

**Zusammenhang zwischen Plasma-Parathormon-
Konzentration und kardialen Funktions- und
Strukturparametern bei PatientInnen mit
chronischer Herzinsuffizienz
im Rahmen der RoC-HF Studie**

eingereicht von

Lydia Johanna Kattinig

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Nicolas Verheyen

Assoz. Prof. PD Dr. Dirk von Lewinski

Univ.-Ass. 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 06.09.2018

Lydia Johanna Kattinig eh.

Vorwort und Danksagungen

Um einer Gender-gerechten Sprache in dieser Arbeit zu entsprechen, wird auf eine Schreibweise mit Binnen-I, der Paar-Form oder auf geschlechtsneutrale Formulierungen zurückgegriffen.

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. med. univ. Nicolas Verheyen und Herrn Univ.-Ass. Dr. med. univ. Klemens Ablasser für die Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Sie haben mir den Weg in die klinische Forschung durch die Mitarbeit an der RoC-HF-Studie ermöglicht und damit die Grundlage für diese Arbeit geschaffen.

Weiters möchte ich Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Dirk von Lewinski einen Dank aussprechen, der Jungforschende in das bestehende Forschungsteam gekonnt integriert und bei Bedarf mit Rat und Tat zur Seite steht.

In diesem Sinne auch ein Dankeschön an alle ProbandInnen, die sich so bereitwillig der RoC-HF-Studie angeschlossen haben. Ihrer Geduld und Zeit ist es zu verdanken, dass diese klinische Forschung erst ermöglicht wird.

Abschließend möchte ich noch meiner Familie, meinen FreundInnen und meinem Freund meine tiefe Dankbarkeit für ihre Unterstützung und Motivation aussprechen. Sie sind mit mir gemeinsam den Weg bis zum Studienabschluss gegangen.

Kurzfassung

Hintergrund

Die chronische Herzinsuffizienz (CHI) ist oftmals vergesellschaftet mit einem gestörten Knochenstoffwechsel, wobei die pathophysiologischen Mechanismen noch weitgehend ungeklärt sind. Hohe Parathormon (PTH)-Konzentrationen gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer CHI einher und umgekehrt besteht bei zahlreichen PatientInnen mit CHI ein Hyperparathyreodismus. Unsere Absicht war es daher, Plasma-PTH-Level mit echokardiographischen Markern und Laborparametern zu korrelieren.

Methoden

Ambulante, symptomatische CHI-PatientInnen mit diagnostizierter CHI mit reduzierter Pumpfunktion und einer derzeitigen LVEF <50% wurden eingeschlossen (n=99). Zentrale Punkte der Studie waren eine detaillierte Anamneseerhebung, sowie die klinische und transthorakale echokardiographische Untersuchung einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion des linken und rechten Ventrikels. Laborparameter wurden vor der echokardiographischen Untersuchung im Labor bestimmt. Anschließend flossen PTH, NT-proBNP, 25(OH)-Vitamin D, Calcium und eGFR ein.

Ergebnisse

Achtundneunzig PatientInnen (Alter $65 \pm 9,6$ Jahre, 79% Männer) von 99 konnten berücksichtigt werden, da der PTH-Wert eines Datensatzes nicht vorhanden war. Die mittlere LVEF war $35,9 \pm 9,0$ %. Die mediane NT-proBNP-Konzentration war 1301 (IQA 349 – 2750) pg/ml. Ein Hyperparathyreodismus bestand in 50% der Fälle und der mediane PTH-Wert lag bei 65,0 (47,0 – 94,6) pg/ml.

PTH korrelierte signifikant mit NT-proBNP (Pearson $r = 0,467$, $p < 0,001$), allerdings nicht mit LVEF, TAPSE oder e'_{mean} . In einer multivariaten Regressionsanalyse mit Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI, eGFR, 25(OH)-Vitamin D und Calcium blieb PTH weiterhin signifikant mit NT-proBNP (adjustierter Betakoeffizient=0,307, $p=0,005$) assoziiert.

Fazit

In der Studienpopulation besteht eine signifikante Korrelation zwischen PTH und NT-proBNP, jedoch keine mit kardialen Echoparametern, unabhängig von anderen potentiellen Einflussfaktoren. Dies unterstreicht den aktuellen Wissenstand und

lässt eine ursächliche Verflechtung der kardialen Stauung und PTH-Sekretion vermuten. Weitere Studien sind notwendig, um die klinische Anwendbarkeit der Ergebnisse auch für die Knochengesundheit der CHI-PatientInnen zu evaluieren.

Abstract

Background

Chronic heart failure (CHF) is often accompanied by disturbed bone metabolism, but potential mechanistic links are unclear in large parts. High parathyroid hormone (PTH) levels increase the risk of CHF and hyperparathyroidism is common in CHF patients. We aimed to correlate plasma PTH levels with echocardiographic and laboratory parameters reflecting both cardiac systolic and diastolic function and congestion in CHF patients.

