyse von Meng et al. (2016) eingeschlossen wurden, beschrieben. Als Zusammenfassung werden danach die durch die Metaanalyse gewonnenen Einblicke in die Assoziation zwischen PTH und HI präsentiert.

- 1) 2010 waren Hagström et al. bereit, ihre Ergebnisse von 864 männlichen Probanden über den Zusammenhang zwischen erhöhten PTH-Spiegeln und der HI-Inzidenz nach einer Nachbeobachtungszeit von acht Jahren zu publizieren. Die Männer waren dabei im Durchschnitt 71 Jahre alt und hatten keine vorbekannte HI oder Herzklappenerkrankung. Im Laufe der Studie kam es bei 75 Probanden zu einer Hospitalisierung aufgrund einer neu entstandenen HI. Die ursprünglichen PTH-Werte waren dabei bei 63 der Männern normal und bei 12 erhöht (Hagström et al., 2010).

Man kam zu dem Ergebnis, dass eine Erhöhung der PTH-Spiegel mit einem 32-43% höheren Risiko einer HI-bedingten Hospitalisierung einhergeht. Dabei konnte man einen annähernd linearen Zusammenhang erkennen: je höher PTH, desto größer war auch das Risiko eine HI zu entwickeln (Hagström et al., 2010).

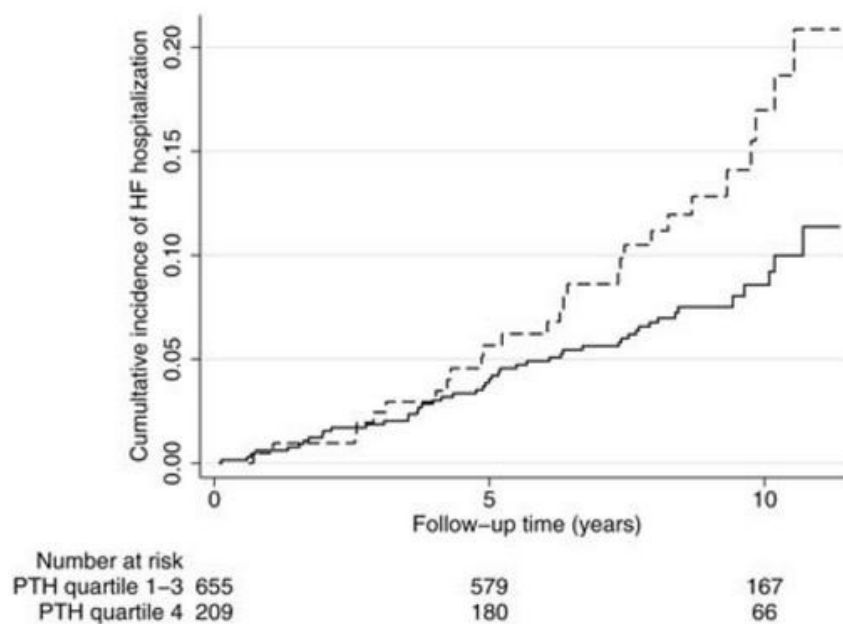


Abbildung 3-1: Kumulative Inzidenzrate der HI-Hospitalisierung, unterteilt in PTH-Quartile [PTH-Quartil 1-3 (durchgezogene Linie) vs. PTH-Quartil 4 (gestrichelte Linie)] (Hagström et al. 2010: S.1189)

Hagström et al. (2010) konnten also zeigen, dass PTH die HI- bedingten Hospitalisierungen, unabhängig von den gängigen Risikofaktoren für HI und unabhängig von Faktoren, die mit dem Mineralstoffwechsel assoziiert sind, prognostizierte. Weiters lieferten die Ergebnisse Indizien dafür, dass erhöhte PTH-

Level das Risiko an einer HI zu erkranken ähnlich stark erhöhen wie etablierte HI-Risikofaktoren (Hagström et al., 2010).

	PAR (%)
Highest quartile of parathyroid hormone	10
Diabetes mellitus	1.7
Obesity	4.8
Hypertension	52
Previous myocardial infarction	5.0
Electrocardiographic left ventricular hypertrophy	3.6
Hypercholesterolaemia	15
Smoking	9.7

^aHighest quartile of parathyroid hormone was defined as a value >5.23 pmol/L. Diabetes mellitus was defined as fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/l, 2 h post-load glucose levels ≥ 11.1 mmol/l, or the use of oral hypoglycaemic agents or insulin. Obesity was defined as a body mass index ≥ 30 kg/m², calculated as [weight (kg)/height² (m)]. Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg and/or use of antihypertensive medication. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy was defined as high-amplitude R-waves according to the revised Minnesota code together with a left ventricular strain pattern. Hypercholesterolaemia was defined as total serum cholesterol ≥ 5 (mmol/l) or the use of pharmacological treatment for dyslipidaemia. Smoking status: current smoking vs. no-smoking.

Abbildung 3-2: Populationsattributables Risiko verschiedener etablierter Risikofaktoren der HI (Hagström et al. 2010: S. 1190)

Die Daten des schwedischen Teams lassen also darauf schließen, dass sich erhöhtes PTH nach der Hypertonie und der Hypercholesterinämie an dritter Stelle der Risikofaktoren bezüglich der Entstehung einer HI einordnet. Interessanterweise schienen in dieser Studie die Blutspiegel von PTH also von größerer Bedeutung zu sein als zum Beispiel das Zigarettenrauchen und Adipositas (Hagström et al., 2010). Trotz der Menge an schon vorbestehenden experimentellen und klinischen Daten, die auf einen kausalen Zusammenhang zwischen PTH und HI schließen lassen, ist man sich bewusst, dass bislang keine klare Evidenz dafür vorhanden ist, ob eine Verringerung der PTH-Spiegel auch zu einem geringeren Risiko für die Entstehung einer HI führt. Demensprechend braucht es weitere interventionelle Studien, die das Potential einer PTH-Verringerung in Bezug auf die HI-Inzidenz evaluieren. Dies scheint insofern von Bedeutung zu sein, da die HI ein steigendes Gesundheitsproblem der Allgemeinbevölkerung darstellt, welches, neben all dem menschlichen Leid, auch enorme Kosten für das Individuum und die Gesellschaft verursacht (Hagström et al., 2010).

2) Kestenbaum et al. veröffentlichten 2011 die Ergebnisse der Cardiovascular Health Study (CHS). Outcomes der Studie waren einerseits das Auftreten eines Myokardinfarkts beziehungsweise einer HI und andererseits die allgemeine Sterblichkeit und die kardiovaskulär bedingte Mortalität. Eingeschlossen wurden ausschließlich Personen über 65 Jahre ohne jegliche Vorgeschichte bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen (n=2312). Als spannende Nebenerkenntnis konnte man Beziehungen zwischen PTH und gewissen Basismerkmalen der ProbandInnen identifizieren. So waren hohe PTH-Serumkonzentrationen mit Personen afroamerikanischen Ursprungs, dem weiblichen Geschlecht, einem höheren systolischen Blutdruck und einer niedrigen berechneten GFR assoziiert. Weiters standen die PTH-Werte in einer negativen Korrelation mit den Calcidiol Werten (Kestenbaum et al., 2011).

	Number	Events	Adjusted Hazard Ratio (95% confidence interval)		
			Model 1 ¹	Model 2 ²	Model 3 ³
All cause mortality					
PTH <65 pg/ml	1742	899	1.0	1.0	1.0
PTH ≥ 65 pg/ml	570	327	1.11 (0.97, 1.28)	1.14 (0.99, 1.31)	1.07 (0.93, 1.23)
P-value			0.125	0.035	0.341
Cardiovascular mortality					
PTH <65 pg/ml	1742	273	1.0	1.0	1.0
PTH ≥65 pg/ml	570	116	1.30 (1.03, 1.65)	1.30 (1.01, 1.66)	1.16 (0.90, 1.50)
P-value			0.030	0.040	0.213
Incident heart failure					
PTH <65 pg/ml	1742	351	1.0	1.0	1.0
PTH ≥65 pg/ml	570	153	1.47 (1.19, 1.80)	1.40 (1.13, 1.73)	1.30 (1.05, 1.61)
P-value			<0.001	0.003	0.018
Incident myocardial infarction					
PTH <65 pg/ml	1742	223	1.0	1.0	1.0
PTH ≥65 pg/ml	570	76	1.05 (0.79, 1.40)	1.01 (0.76, 1.35)	0.98 (0.74, 1.31)
P-value			0.719	0.994	0.793

25-OHD = 25-hydroxyvitamin D; PTH = parathyroid hormone.

Model 1 includes 25-OHD and PTH levels, and adjusted for age, race, sex, season of the year, and clinic site.

Model 2 adds diabetes, anti-hypertensive medications, smoking (never, current, former), education, kilocalories physical activity, body mass index, systolic blood pressure, levels of C-reactive protein, total, HDL-cholesterol, calcium, and phosphorus.

Model 3 adds estimated GFR_{cystatin C}.

Abbildung 3-3: Assoziationen der Serum PTH-Konzentration mit den Outcomes der Studie (Kestenbaum et al. 2011: S. 1439)

Nach einer langen Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 14 Jahren zeigte sich, dass nach Basisadaptierungen PTH-Konzentrationen von >65 pg/ml mit der kardiovaskulären Mortalität und der HI-Inzidenz assoziiert waren, jedoch nicht mit der Gesamtsterblichkeit und der Inzidenz des Myokardinfarkts (Model 1). Nach weiteren Adaptierungen offenbarte sich, dass die Nierenfunktion Einfluss auf die Assoziation zwischen erhöhtem PTH und den kardiovaskulären Outcomes hatte. In Model 3 zeigt sich, dass nach Adjustierung für die GFR der Zusammenhang zwischen PTH und der kardiovaskulären Mortalität nicht mehr signifikant war und die Assoziation von PTH und HI-Inzidenz abgeschwächt wurde. Trotz alledem zeigt sich in Model 3 auch, dass PTH-Werte von >65 pg/ml zu einem 30% höheren Risiko für die Neuentstehung einer HI führten. Diese Assoziation wurde auch nicht verändert, als 21 der Testpersonen ausgeschlossen wurden, welche unter einem primären Hyperparathyreoidismus litten beziehungsweise Thiaziddiuretika einnahmen, die erwiesenermaßen PTH-Spiegel senken, da sie das Serumkalzium erhöhen können (Kestenbaum et al., 2011).

Das amerikanische Team stellte auch die Hypothese auf, dass die Kombination von einem Vitamin D-Mangel und einem PTH-Überschuss zu einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen führt. Es gab auch durchaus Unterschiede zwischen der Häufigkeit der Herz-Kreislaufkrankungen und den veränderten Serumwerten von Vitamin D Metaboliten und PTH, diese waren jedoch statistisch nicht signifikant (Kestenbaum et al., 2011).

- 3) 2014 wurde die britische Regional Heart Study publiziert. In dieser in England durchgeführten, prospektiven Studie wurden zwischen 1978 und 1980 7735 Männer eingeschlossen, deren Alter zwischen 40 und 59 Jahre lag und welche nicht an einer CVD beziehungsweise einem primären Hyperparathyreoidismus litten. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren konnte man die Daten von 3731 untersuchten Probanden analysieren und dabei feststellen, dass sich bei 287 Teilnehmern eine HI entwickelte. Dabei hatten Männer, bei denen in der Zwischenzeit ein Myokardinfarkt beziehungsweise ein Insult diagnostiziert wurde, signifikant höhere HI-Inzidenzraten, als Männer ohne Myokardinfarkt/Insult (18,6 vs. 5,8/1000 Personenjahre).

In Abbildung 3-4 ist gut zu erkennen, dass das Risiko einer HI vor allem in der vierten Quartile, also in der Personengruppe mit PTH-Werten $> 55,6$ pg/ml, am höchsten war. Auch nach Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren blieb das erhöhte Risiko statistisch signifikant. Probanden mit PTH-Werten entsprechend Quartil 4 hatten ein 41% höheres Risiko an einer HI zu erkranken. Der Ausschluss der kleinen Zahl an Männern mit manifestem Hyperparathyreoidismus führte zu keinen Veränderungen der Resultate (Wannamethee et al., 2014).

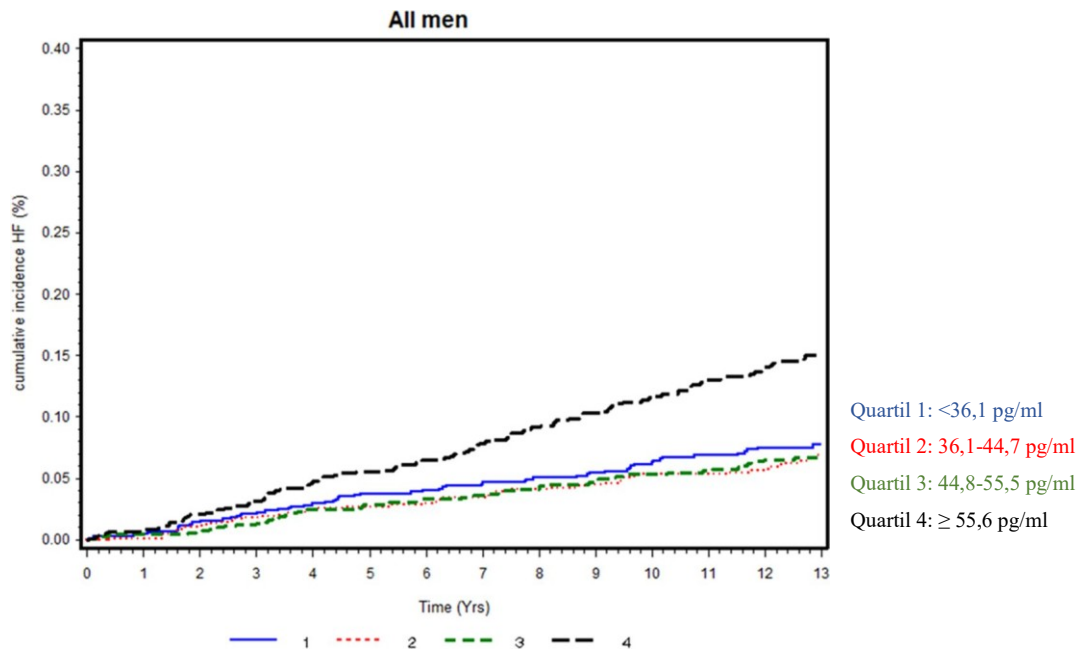


Abbildung 3-4: Kaplan-Meier Kurve der kumulativen HI-Inzidenz abhängig von den verschiedenen PTH-Quartilen (Wannamethee et al. 2014: S. 735)

Die Assoziation zwischen dem PTH-Überschuss und der HI-Inzidenz schien bei Übergewichtigen stärker vorhanden zu sein, dies war jedoch statistisch nicht signifikant. Zusammengefasst konnte man auch in der dritten Studie, einen beachtlichen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten PTH-Werten und dem Neuauftreten einer HI beschreiben (Wannamethee et al., 2014).

4) Die vierte der sechs Studien wurde in Deutschland durchgeführt und 2014 veröffentlicht. Es handelt sich um eine prospektive Fall-Kohorten-Studie mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 8,2 Jahren. Nach Ausschluss von Individuen wegen fehlender Blutproben, mangelnder Nachbeobachtungsdaten und einer bereits vorhandenen Diagnose einer HI zu Beginn der Studie, bestand die endgültige Kohorte aus 221 ProbandInnen mit neu aufgetretener HI und 1228 gesunden TeilnehmerInnen. Es wurden Frauen im Alter von 35-65 Jahren und Männer von 40-65 Jahren eingeschlossen (di Giuseppe et al., 2014).

Risikofaktoren für das Entwickeln einer HI waren das Alter, das männliche Geschlecht, Rauchen, Adipositas, eine geringe Ausbildung, Bewegungsmangel, Diabetes, Hypertonie, höhere Level von FGF23 und PTH. Auch hier konnte man wieder einen Zusammenhang zwischen erhöhten PTH-Werten und der HI-Inzidenz erkennen, jedoch war diese Assoziation nach Berücksichtigung mehrerer Einflussfaktoren statistisch nicht signifikant. So hatten zum Beispiel ProbandInnen mit den höchsten PTH-Spiegeln im Vergleich zu der Gruppe mit den niedrigsten PTH-Werten, eine 44% höhere Chance eine HI zu entwickeln (p-Wert 0,52). PTH schien in Verbindung mit der HI-Inzidenz bei übergewichtigen ProbandInnen zu stehen. Nach der Bonferroni-Korrektur war die beobachtete Assoziation jedoch nicht länger statistisch signifikant (di Giuseppe et al., 2014).

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen PTH und HI empfehlen die Autoren, vor allem in Bezug auf adipöse Individuen, die Durchführung weiterer Studien, da ihre Ergebnisse die Rolle des PTH-Überschusses in Verbindung mit der Entstehung einer HI offenlassen (di Giuseppe et al., 2014).

5) Bansal et al. publizierten Ende 2014 Daten der Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Kohorte. Bei allen 6459 TeilnehmerInnen, von denen alle frei von CVD sein mussten, wurden bei der Eingangsuntersuchung die Serumkonzentrationen von PTH und Calcidiol gemessen. In einer longitudinalen Analyse wurden die Assoziationen zwischen PTH und Calcidiol und dem Neuauftreten der HI beobachtet. Parallel dazu wurden bei 4763 ProbandInnen mithilfe von Querschnittsanalysen die Zusammenhänge zwischen PTH beziehungsweise Calcidiol und der linksventrikulären Masse (LVM), gemessen mittels kardialer Magnetresonanztomographie, untersucht. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 8,46 Jahre und das Alter der ProbandInnen, wovon 53% Frauen ausmachten, lag zwischen 45-84 (Bansal et al., 2014).

Während der Beobachtungszeit von ~ 8,5 Jahren kam es insgesamt zu 180 Fällen einer neuauftretenden HI. ProbandInnen mit PTH-Werten >65 pg/ml hatten nach Berücksichtigung vieler Einflussfaktoren eine 50% höhere Chance eine HI zu entwickeln. Im Gegensatz dazu konnte man keine unabhängige Assoziation zwischen Calcidiol und der HI-Inzidenz feststellen. Diese Resultate deuten darauf hin, dass ein PTH-Überschuss, unabhängig von anderen Markern des Mineralstoffwechsels, mit der HI-Inzidenz assoziiert war (Bansal et al., 2014).

Covariate	Number at Risk	Number of Events	Unadjusted Incidence Rate (per 1000 pys)	HR (95% CI)		
				Model 1	Model 2	Model 3
PTH						
<65 pg/mL	5684	138	3.1	1.0 (Ref)	1.0 (Ref)	1.0 (Ref)
≥65 pg/mL	775	42	7.4	1.96 (1.39, 2.77)	1.44 (1.00, 2.06)	1.50 (1.03, 2.19)
25(OH)D						
≥30 ng/mL	2110	53	3.2	Ref	Ref	Ref
20 to 29 ng/mL	2112	62	3.8	1.19 (0.82, 1.72)	1.02 (0.69, 1.51)	0.95 (0.64, 1.41)
<20 ng/mL	2237	65	3.9	1.29 (0.84, 1.98)	1.04 (0.66, 1.63)	0.97 (0.61, 1.55)

Model 1: adjusted for age, sex, race/ethnicity, education. Model 2: Model 1+height, weight, smoking, physical activity level, diabetes, eGFR, urine ACR, systolic blood pressure, antihypertensive medications. Model 3: Model 2+ calcium, phosphorus, FGF-23, PTH/25(OH)D (alternative measure to the predictor). ACR indicates albumin to creatinine ratio; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, hazard ratio; pys, person years.

Abbildung 3-5: Assoziationen von PTH und Vitamin D mit der HI-Inzidenz (Bansal et al. 2014: S.6)

Was die MESA von den zuvor genannten Studien unterscheidet, ist die Tatsache, dass in dieser Studie die Assoziation zwischen erhöhtem PTH und der HI-Inzidenz für unterschiedliche Ethnien dargestellt wurde. So konnte man herausfinden, dass die Inzidenzrate bei schwarzen und latino-amerikanischen ProbandInnen deutlich höher war als bei ChinesInnen und KaukasierInnen. Ebenso gab es bei der

Prävalenz erhöhter PTH-Spiegel signifikante Unterschiede. Von allen TeilnehmerInnen mit PTH-Überschuss waren 43,1% schwarz, 28% latino-amerikanisch, 24% weiß und 4,9% chinesisch.

Schon einige Jahre zuvor konnte man beobachten, dass die Genetik von Personen afroamerikanischen Ursprungs, vor allem im frühen Erwachsenenalter, ein bekannter Risikofaktor für Vitamin D-Mangel, erhöhte PTH-Konzentrationen und HI ist (Bibbins-Domingo et al., 2009).

Bansal et al. (2014) konnten interessanterweise zeigen, dass die Prävalenz erhöhten PTHs und die Inzidenzrate der HI bei schwarzen ProbandInnen am höchsten war und dass eine Erhöhung des Risikos für HI bei hohen im Vergleich zu niedrigen PTH-Werten nach Adjustierung ausschließlich bei schwarzen TeilnehmerInnen statistisch signifikant war. Diese Resultate deuten darauf hin, dass die Assoziation zwischen PTH und der HI-Inzidenz abhängig von der ethnischen Gruppe sein könnte. Um dies zu bestätigen, bräuchte es jedoch insbesondere von Personen mit dunkler Hautfarbe weitere Untersuchungen (Bansal et al., 2014).