Methods

99 outpatients with stable chronic heart failure with reduced ejection fraction <50% were enrolled. Main part of the observation was a detailed history taking, clinical examination and a transthoracic echocardiographic screening for systolic and diastolic dysfunction of the left and right ventricle. Blood samples were taken after an overnight fast and all laboratory parameters were determined immediately. Relevant in this thesis: PTH, NT-proBNP, 25(OH)-vitamin D, calcium and eGFR.

Results

98 patients (mean age 65 ± 9.6 years, 79% males) out of 99 could be included, because in one patient the PTH-level was missing. They had a mean LVEF of 35.9 ± 9.0 % and median NT-proBNP of 1301 (IQR 349 – 2750) pg/ml. Hyperparathyroidism was present in 50% of patients and median PTH was 65.0 (47.0 – 94.6) pg/ml.

PTH correlated significantly with NT-proBNP (Pearson $r = 0.467$, $p < 0.001$), but not with LVEF, TAPSE or e'_{mean} . In multivariate linear regression analyses with adjustment for age, sex, body mass index, estimated glomerular filtration rate, 25-hydroxyvitamin D and calcium, PTH remained significantly associated with NT-proBNP (adjusted beta-coefficient 0.307, $p = 0.005$).

Conclusion

In 98 patients with CHF PTH was significantly correlated with NT-proBNP, independently of important potentially confounding variables, but not with parameters of cardiac function. This observation is in line with previous studies and suggests a mechanistic interweavement between cardiac congestion and PTH secretion. Further investigation will be necessary to elucidate the impact of this possible interaction on bone health in CHF patients.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort und Danksagungen	ii
Kurzfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Herzinsuffizienz	1
1.1.1 Grundlagen	1
1.1.1.1 Definition	1
1.1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.1.3 Ätiologie, Einteilung und Pathophysiologie	3
1.1.1.4 Klinik und Diagnostik	5
1.1.1.5 Optimal Medical Treatment – OMT	5
1.1.2 Echokardiographie	8
1.1.3 N-Terminales-pro Brain Natriuretic Peptide – NT-proBNP	11
1.1.4 Parathormon – PTH	12
2 Material und Methoden	14
2.1 Erhebung klinischer Patientendaten	14
2.1.1 Demographie	14
2.1.2 Vitalparameter	15
2.1.3 Echokardiografie-Parameter	16
2.1.3.1 Left ventricular ejection fraction – LVEF	16
2.1.3.2 Tricuspid annular plane systolic excursion – TAPSE	16
2.1.3.3 Frühdiastolische LV-Elongationsgeschwindigkeit – E'	17
2.1.4 Laborwerte	17
2.1.4.1 Parathormon – PTH	18
2.1.4.2 N-Terminales-pro Brain Natriuretic Peptide – NT-proBNP	18
2.1.4.3 Glomeruläre Filtrationsrate – GFR	19
2.1.4.4 25(OH)-Vitamin D	19
2.1.4.5 Calcium	19
2.1.5 Statistische Analyse	20
3 Ergebnisse – Resultate	21
4 Diskussion	26
5 Literaturverzeichnis	31

Glossar und Abkürzungen

*	Aortic Arch
2-,3-,4-,5-CH-view	2-,3-,4-,5-Kammerblick
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACEI	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor
ACS	Acute Coronary Syndrome / Akutes Koronarsyndrom
AF	Atrial Fibrillation
AHA	American Heart Association
ANP	Atrial Natriuretic Peptide
Ao	Aortic Root
ARB / AT1	Angiotensin-Receptor-Blocker
ARNI	Angiotensin-Receptor-Nepriylisin-Inhibitor
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Cardiomyopathie
As	Ascending Aorta
AS	Aminosäure
AV	Aortic Valve
A-Welle	spätdiastolischen aktiven LV-Füllung (Vorhofkontraktion)
BMI	Body Mass Index
BNP	B-Type Natriuretic Peptide
CaSR	Calcium-Sensing Receptor
CHI	Chronische Herzinsuffizienz
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CL	Carotid Artery Left
CMP	Cardiomyopathie
CNP	C-Type Natriuretic Peptide
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy
CS	Cross-Section
DCM	Dilatative Cardiomyopathie
Des	Descending Aorta
DT	E-Wave Deceleration Time
E/A-Quotient	Verhältnis von E- zu A-Welle (passive/aktive Ventrikelfüllung)
E/e'	Verhältnis von frühdiastolischer transmittaler Einstromgeschwindigkeit (E) zu annulärer frühdiastolischer Geschwindigkeit (e') – Füllungsindex
e'	frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
EDTA	EthylenDiaminoTetraAcetat
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
ESC	European Society of Cardiology
E-Welle	frühdiastolische, passive LV-Füllung (Myokardrelaxation)
FGF	Fibroblast Growth Factor
HCM	Hypertrophe Cardiomyopathie
HF	Herzfrequenz
HFmrEF	Heart Failure with mid-range EF
HFpEF	Heart Failure with preserved EF
HFrEF	Heart Failure with reduced EF
HI / HF	Herzinsuffizienz / heart failure
H-ISDN	Hydralazine and Isosorbide-Dinitrate
HRST	Herzrhythmusstörung
IBM	International Business Machines Corporation
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
IHD	Ischemic heart disease