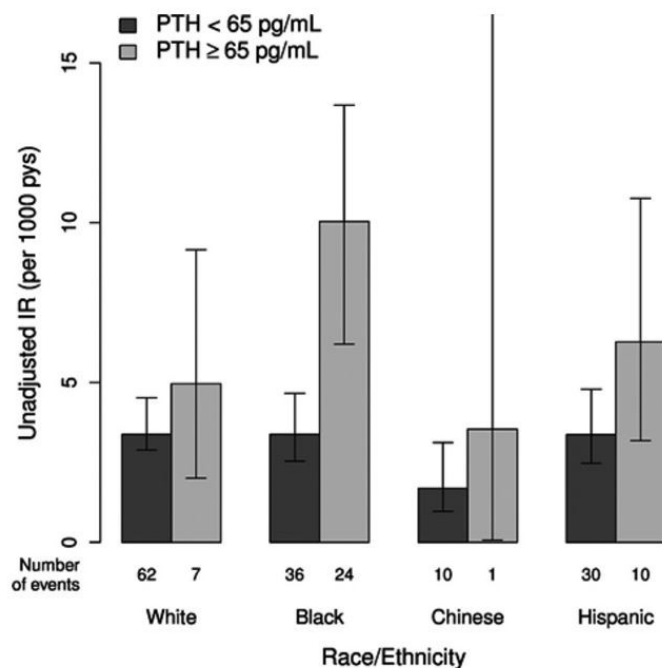


Abbildung 3-6: Inzidenzrate (IR) der HI abhängig von der PTH-Konzentration bei verschiedenen ethnischen Gruppen (Bansal et al. 2014: S. 7)

In Abbildung 3-7 gelang es Bansal et al. (2014) gut, den annähernd linearen Zusammenhang zwischen PTH und der HI-Inzidenz hervorzuheben. Weiters schien auch die Beziehung zwischen PTH und der LVM linear. Anhand kardialer Magnetresonanztomographien konnte man bei 4763 ProbandInnen eine durchschnittliche LVM von 145g feststellen. Nach Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren konnte gezeigt werden, dass bei TeilnehmerInnen mit einer PTH-Serumkonzentration von >65 pg/ml eine Erhöhung der LVM von 5.3g vorhanden war. Grund für diese aufwändigen Untersuchungen war der Versuch festzustellen, ob die Induktion einer linksventrikulären Hypertrophie einen plausiblen Mechanismus darstellt, welcher die Assoziation zwischen erhöhtem PTH und der HI-Inzidenz erklären könnte.

Erwähnenswert ist weiters, dass der Unterschied der LVM bei ProbandInnen mit hohen PTH-Werten im Vergleich zu jenen mit niedrigen Werten, bei Männern signifikant stärker war als bei Frauen (8,7g vs. 2,7g) (Bansal et al., 2014).

Zusammenfassend kann man also berichten, dass man innerhalb einer großen, bezüglich biologischer Herkunft und Ethnie heterogenen Studienpopulation, ohne prävalente CVD, eine signifikante Assoziation zwischen erhöhten PTH-Konzentrationen und einem höheren Risiko für das Neuauftreten einer HI gefunden hat. Außerdem war ein PTH-Überschuss mit einer höheren LVM assoziiert (Bansal et al., 2014).

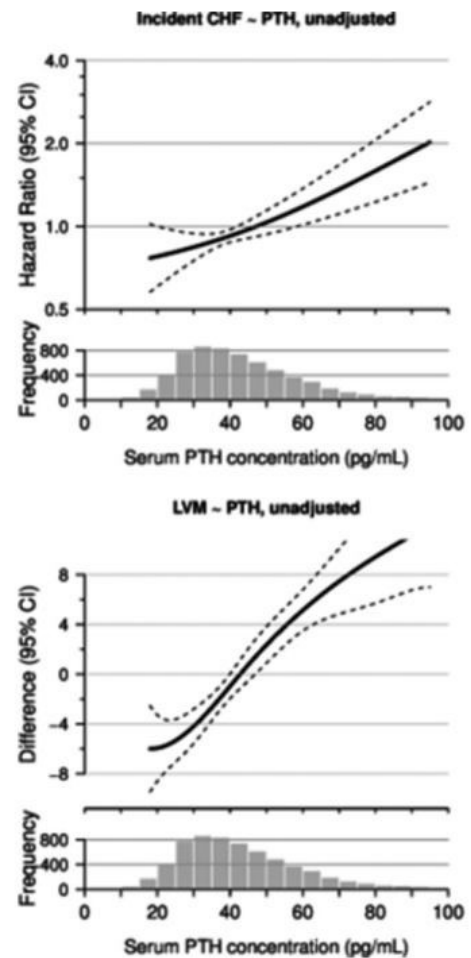


Abbildung 3-7: Die berechnete Hazard Ratio der HI-Inzidenz (oben) und der berechnete Unterschied der LVM (unten) jeweils abhängig von der PTH-Serumkonzentration (Bansal et al. 2014: S. 8)

- 6) Zu guter Letzt soll die Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Studie erwähnt werden. In der 2014 publizierte, prospektive Studie wurden 10392 ProbandInnen auf das Neuauftreten einer CVD hin beobachtet. Die TeilnehmerInnen waren zu Beginn der in Nordamerika durchgeführten Studie zwischen 45 und 64 Jahre alt und die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 19 Jahre. Die Haupthypothese war, dass PTH positiv mit der Inzidenz von CVD (Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Insult, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Vorhofflimmern und kardiale Mortalität) assoziiert ist (Folsom et al., 2014).

Outcome Model	PTH (pg/mL) Quartile				P for trend [±]
	3.7–31.1 (N=2599)	31.1–39.1 (N=2600)	39.2–48.9 (N=2597)	48.9–188.0 (N=2596)	
Heart Failure					
N Events	322	298	307	367	
Model 1 HR	1	0.85 (0.72–0.99)	0.85 (0.73–1.00)	0.96 (0.82–1.12)	0.73
Model 2 HR	1	0.90 (0.77–1.05)	0.86 (0.73–1.01)	0.84 (0.71–0.98)	0.03
Model 3 HR	1	0.90 (0.77–1.06)	0.86 (0.73–1.01)	0.85 (0.72–1.00)	0.04

Model 1: Cox proportional hazards model adjusted for age, race, sex, and season.

Model 2: Model 1 with additional adjustment for drinking status, ethanol intake, smoking status, sports index, body mass index, systolic blood pressure, use of antihypertensive medications, total cholesterol, and eGFR.

Model 3: Model 2 with additional adjustment for serum calcium, phosphorous, and 25-OH-vitamin D.

[±]Linear trend in quartiles.

Abbildung 3-8: Hazard Ratios und 95% Konfidenzintervalle der HI-Inzidenz abhängig von den PTH-Quartilen (Folsom et al. 2014: S. 300)

Wie in Abbildung 3-8 gut ersichtlich, konnten die neu gewonnenen Daten die zuvor genannte Hypothese jedoch nicht bestätigen. Im Gegenteil, diese Ergebnisse deuteten sogar darauf hin, dass ProbandInnen mit höheren PTH-Werten ein geringeres Risiko hatten eine HI zu entwickeln.

PTH korrelierte mit einigen subklinischen Markern von kardiovaskulären Erkrankungen in positiver Weise, einschließlich der linksventrikulären Hypertrophie. Dementsprechend waren die Autoren überrascht, dass ihre einzigen statistisch signifikanten Ergebnisse inverse Assoziationen zwischen PTH und der kardiovaskulären Mortalität, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und der HI darstellten (Folsom et al., 2014).

3.1.1 Metaanalyse der HI-Inzidenz

An dieser Stelle sollen nun die Ergebnisse der Metaanalyse einen Überblick über die zum Teil kontroversen Resultate der zuvor näher beschriebenen sechs Studien bieten.

Insgesamt wurden 25207 ProbandInnen und 2561 Events neu aufgetretener HI untersucht und analysiert. Es zeigte sich, dass hohe zirkulierende Level von PTH mit einem deutlich erhöhten Risiko für das Neuauftreten der HI einhergingen (HR: 1.38; 95% CI 1.09–1.74). TeilnehmerInnen mit den höchsten PTH-Werten hatten im Vergleich zu jenen mit den niedrigsten PTH-Werten dementsprechend ein um fast 40% erhöhtes Risiko an einer HI zu erkranken. Wichtig zu erwähnen ist, dass ausschließlich Personen, bei denen zu Beginn der Studien keine kardiovaskuläre Erkrankung festgestellt werden konnte, in die sechs Studien eingeschlossen wurden. Dementsprechend sind diese Resultate für die Allgemeinbevölkerung gültig (Meng et al., 2016).

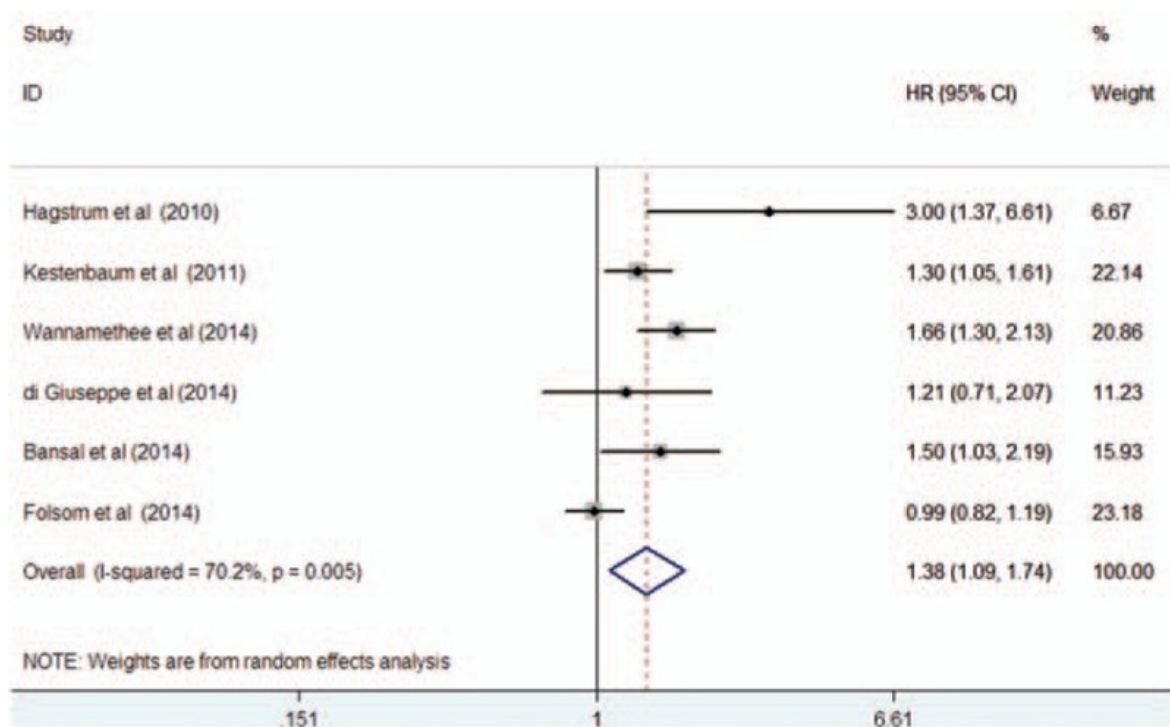


Abbildung 3-9: Hazard Ratio und 95% Konfidenzintervalle der höchsten PTH-Werte und dem Risiko der HI-Inzidenz (Meng et al. 2016: S. 4)

Durch weitere Subgruppenanalysen konnte man zeigen, dass das Geschlecht der ProbandInnen das Ausmaß der HI-Inzidenz modifizierte. Das männliche Geschlecht mit hohen PTH- Werten war mit einem um 75% höheren Risiko für das Neuauftreten einer HI assoziiert (HR: 1.75; 95% CI 1.38–2.22). Diese Resultate lassen darauf schließen, dass ein

PTH-Überschuss stärkere Auswirkungen bei Männern als im Vergleich zu Frauen hatte. Die exakten Mechanismen für die beobachteten Geschlechtsunterschiede blieben jedoch unklar.

Außerdem zeigten die Subgruppenanalysen, dass der Effekt erhöhten PTHs auf die HI-Inzidenz bei Personen in den mittleren Jahren statistisch nicht signifikant war. Das Alter der ProbandInnen schien also Einfluss auf die Beziehung zwischen PTH und HI zu haben (Meng et al., 2016).

Subgroup	No. of studies	Pooled HR	95% CI	Heterogeneity between studies
Sample size				
<1000	1	3.00	1.37–6.59	—
>1000	5	1.30	1.05–1.61	$P=0.016$; $I^2=67.0\%$
Gender				
Men	2	1.75	1.38–2.22	$P=0.160$; $I^2=49.4\%$
Men + women	4	1.16	1.02–1.32	$P=0.128$; $I^2=47.2\%$
Age				
Middle-aged	2	1.01	0.85–1.21	$P=0.488$; $I^2=0.0\%$
Older adults	4	1.49	1.29–1.72	$P=0.149$; $I^2=43.8\%$
Follow-up duration, y				
<10	3	1.61	1.06–2.43	$P=0.166$; $I^2=48.0\%$
≥10	3	1.28	0.95–1.71	$P=0.004$; $I^2=82.1\%$

CI=confidence interval, HF=heart failure, HR=hazard ratio.

Abbildung 3-10: Subgruppenanalyse von PTH und der HI-Inzidenz (Meng et al. 2016: S. 4)

Als Fazit lässt sich zusammenfassend sagen, dass erhöhte Level an PTH unabhängig mit einem gesteigerten Risiko für das Neuauftreten einer HI in der Allgemeinbevölkerung assoziiert war. Dieses Risiko schien bei älteren Männern noch ausgeprägter zu sein. Nichtsdestotrotz sind laut Autoren randomisierte Studien notwendig, um feststellen zu können, ob eine Reduktion des PTHs auch zu einer Senkung der HI-Inzidenz führt (Meng et al., 2016).

3.2 Wie wirken sich erhöhte Level an PTH auf den Krankheitsverlauf einer HI aus?

Im vorigen Kapitel wurde der Einfluss von PTH auf das Neuauftreten einer HI in der gesunden Allgemeinbevölkerung beschrieben. Nun soll näher darauf eingegangen werden, inwiefern sich erhöhte Spiegel an PTH auf den Krankheitsverlauf einer bereits manifesten HI auswirken. Als Endpunkte sollen in diesem Fall einerseits Hospitalisierung und andererseits Tod dienen.

3.2.1 Hospitalisierung

Den Anfang in diesem Abschnitt soll eine Studie aus Japan machen, welche im Jahr 2008 publiziert wurde. Das Ziel der Studie war, den potentiellen Zusammenhang zwischen zirkulierenden PTH-Werten und der Hospitalisierungsrate bei ambulanten PatientInnen mit diagnostizierter HI zu beschreiben. In dieser prospektiven und longitudinalen Kohortenstudie mit 88 ProbandInnen (40% Männer, 60% Frauen) betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 138 Tage (1-473 Tage). Die Studienendpunkte waren einerseits Hospitalisierung und andererseits Tod durch HI.

Während der Nachbeobachtungszeit mussten 35 TeilnehmerInnen stationär aufgenommen werden, fünf davon verstarben nach der Hospitalisierung. In Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven hatte ein PTH-Level ≥ 47 pg/ml die höchste diagnostische Genauigkeit für HI-bedingte Hospitalisierung (Sensitivität 87%, Spezifität 71). Die area under the curve (AUC) für PTH war dabei leicht größer als diejenige für BNP (0,82 versus 0,79). Um den prognostischen Wert von PTH bezüglich der HI-bedingten Hospitalisierung anschaulich zu gestalten, wurde eine Kaplan-Meier Kurve angefertigt. In dieser kommt sehr deutlich zum Vorschein, dass PatientInnen mit PTH-Werten ≥ 47 pg/ml öfter in einem Krankenhaus stationär aufgenommen wurden und dementsprechend ein schlechteres Outcome hatten, als jene mit PTH-Werten < 47 pg/ml (Sugimoto et al., 2008).

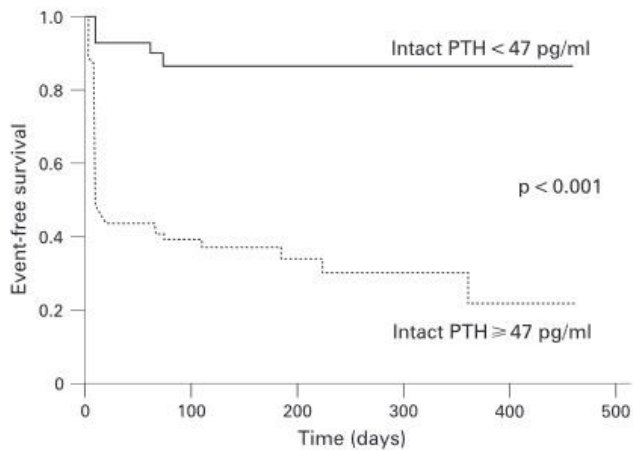


Abbildung 3-11: Kaplan-Meier Kurve die in Abhängigkeit von PTH das HI-Eventfreie Überleben anzeigt (Sugimoto et al. 2008: S. 397)

Weiters wurden durch Cox-Hazard-Regressionsanalysen unabhängige Prädiktoren für die HI-bedingte Hospitalisierung identifiziert. PTH-Werte ≥ 47 pg/ml waren dabei mit einer angepassten Hazard Ratio von 7.13 der stärkste Prädiktor. (Sugimoto et al., 2008).

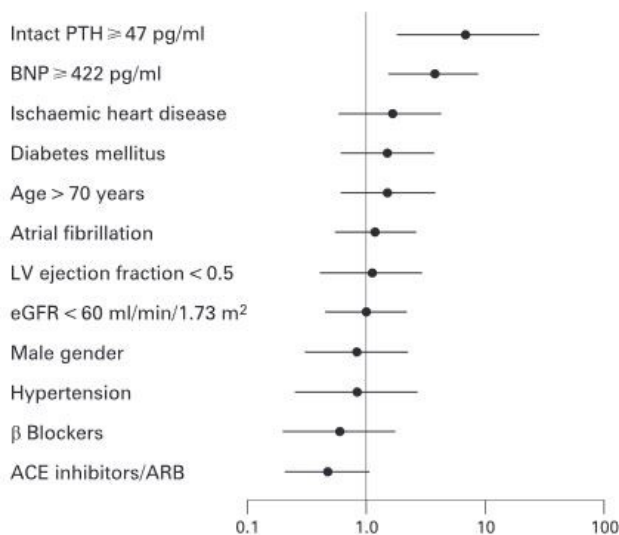


Abbildung 3-12: Multivariable Cox-Regressions-Modell zur Veranschaulichung unabhängiger Prädiktoren der HI-bedingten Hospitalisierung (Sugimoto et al. 2008: S. 397)

Zusammenfassend deutet die Studie darauf hin, dass eine einmalige Messung der PTH-Serumwerte einen genauen Prädiktor für eine HI-bedingte Hospitalisierung darstellt. Diese Assoziation blieb auch nach Anpassung für herkömmliche Risikofaktoren der HI bestehen. BNP wird schon länger als wichtiger Biomarker bezüglich der Diagnose und Prognose der HI verwendet. Sugimoto et al. (2008) konnten jedoch zeigen, dass die AUC für HI-bedingte Hospitalisierung für PTH größer war als jene für BNP, welches auf die prognostische Signifikanz des PTHs schließen lässt (Sugimoto et al., 2008).

Erst vor kurzem, im Jahr 2016, wurde eine weitere Studie publiziert, bei der man PTH und dessen Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf der HI in den Mittelpunkt stellte. Man versuchte den prognostischen Wert des PTHs bei chinesischen PatientInnen mit chronischer HI festzustellen. Außerdem wurde untersucht ob man den Zeitpunkt der stationären Entlassung, der Wiederaufnahme und/oder des Todes bedingt durch die HI anhand des PTHs vorhersagen kann. Dafür wurden die klinischen Daten von 125 PatientInnen (davon waren 52 Männer und 73 Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von 75 Jahren retrospektiv analysiert. Der durchschnittliche PTH-Wert war bei der Aufnahme $111,66 \pm 62$ pg/ml und $68,24 \pm 50,29$ pg/ml bei der Entlassung. Man konnte feststellen, dass der beste Zeitpunkt der Entlassung jener war, bei der PTH-Level auf 45,2 pg/ml gesunken ist und zwar mit einer Sensitivität von 72,1%, einer Spezifität von 61,5% und einer AUC von 0,693. Innerhalb der einjährigen Nachbeobachtungszeit mussten 86 der 125 PatientInnen wegen einer Verschlechterung der HI wieder in stationäre Behandlung. Die Kaplan-Meier Überlebenskurve zeigte, dass die Intervalle zwischen Entlassung und Wiederaufnahme bzw. Tod bei ProbandInnen mit PTH-Werten $\geq 45,2$ pg/ml kürzer waren als bei ProbandInnen mit PTH-Werten $<45,2$ pg/ml (Wu et al., 2016).

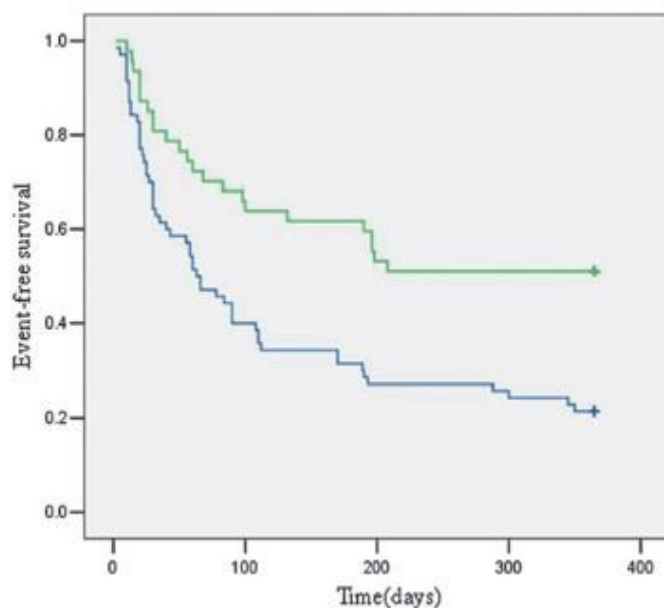


Abbildung 3-13: Kaplan-Meier Kurve, die abhängig von PTH die asymptotische Überlebensperiode bei PatientInnen mit chronischer HI zeigt (Wu et al 2016: S. 332)

Blau = PTH-Wert bei Entlassung $\geq 45,2$ pg/ml

Grün = PTH-Wert bei Entlassung $<45,2$ pg/ml

Im Überblick betrachtet deuten die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass PTH-Werte bei hospitalisierten PatientInnen einen unabhängigen Prädiktor für die Dauer der stationären Behandlung darstellen und dass der PTH-Wert bei der Entlassung den Zeitpunkt der Wiederaufnahme und/oder des Todes über einen Zeitraum von einem Jahr gut vorhersagen kann (Wu et al., 2016).