IQA	Interquartilsabstand
IVRT	Isovolumetric Relaxation Time
KIMCL	Klinische Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik
KOF	Körperoberfläche
L	Liver / Leber
LA	Left Atrium / Linkes Atrium
LBBB	Left Bundle Branch Block
LS	Longitudinal-Section
LSB	Linksschenkelblock
LV	Left Ventricle / Linker Ventrikel
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
M-Mode	Motion-Modus
MR	Mineralcorticoid Receptor
NCCM	Non-Compaction Cardiomyopathie
NINS	Niereninsuffizienz
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-Terminales pro-Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
OMT	Optimal Medical Treatment
PG	Prostaglandin
PLA	Parasternal Long Axis
PSA	Parasternal Short Axis
PTH	Parathormon
PV	Pulmonary Valve
PW-TDI	Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging
PY	Pack Years
RA	Right Atrium / Rechtes Atrium
RAAS	Renin-Angiotension-Aldosteron-System
RoC-HF	Role of Comorbidities in Chronic Heart Failure
RPA	Right Pulmonary Artery
RV	Right Ventricle / Rechter Ventrikel
RVOT	Right Ventricular Outflow Tract
SCD	Sudden Cardiac Death
SL	Subclavian Artery Left
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SR	Sinusrhythmus
SV	Schlagvolumen
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TB	Truncus Brachiocephalic
TDI	Tissue Doppler Imaging
TEE	Transesophageal Echocardiography
TIA	Transient Ischemic Attack
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TV	Tricuspid Valve
VCI	Vena Cava Inferior
VF	Ventrikuläres Flimmern
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
VT	Ventrikuläre Tachykardie

Abbildungsverzeichnis

Abbild. 1	Therapeutic algorithm for a patient with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction (Therapeutischer Algorithmus für PatientInnen mit symptomatischer HFrEF) nach Ponikowski et. al. – 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – European Heart Journal (2016) 37, p. 2149, Fig. 7.1	S.6
Abbild. 2	PLA mod. nach Derliz Mereles – echobasics – Echokardiographische Untersuchungen, Transthorakale Untersuchung (12.06.2018 – 12:00), URL: http://www.echobasics.de/tte.html (Stand: 10.08.2018)	S.9
Abbild. 3	PSA - apical mod. nach Derliz Mereles – echobasics – Echokardiographische Untersuchungen, Transthorakale Untersuchung (12.06.2018 – 12:00), URL: http://www.echobasics.de/tte.html (Stand: 10.08.2018)	S.9
Abbild. 4	PSA – papillary muscle mod. nach Derliz Mereles – echobasics – Echokardiographische Untersuchungen, Transthorakale Untersuchung (12.06.2018 – 12:00), URL: http://www.echobasics.de/tte.html (Stand: 10.08.2018)	S.9
Abbild. 5	PSA – mitral valve mod. nach Derliz Mereles – echobasics – Echokardiographische Untersuchungen, Transthorakale Untersuchung (12.06.2018 – 12:00), URL: http://www.echobasics.de/tte.html (Stand: 10.08.2018)	S.9
Abbild. 6	PSA – aortic valve mod. nach Derliz Mereles – echobasics – Echokardiographische Untersuchungen, Transthorakale Untersuchung (12.06.2018 – 12:00), URL: http://www.echobasics.de/tte.html (Stand: 10.08.2018)	S.9
Abbild. 7	Apical – 4CH mod. nach Derliz Mereles – echobasics – Echokardiographische Untersuchungen, Transthorakale Untersuchung (12.06.2018 – 12:00), URL: http://www.echobasics.de/tte.html (Stand: 10.08.2018)	S.9
Abbild. 8	Apical – 2CH mod. nach Derliz Mereles – echobasics – Echokardiographische Untersuchungen, Transthorakale Untersuchung (12.06.2018 – 12:00), URL: http://www.echobasics.de/tte.html (Stand: 10.08.2018)	S.9
Abbild. 9	Apical – 3CH mod. nach Derliz Mereles – echobasics – Echokardiographische Untersuchungen, Transthorakale Untersuchung (12.06.2018 – 12:00), URL: http://www.echobasics.de/tte.html (Stand: 10.08.2018)	S.10
Abbild. 10	Apical – 5CH mod. nach Derliz Mereles – echobasics – Echokardiographische Untersuchungen, Transthorakale Untersuchung (12.06.2018 – 12:00), URL: http://www.echobasics.de/tte.html (Stand: 10.08.2018)	S.10
Abbild. 11	Subcostal – VCI mod. nach Derliz Mereles – echobasics – Echokardiographische Untersuchungen, Transthorakale Untersuchung (12.06.2018 – 12:00), URL: http://www.echobasics.de/tte.html (Stand: 10.08.2018)	S.10
Abbild. 12	Subcostal – liver mod. nach Derliz Mereles – echobasics – Echokardiographische Untersuchungen, Transthorakale Untersuchung (12.06.2018 – 12:00), URL: http://www.echobasics.de/tte.html (Stand: 10.08.2018)	S.10
Abbild. 13	Suprasternal mod. nach Derliz Mereles – echobasics – Echokardiographische Untersuchungen, Transthorakale Untersuchung (12.06.2018 – 12:00), URL: http://www.echobasics.de/tte.html (Stand: 10.08.2018)	S.10