3.2.2 Mortalität

2011 wurde eine dänische Querschnittsstudie publiziert, deren Ziel es war, die Auswirkungen der Serumwerte von PTH und Calcidiol auf die an HI erkrankte Studienpopulation zu evaluieren. Dafür beobachtete man 148 ambulante PatientInnen und deren Krankheitsverlauf über 3½ Jahre. Die Studienpopulation bestand aus 102 Männern und 46 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 68 Jahren. Am Ende der Nachbeobachtungszeit im Jahre 2009 wurde bei den verstorbenen ProbandInnen die Todesursache mittels Totenschein, Krankenhausaufzeichnungen und sonstiger verfügbarer Information erhoben.

Während der 43 Monate langen Nachbeobachtungszeit verstarben 36% der ProbandInnen. Die Überlebenschance abhängig von den PTH-Spiegeln wird in Abbildung 3-14 dargestellt. PatientInnen mit höheren PTH-Werten hatten dementsprechend im Vergleich zur nächst niedrigeren PTH-Quartilstufe eine um 90% höhere Mortalität [HR 1,9 (95% Konfidenzintervall 1.5-2.5)].

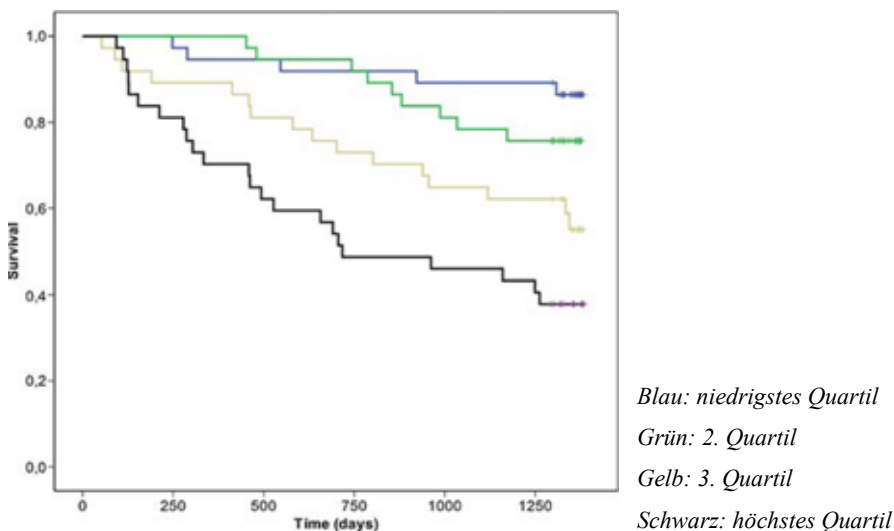


Abbildung 3-14: Langzeitüberleben in Relation zu den PTH-Quartilen (Schierbeck et al. 2011: S. 629)

Zusammenfassend konnte das dänische Team also feststellen, dass erhöhte PTH-Werte signifikant und unabhängig von anderen prognostischen Faktoren wie der linksventrikulären EF, NT-proBNP und der eGFR, mit der Mortalität bei TeilnehmerInnen mit einer chronischen HI korrelieren. Die beobachtete Beziehung zwischen erhöhtem PTH und der Mortalität bei ProbandInnen mit HI ist laut Autoren jedoch kein Beweis eines kausalen Zusammenhangs. Die Beziehung könnte aber Ergebnis jener Mechanismen zwischen PTH und dem kardiovaskulären System sein, wie sie in Kapitel 1.3 beschrieben

wurden. Unklar bleibt jedoch weiterhin, ob eine Anpassung der PTH- und Calcidiol-Werte einen nützlichen Effekt hätte (Schierbeck et al., 2011).

Eine weitere Studie zu diesem Thema konnte von einem belgischen Team im Jahr 2015 veröffentlicht werden. Ziel der Studie war es, den Einfluss von Vitamin D und dessen Verhältnis zu PTH auf die kardiovaskuläre Mortalität bei ProbandInnen mit diagnostizierter HI möglichst genau festzustellen. Dafür wurden 170 TeilnehmerInnen (36 Frauen und 134 Männer) mit einem durchschnittlichen Alter von 67 ± 14 Jahren über einen Zeitraum von im Median 4 Jahren beobachtet. Der primäre Endpunkt der Studie war der kardiovaskulär bedingte Tod. Im Laufe der Nachbeobachtungszeit kam es bei 106 ProbandInnen zum primären Endpunkt, von denen 12 Personen eine Herztransplantation erhielten und 94 verstarben.

Nach einer Cox-Regressionsanalyse konnte man am Ende der Studie zeigen, dass Calcidiol und PTH bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit über einen hohen prognostischen Wert verfügen. Da Calcidiol und PTH physiologischerweise in enger Beziehung zueinanderstehen, untersuchten die Autoren auch das Verhältnis der zwei Hormone und deren Auswirkungen auf den Verlauf der HI. Dabei konnten sie feststellen, dass die Calcidiol/PTH-Ratio signifikant mit dem Schweregrad der HI korreliert: NYHA Stadium II = Ratio 1,14, NYHA Stadium III = 0,47 und NYHA Stadium IV = 0,38 ($p < 0,001$). Wie sich die Calcidiol/PTH-Ratio auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der an einer HI leidenden ProbandInnen auswirkt, ist in Abbildung 3-15 ersichtlich (Gruson et al., 2015).

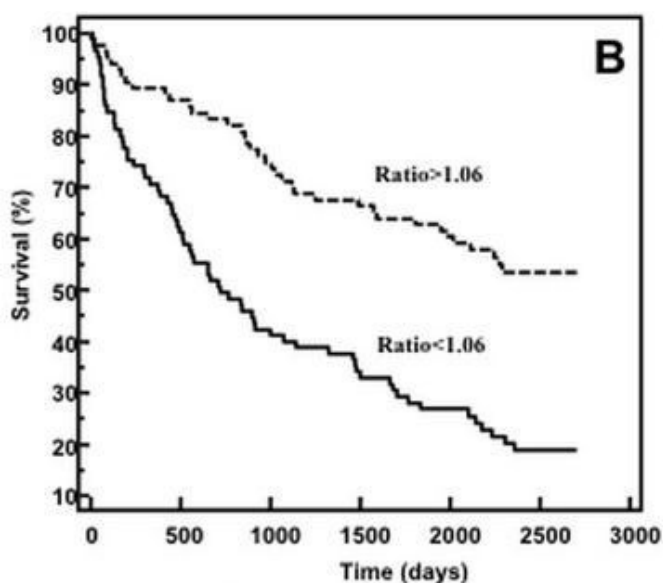


Abbildung 3-15: Kaplan-Meier Überlebenskurve in Abhängigkeit von der Calcidiol/PTH-Ratio (Gruson et al. 2015: S. 9)

Gruson et al. (2015) zeigten, dass erniedrigte Level an Calcidiol in engem Zusammenhang mit der kardiovaskulären Mortalität bei PatientInnen mit chronischer HI standen. Weiters deuteten die Resultate darauf hin, dass die Beziehung zwischen Calcidiol und PTH einen potentiellen Biomarker für die Prognose der HI darstellt – wie in der Kaplan-Meier Überlebenskurve gut ersichtlich. Der prognostische Wert der Calcidiol/PTH-Ratio war in dieser Studie mit dem von bekannten Biomarkern der HI, wie NT-proBNP und BNP gleichzusetzen.

Außerdem war die Calcidiol/PTH-Ratio statistisch gesehen bezüglich möglicher Einflussfaktoren beziehungsweise Adjustierungen, im Vergleich zu Calcidiol und PTH allein, robuster (Gruson et al., 2015).

3.3 Assoziationen zwischen PTH, NT-proBNP und den NYHA-Klassen

Mediziner und Medizinerinnen sind es gewohnt, die HI der PatientInnen anhand des Schweregrades ihrer Symptome einzuteilen. Die folgende Auflistung beschreibt die am häufigsten verwendete Klassifizierung dafür: die NYHA-Klassifikation. Dabei werden die PatientInnen in eine von vier Kategorien anhand jener Einschränkungen beziehungsweise Symptome eingeteilt, die sie bei körperlicher Belastung verspüren.

- NYHA I) Unbeschränkt belastbar. Vollständiges Fehlen von Symptomen bei diagnostizierter HI.
- NYHA II) Belastbarkeit leicht eingeschränkt. Symptome treten bei starker Belastung auf.
- NYHA III) Belastbarkeit stark eingeschränkt. Symptome treten bei leichter Belastung auf.
- NYHA IV) Symptome dauerhaft vorhanden, auch in Ruhe (Delius, 2017).

Die positive Korrelation zwischen den NYHA-Stadien und NT-proBNP ist bereits bekannt. Je höher das NYHA-Stadium, desto höher auch die NT-proBNP Serumwerte. Man konnte zeigen, dass es von 230 pg/ml in Stadium I über 500 pg/ml in Stadium II und 1858 pg/ml in Stadium III auf beinahe 6000 pg/ml in Stadium IV ansteigt. Grund dafür ist die Sekretion des Hormons aus den kardialen Ventrikeln, sobald die Wand der Ventrikel erhöhter Wandspannung und Drücken ausgesetzt wird (Zhang et al., 2015).

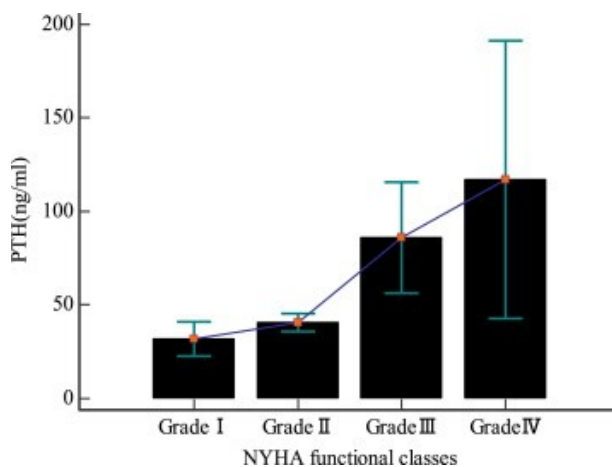


Abbildung 3-16: PTH-Werte abhängig vom NYHA-Stadium (Zhang et al. 2015: S. 362)

Vor kurzem wurde eine Studie mit 182 TeilnehmerInnen publiziert, bei der zusätzlich zu der Assoziation zwischen den NYHA-Stadien und dem NT-proBNP auch die Beziehung zum PTH untersucht wurde. Man konnte feststellen, dass sich PTH ähnlich wie das NT-proBNP verhält und somit, wie in Abbildung 3-16 gut erkennbar, auch in einer positiven Korrelation zu den NYHA-Klassen steht. Ebenso konnte man eine signifikante Korrelation zwischen PTH und dem NT-proBNP in unterschiedlichen Stadien der HI feststellen. Insofern ist der Gedanke zulässig, dass PTH einen neuen möglichen Biomarker der kardialen Funktion und der Prognose der HI darstellen könnte. Weiters könnte es in diesem Zusammenhang ergänzende Informationen im Rahmen der Diagnosestellung der HI liefern. Nichtsdestotrotz schien die diagnostische und prognostische Wertigkeit des NT-proBNP jener des PTHs in dieser Studie überlegen. Zusammengefasst kann man dennoch sagen, dass PTH in Kombination mit NT-proBNP zusätzliche Informationen bezüglich Diagnose, Prognose und Outcome bei PatientInnen mit HI liefern könnte (Zhang et al., 2015).

Auch Wu et al. (2016) waren sich einig, dass NT-proBNP bislang der zuverlässigste Biomarker für die Diagnose und Prognose der HI war, als sie 2016 ihre Studie publizierten. Das Ziel ihrer Studie war, den prognostischen Wert der PTH-Spiegel bei chinesischen HI-PatientInnen zu evaluieren. Ihre Resultate zeigen, ähnlich wie auch die vorherige Studie von Zhang et al. (2015), dass zwischen den NYHA-Stadien und den Serumwerten der zwei Hormone eine signifikante positive Korrelation besteht. In weiterer Folge konnte man auch feststellen, dass sich die Spiegel von PTH und NT-proBNP verringern, sobald sich die kardiale Funktion verbessert.

Außerdem konnte man beobachten, dass die maximale Gehstrecke bei PatientInnen mit erhöhten PTH-Werten kürzer ist und dass zwischen den beiden Variablen eine signifikante Korrelation besteht. Ebenso korrelierten PTH und die linksventrikuläre EF, welche als wichtigste Messgröße der kardialen Funktion gilt, negativ miteinander.

Aus diesen Resultaten lässt sich ableiten, dass die PTH-Level gut mit subjektiven und objektiven Indikatoren der HI korrelieren und dass PTH durchaus von hohem prognostischen Wert bezüglich des Outcomes der HI ist (Wu et al., 2016).

4 Diskussion

Eine Metaanalyse, bei der die Ergebnisse von über 25000 TeilnehmerInnen analysiert wurden, kam 2016 zu dem Schluss, dass erhöhte Spiegel an PTH mit einer gesteigerten Inzidenzrate der HI assoziiert sind. Ein PTH-Überschuss führt entsprechend der Resultate in der gesunden Allgemeinbevölkerung zu einem um 38% gesteigerten Risiko an einer HI zu erkranken (Meng et al., 2016).

Erhöhte PTH-Spiegel scheinen jedoch möglicherweise auch nach Diagnosestellung einer HI am kardiovaskulären System schädlich zu sein. Schierbeck et al. (2011) konnten zeigen, dass die Überlebenschance bei PatientInnen mit chronischer HI umso geringer war, je höher die zirkulierenden PTH-Werte waren. Die Ergebnisse einer anderen Studie deuten darauf hin, dass die Mortalität bei ProbandInnen mit einer niedrigen Calcidiol/PTH-Ratio signifikant höher war, als bei ProbandInnen mit einer Ratio $> 1,06$. Weiters konnte man im Rahmen der Studie zeigen, dass der prognostische Wert der Calcidiol/PTH-Ratio mit dem des bekannten Biomarkers der HI NT-proBNP gleichzusetzen war (Gruson et al., 2015).

Die Resultate von Sugimoto et al. (2008) lassen darauf schließen, dass PatientInnen mit PTH-Werten ≥ 47 pg/ml öfter in einem Krankenhaus stationär aufgenommen werden und dementsprechend ein schlechteres Outcome hatten, als jene mit PTH-Werten < 47 pg/ml. Eine weitere Studie, die sich mit der Hospitalisierung bei TeilnehmerInnen mit chronischer HI beschäftigte, kam zu dem Ergebnis, dass PTH einen unabhängigen Prädiktor für die Entlassung aus der stationären Behandlung darstellt und dass der PTH-Wert bei der Entlassung den Zeitpunkt der Wiederaufnahme und/oder des Todes über einen Zeitraum von einem Jahr gut vorhersagen kann (Wu et al., 2016).

Die chronische HI ist eine weit verbreitete Erkrankung mit einer geschätzten globalen Prävalenz von 25 Millionen Fällen, was 1-2% der Weltbevölkerung entspricht (Hildebrandt et al., 2010). In den nächsten 20 Jahren werden die Kosten, welche die Gesundheitssysteme für die Behandlung der HI aufbringen müssen, noch weiter steigen. Gründe dafür sind einerseits die steigende Lebenserwartung und andererseits die zunehmende Prävalenz des metabolischen Syndroms, des Diabetes Mellitus und deren kardiovaskuläre Komplikationen. Insofern ist es notwendig, die Möglichkeiten der Diagnose und Prognose der HI in Zukunft zu verbessern beziehungsweise zu erweitern. (Korczyk et al., 2012).

Eine noch ungenügend erforschte Variable in der Diagnose und Prognose der HI stellt PTH dar. Dieses scheint neben seinen schon lange bekannten Aufgaben im Mineralstoffwechsel auch im kardiovaskulären System von Bedeutung zu sein (Gruson et al., 2014). Über verschiedene zelluläre Mechanismen führt PTH unter anderem zu einer myokardialen Hypertrophie (Liu et al., 2008), Fibrose (Schlüter, 1998) und Calciumüberladung (Amann et al., 1994).

Die Studienlage bezüglich des Zusammenhangs zwischen PTH und der HI-Inzidenz verfügt, dank zahlreicher Studien mit großen TeilnehmerInnenzahlen, bereits über hohe Evidenz. Anzumerken sei an dieser Stelle jedoch, dass zu Beginn vieler Studien nur eine einzige Messung der zirkulierenden PTH-Werte durchgeführt wurde und nicht, wie wahrscheinlich besser um kurzzeitigen Schwankungen auszugleichen, mehrere in bestimmten Abständen.

Die Menge an Studien, die sich mit den Auswirkungen erhöhter PTH-Spiegel auf die Mortalität und die Hospitalisierungsrate bei PatientInnen mit chronischer HI beschäftigten, ist jedoch weitaus geringer, hier sind lediglich vier Studien verfügbar. Wie die Anzahl der Studien, ist auch die Zahl der TeilnehmerInnen der jeweiligen Studien mit maximal 170 ProbandInnen leider gering. Insofern sind groß angelegte Studien notwendig, um die berichteten Ergebnisse zu verifizieren.

Eine weitere Studie, die nicht zu 100% dem Thema dieser Diplomarbeit entspricht, soll dennoch aufgrund ihrer spannenden Erkenntnisse hier in der Diskussion ihren Platz finden. Sugimoto et al. (2013) untersuchten mittels Durchführung von Rechtsherzkatheter-Untersuchungen den Einfluss von PTH auf den hämodynamischen Zustand an 105 ProbandInnen, welche an einer chronischen HI litten. Es zeigte sich, dass die PTH-Werte einerseits positiv mit dem pulmonalen kapillären Verschlussdruck (PCWP) und der Herzfrequenz und andererseits negativ mit dem Schlagvolumenindex (SVI) und dem kardialen Index korrelierten. Multivariate Regressionsanalysen lassen sogar darauf schließen, dass PTH dem BNP als Marker für den SVI und den kardialen Index überlegen sei (Sugimoto et al., 2013).

Diese Studie soll zeigen wie vielfältig die Wirkungen des PTHs im kardiovaskulären System sein könnte und dass in diesem Gebiet noch Bedarf an weiterer Forschung vorhanden ist.

Im Rahmen der Diplomarbeit konnte zusätzlich zur Beantwortung der Haupthypothese ein weiteres Ergebnis beobachtet werden. Es zeigt sich, dass PTH in der Diagnose und Prognose der HI einen wichtigen Biomarker darstellen könnte. Einige Studien kamen nämlich zu dem Ergebnis, dass der prognostische Wert von PTH gleich gut beziehungsweise sogar besser als jener von NT-proBNP war.

Schlussendlich lässt sich mit einem Überblick auf die präsentierten Studien sagen, dass erhöhte PTH-Werte signifikant mit der Inzidenz, der Mortalität und der Hospitalisierungsrate der HI korrelieren. Jedoch konnte trotz ausführlicher Literaturrecherche keine Studie identifiziert werden, in welcher der kausale Zusammenhang zwischen PTH, das heißt einer gezielten PTH Absenkung, und der HI untersucht wurde. Eine mögliche Vorgangsweise um diese Lücke zu schließen wäre die Durchführung einer prospektiven Studie, in deren Rahmen man die erhöhten PTH-Spiegel der ProbandInnen iatrogen senkt und analysiert, ob dadurch Veränderungen bei der Inzidenz, Mortalität und Hospitalisierungsrate der HI resultieren.

Sollten in den nächsten Jahren dementsprechend adäquate Studien veröffentlicht werden, ist es meiner Meinung nach möglich, dass PTH in Bezug auf die Diagnose, die Therapie und die Prognose der HI Einzug in die ESC Guidelines finden könnte.

5 Literaturverzeichnis

Aktories, K., Forth, W. (Eds.), 2013. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker; mit 305 Tabellen; 11., überarb. Aufl. ed. Elsevier, Urban & Fischer, München.

Amann, K., Ritz, E., Wiest, G., Klaus, G., Mall, G., 1994. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* 4, 1814–1819.

Arnold M. Katz, M.A.K., 2000. Heart Failure: Pathophysiology, Molecular Biology and Clinical Management - 2nd ed., 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Atapattu, N., Shaw, N., Högler, W., 2013. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatr. Res.* 74, 552–556. doi:10.1038/pr.2013.139

Atchison, D.K., Harding, P., Beierwaltes, W.H., 2011. Hypercalcemia Reduces Plasma Renin via Parathyroid Hormone, Renal Interstitial Calcium, and the Calcium-Sensing Receptor. *Hypertension* 58, 604–610. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172890

Baczynski, R., Massry, S.G., Kohan, R., Magott, M., Saglikes, Y., Brautbar, N., 1985. Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int.* 27, 718–725. doi:10.1038/ki.1985.71

Bansal, N., Zelnick, L., Robinson-Cohen, C., Hoofnagle, A.N., Ix, J.H., Lima, J.A., Shoben, A.B., Peralta, C.A., Siscovick, D.S., Kestenbaum, B., de Boer, I.H., 2014. Serum Parathyroid Hormone and 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Risk of Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.* 3, e001278–e001278. doi:10.1161/JAHA.114.001278

Beltrami, C.A., Finato, N., Rocco, M., Feruglio, G.A., Puricelli, C., Cigola, E., Quaini, F., Sonnenblick, E.H., Olivetti, G., Anversa, P., 1994. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 89, 151–163.