Abbild. 14	Lungensultraschall nach <i>RoC-HF-Case Report Form (CRF) – Version 3.2 – 11.10.2016 – S.24</i>	S.10
Abbild. 15	Studienpopulation – Analyse und statistische Auswertung	S.22
Abbild. 16	Korrelation zwischen PTH und NT-proBNP	S.23
Abbild. 17	Korrelation zwischen LVEF und e'_{mean}	S.23
Abbild. 18	Korrelation zwischen PTH und LVEF	S.24
Abbild. 19	Korrelation zwischen PTH und TAPSE	S.24
Abbild. 20	Korrelation zwischen PTH und e'_{mean}	S.24
Abbild. 21	Überblick über die Mechanismen und kardiovaskulären Auswirkungen, die sich aus der Interaktion von Aldosteron und Parathormon ergeben nach <i>Tomaschitz Andreas – Aldosterone and parathyroid hormone Interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease – Elsevier Metabolism (2014), S. 20 – 31</i>	S.28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Comparison of ACCF/AHA Stages and NYHA Functional Classification mod. nach <i>2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure – Yancy et al. - Journal of the American College of Cardiology (2013) – p. 155, Table 4</i>	S.2
Tabelle 2	Medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mod. nach <i>Ponikowski et. al. – 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – European Heart Journal (2016) 37, p. 2150, Table 7.2 and 7.3</i>	S.8
Tabelle 3	Echokardiographische Schnittebenen mod. nach <i>echobasics – Echokardiographische Untersuchungen, Transthorakale Untersuchung (12.06.2018 – 12:00), URL: http://www.echobasics.de/tte.html (Stand: 10.08.2018) und RoC-HF-Case Report Form (CRF) – Version 3.2 – 11.10.2016 – S.24 und Glöckner et.al – Lungenultraschall, Neue Kernkompetenz in der Notfall- und Akutmedizin – Notfall Rettungsmedizin Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2015) Nr. 6 – DOI 10.1007/s10049-015-0032-x, S. 455 – 464</i>	S.9-10
Tabelle 4	Ein- und Ausschlusskriterien der RoC-HF-Studie mod. nach <i>RoC-HF-Case Report Form (CRF) – Version 3.2 – 11.10.2016 – S.3</i>	S.14
Tabelle 5	Demographie der Studienpopulation – Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung in Einheit/Prozent	S.22
Tabelle 6	Korrelationsanalyse PTH – Korrelation zwischen PTH und NT-proBNP, e' _{mean} , TAPSE, LVEF	S.23
Tabelle 7	Korrelations- und Regressionsanalyse NT-proBNP – Confounder – Korrektur nach Alter, Geschlecht, BMI, PTH, 25(OH)-Vitamin D, Calcium, eGFR	S.25

1 Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Grundlagen

1.1.1.1 Definition

Die Herzinsuffizienz (HI, heart failure – HF) ist eine Erkrankung, die sich durch typische klinische Symptome, wie Atemnot, Beinödeme und leichte Ermüdbarkeit bei den PatientInnen bemerkbar macht und mit oder ohne bereits vor-/frühzeitige strukturelle und funktionelle Veränderungen des Myokards einhergeht. Diese Symptomatik kann erst bei körperlicher Belastung oder bereits in Ruhe auftreten. Pathologische Veränderungen am Myokard können sich als verminderte Auswurfleistung und/oder Relaxationsfähigkeit (systolische und/oder diastolische Ventrikeldysfunktion) mit dementsprechender Symptomatik bemerkbar machen. Sie ist auch eine Erkrankung, die in den nächsten Jahrzehnten einen immer höheren Stellenwert in der ärztlichen Versorgung chronisch kranker PatientInnen einnehmen wird. Aufgrund der verbesserten medizinischen Möglichkeiten, beispielsweise durch die stationäre Intensivbehandlung, die invasiven Therapieansätze und Unterstützungssysteme erreichen PatientInnen, auch mit einer ausgeprägten Herzinsuffizienz ein immer höheres Lebensalter und sind so von einer längeren adäquaten multiprofessionellen medizinischen Versorgung abhängig. [1] [2]