Bettencourt, P., Azevedo, A., 2004. [Type B natriuretic peptide. Role in heart failure physiopathology, diagnosis, and prognosis]. *Rev. Port. Cardiol. Orgao Of. Soc. Port. Cardiol. Port. J. Cardiol. Off. J. Port. Soc. Cardiol.* 23 Suppl 2, II95-104.

Bibbins-Domingo, K., Pletcher, M.J., Lin, F., Vittinghoff, E., Gardin, J.M., Arynchyn, A., Lewis, C.E., Williams, O.D., Hulley, S.B., 2009. Racial Differences in Incident Heart Failure among Young Adults. *N. Engl. J. Med.* 360, 1179–1190. doi:10.1056/NEJMoa0807265

Bristow, M.R., 2000. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 101, 558–569.

Buscher, H.-P., 2014. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. *Facharztwissen*. URL <http://www.medicoconsult.de/Renin-Angiotensin-Aldosteron-System/> (abgerufen 25.5.2017).

Castro-Chaves, P., Leite-Moreira, A.F., 2004. [Renin-angiotensin system and its role in cardiovascular physiopathology and therapy]. *Rev. Port. Cardiol. Orgao Of. Soc. Port. Cardiol. Port. J. Cardiol. Off. J. Port. Soc. Cardiol.* 23 Suppl 2, II61-77.

Cohn, J.N., Ferrari, R., Sharpe, N., 2000. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 35, 569–582.

De Bold, A.J., 1979. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y. N* 161, 508–511.

de Giuli, F., Khaw, K.-T., Cowie, M.R., Sutton, G.C., Ferrari, R., Poole-Wilson, P.A., 2005. Incidence and outcome of persons with a clinical diagnosis of heart failure in a general practice population of 696,884 in the United Kingdom. *Eur. J. Heart Fail.* 7, 295–302. doi:10.1016/j.ejheart.2004.10.017

del Monte F, et al., Harding, S.E., Schmidt, U., Matsui, T., Kang, Z.B., Dec, G.W., Gwathmey, J.K., Rosenzweig, A., Hajjar, R.J., 1999. Restoration of contractile function in isolated cardiomyocytes from failing human hearts by gene transfer of SERCA2a. *Circulation* 100, 2308–2311.

Delius, W., 2017. Formen und Schweregrade der Herzschwäche. *Internisten Im Netz*. URL <https://www.internisten-im-netz.de/krankheiten/herzschwaechе/formen-der-herzschwaechе/> (abgerufen 08.10.2017).

di Giuseppe, R., Buijsse, B., Hirche, F., Wirth, J., Arregui, M., Westphal, S., Isermann, B., Hense, H.W., Dierkes, J., Boeing, H., Stangl, G.I., Weikert, C., 2014. Plasma Fibroblast Growth Factor 23, Parathyroid Hormone, 25-Hydroxyvitamin D3, and Risk of Heart Failure: A Prospective, Case-Cohort Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 947–955. doi:10.1210/jc.2013-2963

Diwan, A., Tran, T., Misra, A., Mann, D.L., 2003. Inflammatory mediators and the failing heart: a translational approach. *Curr. Mol. Med.* 3, 161–182.

El-Menyar, A.A., 2008. Cytokines and Myocardial Dysfunction: State of the Art. *J. Card. Fail.* 14, 61–74. doi:10.1016/j.cardfail.2007.09.006

Epstein, F.H., Hunter, J.J., Chien, K.R., 1999. Signaling Pathways for Cardiac Hypertrophy and Failure. *N. Engl. J. Med.* 341, 1276–1283. doi:10.1056/NEJM199910213411706

Esler, M., Kaye, D., Lambert, G., Esler, D., Jennings, G., 1997. Adrenergic nervous system in heart failure. *Am. J. Cardiol.* 80, 7L–14L.

Faris, R.F., Flather, M., Purcell, H., Poole-Wilson, P.A., Coats, A.J., 2012. Diuretics for heart failure, in: *The Cochrane Collaboration (Ed.), Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. doi:10.1002/14651858.CD003838.pub3

Ferreira, A., 2004. [Cytokines in heart failure]. *Rev. Port. Cardiol. Orgao Of. Soc. Port. Cardiol. Port. J. Cardiol. Off. J. Port. Soc. Cardiol.* 23 Suppl 2, II121-127.

Folsom, A.R., Alonso, A., Misialek, J.R., Michos, E.D., Selvin, E., Eckfeldt, J.H., Coresh, J., Pankow, J.S., Lutsey, P.L., 2014. Parathyroid hormone concentration and risk of cardiovascular diseases: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am. Heart J.* 168, 296–302. doi:10.1016/j.ahj.2014.04.017

Francis, G.S., 1990. Neuroendocrine activity in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 66, 33D–38D; discussion 38D–39D.

Gazoti Debessa, C.R., Mesiano Maifrino, L.B., Rodrigues de Souza, R., 2001. Age related changes of the collagen network of the human heart. *Mech. Ageing Dev.* 122, 1049–1058.

Gomes, M.C., Ferreira, A., Bettencourt, P., 2004. [Physiopathology of heart failure]. *Rev. Port. Cardiol. Orgao Of. Soc. Port. Cardiol. Port. J. Cardiol. Off. J. Port. Soc. Cardiol.* 23 Suppl 2, II7-23.

Gruson, D., Buglioni, A., Burnett, J.C., 2014. PTH: Potential role in management of heart failure. *Clin. Chim. Acta* 433, 290–296. doi:10.1016/j.cca.2014.03.029

Gruson, D., Ferracin, B., Ahn, S.A., Zierold, C., Blocki, F., Hawkins, D.M., Bonelli, F., Rousseau, M.F., 2015. 1,25-Dihydroxyvitamin D to PTH(1–84) Ratios Strongly Predict Cardiovascular Death in Heart Failure. *PLOS ONE* 10, e0135427. doi:10.1371/journal.pone.0135427

Hagström, E., Ingelsson, E., Sundström, J., Hellman, P., Larsson, T.E., Berglund, L., Melhus, H., Held, C., Michaëlsson, K., Lind, L., Ärnlöv, J., 2010. Plasma parathyroid hormone and risk of congestive heart failure in the community. *Eur. J. Heart Fail.* 12, 1186–1192. doi:10.1093/eurjhf/hfq134

Hassan, M., Qureshi, W., Sroujeh, L.S., Albashaireh, D., BouMalham, S., Liroff, M., Amjad, W., Khalid, F., Hadid, H., Alirhayim, Z., 2014. Interplay of parathyroid hormone and aldosterone antagonist in prevention of heart failure hospitalizations in chronic kidney disease. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 15, 278–285. doi:10.1177/1470320314539180

Hildebrandt, P., Collinson, P.O., Doughty, R.N., Fuat, A., Gaze, D.C., Gustafsson, F., Januzzi, J., Rosenberg, J., Senior, R., Richards, M., 2010. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care†. *Eur. Heart J.* 31, 1881–1889. doi:10.1093/eurheartj/ehq163

Hill, J.A., Olson, E.N., 2008. Cardiac Plasticity. *N. Engl. J. Med.* 358, 1370–1380. doi:10.1056/NEJMra072139

Holt, E., Christensen, G., 1997. Transient Ca²⁺ overload alters Ca²⁺ handling in rat cardiomyocytes: effects on shortening and relaxation. *Am. J. Physiol.* 273, H573-582.

Hülsmann, M., Stanek, B., Frey, B., Sturm, B., Putz, D., Kos, T., Berger, R., Woloszczuk, W., Putz, D., Kos, T., Berger, R., Woloszczuk, W., Maurer, G., Pacher, R., 1998. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 32, 1695–1700.

Iwanaga, Y., Aoyama, T., Kihara, Y., Onozawa, Y., Yoneda, T., Sasayama, S., 2002. Excessive activation of matrix metalloproteinases coincides with left ventricular remodeling during transition from hypertrophy to heart failure in hypertensive rats. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39, 1384–1391.

Jankowska, E., Ponikowski, P., Piepoli, M., Banasiak, W., Anker, S., Poolewilson, P., 2006. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure — Pathophysiological links. *Cardiovasc. Res.* 70, 434–445. doi:10.1016/j.cardiores.2006.01.013

Jessup, M., Brozena, S., 2003. Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 348, 2007–2018. doi:10.1056/NEJMra021498

Kestenbaum, B., Katz, R., de Boer, I., Hoofnagle, A., Sarnak, M.J., Shlipak, M.G., Jenny, N.S., Siscovick, D.S., 2011. Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Cardiovascular Events Among Older Adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, 1433–1441. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.069

Khan, R., Sheppard, R., 2006. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta1 in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology* 118, 10–24. doi:10.1111/j.1365-2567.2006.02336.x

Kim, D.H., Sabour, S., Sagar, U.N., Adams, S., Whellan, D.J., 2008. Prevalence of Hypovitaminosis D in Cardiovascular Diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am. J. Cardiol.* 102, 1540–1544. doi:10.1016/j.amjcard.2008.06.067

Kirkby-Bott, J., 2012. Parathyroid: anatomy, functions and disorders. Nova Science Publishers, New York.

Kong, P., Christia, P., Frangogiannis, N.G., 2014. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell. Mol. Life Sci.* 71, 549–574. doi:10.1007/s00018-013-1349-6

Kopple, J.D., Kalantar-Zadeh, K., Mehrotra, R., 2005. Risks of chronic metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 67, S21–S27. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09503.x

Korczyk, D., Kaye, G., Marwick, T.H., 2012. Fast facts: heart failure.

Lang, C.C., Mancini, D.M., 2007. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart* 93, 665–671. doi:10.1136/hrt.2005.068296

Leite-Moreira, A.F., 2004. Inotropic effects of ETB receptor stimulation and their modulation by endocardial endothelium, NO, and prostaglandins. *AJP Heart Circ. Physiol.* 287, H1194–H1199. doi:10.1152/ajpheart.00563.2003

Leodolter, S., 2011. Krebsstatistik 1998-2008 - Entwicklung der Krebsinzidenz und - Mortalität in Österreich. GYN-Akt. Fachmag. Für Gynäkol. Geburtshilfe 8.