Klassifikation der Herzinsuffizienz

- Klassifikation anhand der Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF):
 - HI mit reduzierter LV-Auswurfleistung <40%
Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF)
 - HI mit mittlerer LV-Auswurfleistung 40-49%
Heart Failure with mid-range Ejection Fraction (HFmrEF)
 - HI mit erhaltener LV-Auswurfleistung >50%
Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF)
- Klassifikation anhand des zeitlichen Krankheitsverlaufs:
 - akut – de-novo
 - subakut
 - chronisch
 - stabil – dekompensiert
- Klassifikation anhand der Symptomatik: (NYHA-Klassifikation)
 - I – asymptomatisch – keine körperliche Beeinträchtigung
 - II – leichte Symptomatik bei schwerer körperlicher Belastung
 - III – merkbare Leistungseinschränkung bei mäßiger Beanspruchung
 - IV – Symptome bereits in Ruhe oder bei leichter körperlicher Tätigkeit

- Terminologie anhand der Myokardmorphologie: (ACCF/AHA-Klassifikation)
 - A – fehlende strukturelle Veränderungen und ohne Symptomatik, allerdings mit hohem HI-Risiko
 - B – vorhandene strukturelle Veränderungen ohne Symptomatik
 - C – vorhandene strukturelle Veränderungen mit akuten oder zurückliegenden Symptomen
 - D – therapierefraktäre HI, welche spezielles Handeln notwendig macht

Tabelle 1: Comparison of ACCF/AHA Stages of HF and NYHA Functional Classification [2]

ACCF/AHA Stages of HF		NYHA Functional Classification	
A	At high risk for HF but without structural heart disease or symptoms of HF	–	
B	Structural heart disease but without signs or symptoms of HF	I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause symptoms of HF.
C	Structural heart disease with prior or current symptoms of HF	I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause symptoms of HF.
		II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in symptoms of HF.
		III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity causes symptoms of HF.
		IV	Unable to carry on any physical activity without symptoms of HF, or symptoms of HF at rest.
D	Refractory HF requiring specialized interventions	VI	Unable to carry on any physical activity without symptoms of HF, or symptoms of HF at rest.

ACCF – American College of Cardiology Foundation; AHA – American Heart Association; HF – heart failure; NYHA – New York Heart Association

1.1.1.2 Epidemiologie

Grundsätzlich liegt die Prävalenz der Herzinsuffizienz in Industrienationen zwischen 1-2% und steigt mit zunehmendem Alter in der Altersgruppe der über 70 Jährigen auf über 10% an. Auch mit der Inzidenz verhält es sich ähnlich. Es gibt sowohl in der Prävalenz als auch Inzidenz geschlechterspezifische Unterschiede. Besonders der vorherrschende Typus variiert sehr stark: Frauen sehen sich im Alter häufiger mit HFpEF konfrontiert. Im Gegensatz dazu werden Männer eher an HFrEF erkranken. Die Ätiologie der HI ist mannigfaltig und verschiedene Pathologien werden zu einer unterschiedlichen Ausprägung der Erkrankung führen, auch im Verbund. [1]

1.1.1.3 Ätiologie, Einteilung und Pathophysiologie

Es gibt viele pathologische Faktoren, die für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz ursächlich sind oder diese begünstigen können. Zu den, das Myokard beeinträchtigenden Ätiologien, werden die ischämische Herzkrankheit (ischemic heart disease, IHD), exogene kardiotoxische Noxen (legale und illegale Drogen, Schwermetalle, Medikamente und Strahlung), immunmodulierte und entzündliche Vorgänge (erreger- oder autoimmunbedingt), metabolische Ursachen (hormonelle und ernährungsvermittelte), infiltrierende (maligne oder nicht-maligne) und genetisch medierte Veränderungen (Hypertrophe Cardiomyopathie – HCM, Dilatative Cardiomyopathie – DCM, Non-compaction-Cardiomyopathie – NCCM, Arrhythmogene rechtsventrikuläre Cardiomyopathie – ARVC) gezählt. Nach den ESC Guidelines 2016 erfolgt die weitere Einteilung anhand der, den Füllungszustand-beeinflussenden Größen. Eine Hypertension, Klappen- oder Myokardveränderung (kongenital oder erworben), Pathologien des Endomyo- oder Perikards und Zustände, die ein erhöhtes Herzminutenvolumen (Anämie, Sepsis etc.) oder eine Volumenüberladung (NINS oder iatrogen) können eine CHI zur Folge haben. Arrhythmie-bedingte Ursachen umfassen eine Tachy- oder Bradycardie-induzierte CMP. Oftmals schwierig bis teils unmöglich, ist die definitive Trennung von kongenitalen oder erworbenen Kardiomyopathien. Es kann sich auch einer primär genetisch bedingten CMP eine sekundär erworbene Ätiologie auflagern und zu einer akuten Dekompensation bis hin zum plötzlichen Herztod (sudden cardiac death – SCD) führen. [1] Beispielsweise kann eine NCCM oder ARVC durch körperliche Betätigung und daraus resultierenden Herzrhythmusstörungen (HRST), wie Ventrikuläre Tachykardien (VT) oder Ventrikuläres Flimmern (VF) im geschädigten Myokard, zu einem SCD führen. Die genetische Komponente ist gerade bei juvenilen CMP-PatientInnen nicht außer Acht zu lassen und eine dementsprechende Abklärung, auch von Verwandten ersten Grades soll erfolgen. [3]

Die Einteilung der Herzinsuffizienz kann angesichts der Pathophysiologie erfolgen. Diese pathophysiologischen Veränderungen enden für die PatientInnen oftmals in einem sich selbst unterhaltenden Teufelskreis. Zugrundeliegend sind dieser eine verminderte Auswurfleistung des Herzens und/oder ein erhöhter venöser Druck.

Dies wird in Herold Innere Medizin [4] wie folgt nach der Pumpleistung eingeteilt:

- Systolische Ventrikelfunktionsstörung: **HFrEF**
verminderte Inotropie führt zu prozentuell verminderter EF und vermindertem Schlagvolumen (SV) – Vorwärtsversagen (forward failure)
- Diastolische Ventrikelfunktionsstörung: **HFpEF** oder **HFmrEF**
verminderte Dehnbarkeit = Relaxation (Lusitropie) führt zu einer prozentuell normalen EF, aber absolut vermindertem SV – Rückwärtsversagen (backward failure)
- Kombinierte Ventrikelfunktionsstörung

Eine Einteilung lässt sich auch nach dem zeitlichen Verlauf treffen – akut, subakut-chronisch oder chronisch-stabil (kompensiert) oder instabil (dekompensiert). [1, p. 2157] Eine weitere Einteilungsmöglichkeit ergibt sich aus der Lokalisation, vorrangig linker Ventrikel oder rechter Ventrikel oder Beteiligung beider Ventrikel im selben Maße, im Rahmen einer Globalinsuffizienz. [4] Vorgänge, die anfangs autoregulatorisch die myokardiale Funktionsausschöpfung verbessern sollen, führen letztendlich zu systemischen Veränderungen und Remodelling-Vorgängen am Myokard, die sekundär einen negativen Impact haben. Diese pathophysiologischen Veränderungen sind am Beginn im endokrinen und renalen, als auch cardiozirkulatorischen System noch rein morphologischer und asymptomatischer Natur. Diese Umwandlungsvorgänge führen im Verlauf zu einem schlechten Outcome, besonders je später sie erkannt und behandelt werden. [1] Pathophysiologisch unterscheidet man drei grobe Unterteilungen der vorherrschenden **Kompensationsmechanismen** der chronischen HI: [5] [6]

- **Neurohumorale Mechanismen**
 - Regulatoren – Vasokonstriktion, Natriumretention, Inotropie, Proliferation
 - Sympathikus, RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System), Arginin-Vasopressin und Endothelin
 - Gegenregulatoren – Vasodilatoren, Natriuretisch-wirksame Stoffe, negativ-Inotropika, Antiproliferantien
 - Atrial Natriuretic Peptide (ANP), B-type Natriuretic Peptide (BNP), C-type Natriuretic Peptide (CNP), Stickstoffmonoxid (NO), Bradykinin, Prostaglandin (PG – Vasodilatation), Dopaminerges System, Adrenomedullin, Parasympathikus
- **Entzündungsreaktionen**
 - Zytokine, Oxidativer Stress
- **Hypertrophie und Ventrikuläres Remodelling**
 - Myozytenfunktion und –morphologie, interstitielle Veränderung, Ventrikelmorphologie