Levin, A., Bakris, G.L., Molitch, M., Smulders, M., Tian, J., Williams, L.A., Andress, D.L., 2007. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 71, 31–38. doi:10.1038/sj.ki.5002009

Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., Fillit, H.M., Packer, M., 1990. Elevated Circulating Levels of Tumor Necrosis Factor in Severe Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 323, 236–241. doi:10.1056/NEJM199007263230405

Liu, X., Xie, R., Liu, S., 2008. Rat Parathyroid Hormone 1 – 34 Signals through the MEK/ERK Pathway to Induce Cardiac Hypertrophy. *J. Int. Med. Res.* 36, 942–950. doi:10.1177/147323000803600510

Livneh, E., Fishman, D.D., 1997. Linking protein kinase C to cell-cycle control. *Eur. J. Biochem.* 248, 1–9.

Lloyd-Jones, D.M., 2002. Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 106, 3068–3072. doi:10.1161/01.CIR.0000039105.49749.6F

Lopez, I., Aguilera-Tejero, E., Felsenfeld, A.J., Estepa, J.C., Rodriguez, M., 2002. Direct Effect of Acute Metabolic and Respiratory Acidosis on Parathyroid Hormone Secretion in the Dog. *J. Bone Miner. Res.* 17, 1691–1700. doi:10.1359/jbmr.2002.17.9.1691

Mann, D.L., 2001. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart. *Heart Fail. Rev.* 6, 71–80.

Mannstadt, M., Jüppner, H., Gardella, T.J., 1999. Receptors for PTH and PTHrP: their biological importance and functional properties. *Am. J. Physiol.* 277, F665-675.

Matsubara, H., 1998. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ. Res.* 83, 1182–1191.

Meldrum, D.R., 1998. Tumor necrosis factor in the heart. *Am. J. Physiol.* 274, R577-595.

Meng, F., Wang, W., Ma, J., Lin, B., 2016. Parathyroid hormone and risk of heart failure in the general population: A meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 95, e4810. doi:10.1097/MD.00000000000004810

Metra, M., Teerlink, J.R., 2017. Heart failure. *The Lancet.* doi:10.1016/S0140-6736(17)31071-1

Miyamoto, M.I., del Monte, F., Schmidt, U., DiSalvo, T.S., Kang, Z.B., Matsui, T., Guerrero, J.L., Gwathmey, J.K., Rosenzweig, A., Hajjar, R.J., 2000. Adenoviral gene transfer of SERCA2a improves left-ventricular function in aortic-banded rats in transition to heart failure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 793–798.

Nakagawa, O., Ogawa, Y., Itoh, H., Suga, S., Komatsu, Y., Kishimoto, I., Nishino, K., Yoshimasa, T., Nakao, K., 1995. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. *J. Clin. Invest.* 96, 1280–1287. doi:10.1172/JCI118162

Opie, L.H., Commerford, P.J., Gersh, B.J., Pfeffer, M.A., 2006. Controversies in ventricular remodelling. *The Lancet* 367, 356–367. doi:10.1016/S0140-6736(06)68074-4

Packer, M., Bristow, M.R., Cohn, J.N., Colucci, W.S., Fowler, M.B., Gilbert, E.M., Shusterman, N.H., 1996. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 334, 1349–1355. doi:10.1056/NEJM199605233342101

Pilz, S., März, W., Wellnitz, B., Seelhorst, U., Fahrleitner-Pammer, A., Dimai, H.P., Boehm, B.O., Dobnig, H., 2008. Association of Vitamin D Deficiency with Heart Failure and Sudden Cardiac Death in a Large Cross-Sectional Study of Patients Referred for Coronary Angiography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 3927–3935. doi:10.1210/jc.2008-0784

Pilz, S., Tomaschitz, A., Ritz, E., Pieber, T.R., 2009. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat. Rev. Cardiol.* 6, 621–630. doi:10.1038/nrcardio.2009.135

Pitt, B., Zannad, F., Remme, W.J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., Wittes, J., 1999. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 341, 709–717. doi:10.1056/NEJM199909023411001

Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Falk, V., González-Juanatey, J.R., Harjola, V.-P., Jankowska, E.A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J.T., Pieske, B., Riley, J.P., Rosano, G.M.C., Ruilope, L.M., Ruschitzka, F., Rutten, F.H., van der Meer, P., 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 37, 2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128

Quarles, L.D., 2012. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: Implications in chronic kidney disease. *Exp. Cell Res.* 318, 1040–1048. doi:10.1016/j.yexcr.2012.02.027

Rauchhaus, M., Doehner, W., Francis, D.P., Davos, C., Kemp, M., Liebenthal, C., Niebauer, J., Hooper, J., Volk, H.D., Coats, A.J., Anker, S.D., 2000. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 102, 3060–3067.

Roncon-Albuquerque Júnior, R., Leite-Moreira, A.F., 2004. [Calcium kinetics in the progression of heart failure]. *Rev. Port. Cardiol. Orgao Of. Soc. Port. Cardiol. Port. J. Cardiol. Off. J. Port. Soc. Cardiol.* 23 Suppl 2, II25-40.

Rose, P. discussant: B.D., 1991. Diuretics. *Kidney Int.* 39, 336–352. doi:10.1038/ki.1991.43

Salcuni, A.S., Palmieri, S., Carnevale, V., Morelli, V., Battista, C., Guarnieri, V., Guglielmi, G., Desina, G., Eller-Vainicher, C., Beck-Peccoz, P., Scillitani, A., Chiodini, I., 2012. Bone involvement in aldosteronism. *J. Bone Miner. Res.* 27, 2217–2222. doi:10.1002/jbmr.1660

Saliba, W., El-Haddad, B., 2009. Secondary Hyperparathyroidism: Pathophysiology and Treatment. *J. Am. Board Fam. Med.* 22, 574–581. doi:10.3122/jabfm.2009.05.090026

Sartori, C., Lepori, M., Scherrer, U., 2005. Interaction between nitric oxide and the cholinergic and sympathetic nervous system in cardiovascular control in humans. *Pharmacol. Ther.* 106, 209–220. doi:10.1016/j.pharmthera.2004.11.009

Schierbeck, L.L., Jensen, T.S., Bang, U., Jensen, G., Køber, L., Jensen, J.-E.B., 2011. Parathyroid hormone and vitamin D-markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 13, 626–632. doi:10.1093/eurjhf/hfr016

Schlüter, K., 1998. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc. Res.* 37, 34–41. doi:10.1016/S0008-6363(97)00194-6

Schlüter, K.D., Piper, H.M., 1992. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am. J. Physiol.* 263, H1739-1746.

Schlüter, K.D., Weber, M., Piper, H.M., 1995. Parathyroid hormone induces protein kinase C but not adenylate cyclase in adult cardiomyocytes and regulates cyclic AMP levels via protein kinase C-dependent phosphodiesterase activity. *Biochem. J.* 310, 439–444. doi:10.1042/bj3100439

Seixas-Cambão, M., Leite-Moreira, A.F., 2009. Pathophysiology of chronic heart failure. *Rev. Port. Cardiol. Orgao Of. Soc. Port. Cardiol. Port. J. Cardiol. Off. J. Port. Soc. Cardiol.* 28, 439–471.

Silbernagl, S., Despopoulos, A., Gray, R., Rothenburger, A., 2012. Taschenatlas Physiologie, 8., überarbeitete und erweiterte Auflage. ed. Thieme, Stuttgart New York.

Silverthorn, D.U., Biele, C., Weber, W.-M., 2009. Physiologie, 4., aktualisierte Aufl. ed. med - Medizin. Pearson Studium, München.

SOLVD Investigators, S., Pitt, B., Davis, C.E., Hood, W.B., Cohn, J.N., 1992. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N. Engl. J. Med.* 327, 685–691. doi:10.1056/NEJM199209033271003

Sugimoto, T., Dohi, K., Onishi, K., Watanabe, K., Sato, Y., Sugiura, E., Nakamori, S., Nakajima, H., Nakamura, M., Ito, M., 2013. Interrelationship between haemodynamic state and serum intact parathyroid hormone levels in patients with chronic heart failure. *Heart* 99, 111–115. doi:10.1136/heartjnl-2012-302779

Sugimoto, T., Tanigawa, T., Onishi, K., Fujimoto, N., Matsuda, A., Nakamori, S., Matsuoka, K., Nakamura, T., Koji, T., Ito, M., 2008. Serum intact parathyroid hormone levels predict hospitalisation for heart failure. *Heart* 95, 395–398. doi:10.1136/hrt.2008.147652

Suzuki, S., Takeishi, Y., Niizeki, T., Koyama, Y., Kitahara, T., Sasaki, T., Sagara, M., Kubota, I., 2008. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am. Heart J.* 155, 75–81. doi:10.1016/j.ahj.2007.08.013

Tendera, M., 2004. The epidemiology of heart failure. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst. JRAAS* 5, S2. doi:10.3317/jraas.2004.020

Tomaschitz, A., Ritz, E., Pieske, B., Rus-Machan, J., Kienreich, K., Verheyen, N., Gaksch, M., Grübler, M., Fahrleitner-Pammer, A., Mrak, P., Toplak, H., Kraigher-Krainer, E., März, W., Pilz, S., 2014. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism* 63, 20–31. doi:10.1016/j.metabol.2013.08.016

Touyz, R.M., Schiffrin, E.L., 2000. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol. Rev.* 52, 639–672.

Vaidya, A., Brown, J.M., Williams, J.S., 2015. The renin–angiotensin–aldosterone system and calcium-regulatory hormones. *J. Hum. Hypertens.* 29, 515–521. doi:10.1038/jhh.2014.125

Vassalle, M., Lin, C.-I., 2004. Calcium Overload and Cardiac Function. *J. Biomed. Sci.* 11, 542–565. doi:10.1159/000079666

Wannamethee, S.G., Welsh, P., Papacosta, O., Lennon, L., Whincup, P.H., Sattar, N., 2014. Elevated Parathyroid Hormone, But Not Vitamin D Deficiency, Is Associated With Increased Risk of Heart Failure in Older Men With and Without Cardiovascular Disease. *Circ. Heart Fail.* 7, 732–739. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001272

Weber, K.T., 2001. Aldosterone in Congestive Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 345, 1689–1697. doi:10.1056/NEJMra000050

Wu, G., Wang, Xiaoying, Wang, Xiao, Jiang, H., Wang, L., Wang, T., Liu, J., An, D., Cao, L., Xia, Y., Zong, G., 2016. Serum Parathyroid Hormone Levels Predict Discharge and Readmission for Heart Failure. *Genet. Test. Mol. Biomark.* 20, 328–334. doi:10.1089/gtmb.2015.0285

Yuen, N., 2016. Hyperparathyroidism of Renal Disease. *Perm. J.* doi:10.7812/TPP/15-127

Zannad, F., McMurray, J.J.V., Krum, H., van Veldhuisen, D.J., Swedberg, K., Shi, H., Vincent, J., Pocock, S.J., Pitt, B., 2011. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N. Engl. J. Med.* 364, 11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>

Zhang, S., Hu, Y., Zhou, L., Chen, X., Wang, Y., Wu, J., He, H., Gao, Y., 2015. Correlations between serum intact parathyroid hormone (PTH) and N-terminal-probrain natriuretic peptide levels in elderly patients with chronic heart failure (CHF). *Arch. Gerontol. Geriatr.* 60, 359–365. doi:10.1016/j.archger.2014.11.005