1.1.1.4 Klinik und Diagnostik

Die Klinik der Herzinsuffizienz orientiert sich stark an der Pathophysiologie. Je nach versagendem Ventrikel zeichnet sich ein typisches Bild einer linksventrikulär- oder rechtsventrikulär-betonten Herzinsuffizienz bzw. Globalinsuffizienz ab. Es lässt sich eine Unterscheidung nach Symptomen und Zeichen der HI treffen. Typische Symptome sind laut den aktuellen HI Leitlinien Atemnot bei Belastung oder Orthopnoe, Knöchel- bzw. Beinödeme, akut einsetzende nächtliche Dyspnoe, Leistungsschwäche, Schwäche im Allgemeinen, Müdigkeit und die Notwendigkeit, längere Erholungsphasen nach körperlicher Betätigung einzulegen. Zu den typischen HI-Zeichen zählen ein erhöhter Jugularvenendruck mit Stauung, hepatojugulärer Reflux, Dritter Herzton (Galopp-Rhythmus) und eine Lateralisierung des Herzspitzenstoßes. Es gibt noch weitere weniger aussagekräftige klinische Manifestationen. [1]

Den aktuellen ESC Heart Failure Guidelines entsprechend gibt es verschiedene Routinediagnostika, die eingesetzt und nach suspizierter Ätiologie um diverse Verfahren erweitert werden sollen. Typischerweise werden initial eine ausführliche Anamnese, klinische Untersuchung und Laborkontrollen, speziell der Natriuretischen Peptide durchgeführt, welche bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz signifikant erhöht sind bzw. bei normaler Höhe eine Herzinsuffizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen. Erst bei positivem Laborbefund wird eine echokardiografische Kontrolle empfohlen.

1.1.1.5 Optimal Medical Treatment – OMT

Übersichtliche Behandlungskonzepte wurden für die verschiedenen Ausprägungsarten der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz in den ESC Guidelines 2016 [1, p. 2149] vorgestellt, sowohl medikamentös als auch im Hinblick auf Device-Therapien (ICD, CRT, VAD etc.).

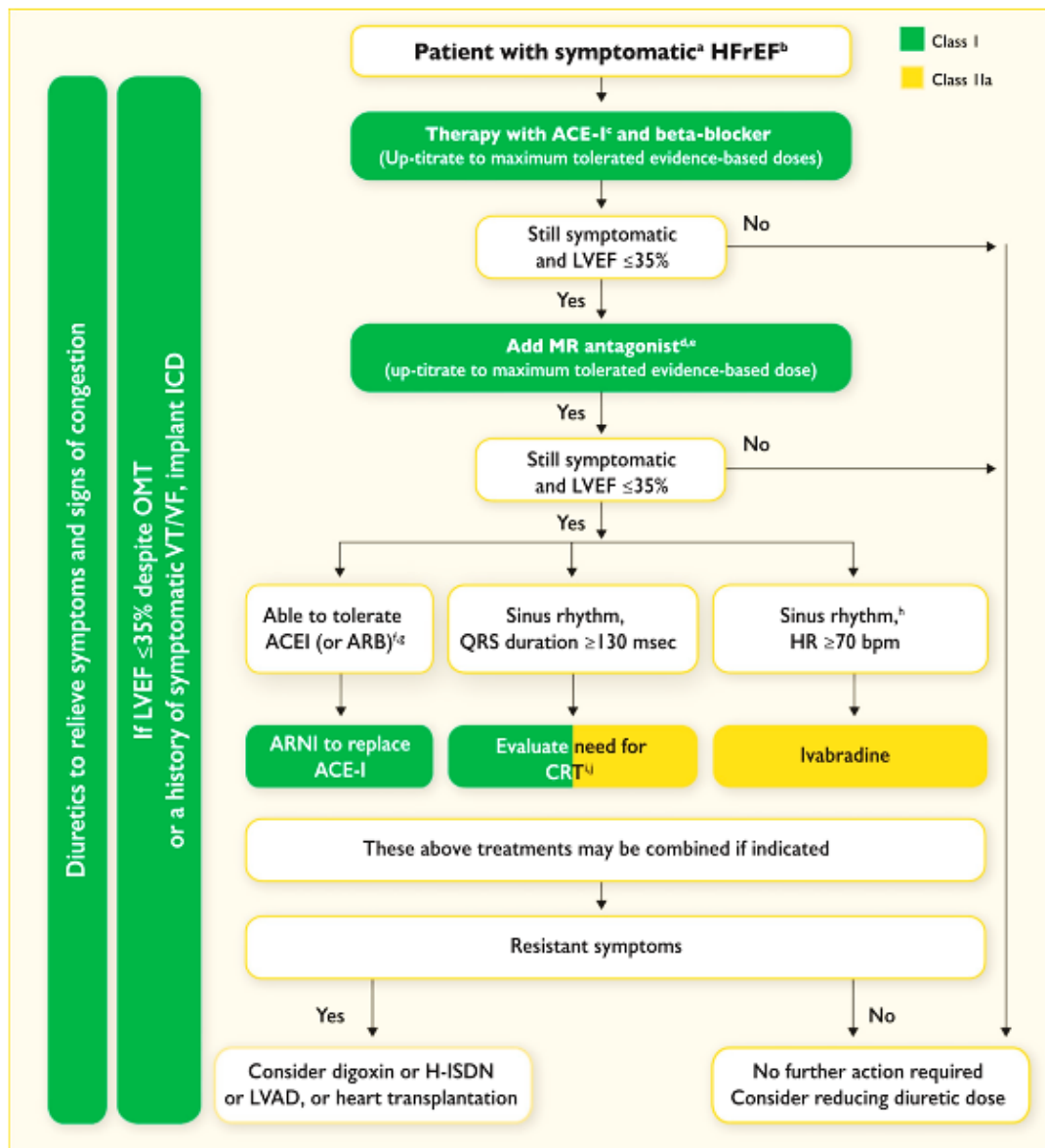


Abbildung 1: Therapeutic algorithm for a patient with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction (Therapeutischer Algorithmus für PatientInnen mit symptomatischer HFrEF)

nach Ponikowski et. al. – 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – European Heart Journal (2016) 37, p. 2149, Fig. 7.1 [1]

Grün – Klasse I Empfehlung, Gelb – Klasse IIa Empfehlung

ACEI – Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB – Angiotensin receptor blocker; ARNI – Angiotensin receptor neprilysin inhibitor; CRT – Cardiac resynchronization therapy; H-ISDN – Hydralazine and isosorbide dinitrate; ICD – Implantable cardioverter defibrillator; LBBB – Left bundle branch block; LVAD – Left ventricular assist device; MR – Mineralocorticoid receptor; NT-proBNP – N-terminal pro-B type natriuretic peptide; VF – Ventricular fibrillation; VT – Ventricular tachycardia.

a Symptomatic = NYHA Class II-IV. b HFrEF = LVEF <40%. c If ACEI not tolerated/contraindicated, use ARB

d If MR antagonist not tolerated/contraindicated, use ARB. e With a hospital admission for HF within the last 6 months or with elevated natriuretic peptides (BNP >250 pg/ml or NTproBNP ♂ >500 pg/ml and ♀750 pg/ml).

f With an elevated plasma natriuretic peptide level (BNP ≥ 150 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, or if HF hospitalization within recent 12 months, plasma BNP ≥ 100 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 400 pg/mL).

g In doses equivalent to enalapril 10 mg b.i.d. h With a hospital admission for HF within the previous year.

i CRT is recommended if QRS ≥ 130 msec and LBBB (in sinus rhythm). j CRT should/may be considered if

QRS ≥ 130 msec with non-LBBB (in a sinus rhythm) or for patients in AF provided a strategy to ensure biventricular capture in place (individualized decision).

Die Basistherapie greift einerseits am RAAS-System und andererseits direkt an adrenergen Beta-1-Rezeptoren an. Sie besteht aus einem Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor (ACEI) und einem Betablocker, gegebenenfalls kombiniert mit einem Diuretikum zur Symptomkontrolle. Ergänzend lässt sich ein Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonist (MRA, Aldosteronantagonist) verordnen. Falls eine Gegenanzeige für MRA besteht, ist ein Angiotensin-II-Typ I-Rezeptor-Blocker (ARB) angebracht. Alternativ bei Intoleranz sowohl gegenüber ACEI und ARB besteht die Möglichkeit einer Verschreibung eines Kombinationspräparates mit Hydralazin und Isosorbiddinitrat, wobei in diesem Fall die Datenlage sehr dünn ist und die Wirksamkeit nur anhand einer ethnischen Zugehörigkeit untersucht wurde. Bei weiterhin bestehender Symptomatik und einer LVEF <35% nach maximal möglicher Ausschöpfung der Basistherapiemaßnahmen, ist der Ersatz eines Medikaments durch eine alternative Stoffgruppe oder die Ergänzung durch eine der folgenden Therapieoptionen zu erwägen: Der ACEI und/oder ARB kann durch einen Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI) ersetzt werden. Eine additive CRT-Implantation ist bei LVEF <35%, bestehendem Sinusrhythmus (SR) und QRS-Breite >130ms mit Linksschenkelblock (LSB) eine definitive und bei Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA, atrial fibrillation, AF) oder QRS-Breite >130ms ohne LSB eine relative und individuelle Therapieentscheidung. Durch die Synchronisation ist eine Steigerung des SV um bis zu 20% möglich. Außerdem besteht die Möglichkeit bei vorherrschendem SR mit einer HF ≥ 70 /min, bestehender Betablocker-Therapie und einer stattgehabten Hospitalisierung im letzten Jahr aufgrund einer HI-Manifestation, additiv einen I_f -Kanal-Inhibitor („funny“ (*engl.: seltsam*) Ionenkanäle) zu verabreichen. Weiters untersucht wurden Herzglykoside und N-3-mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Für diese wird bei bestehender Indikation, ausreichender Dosierung und Supervision eine zaghafte Therapieempfehlung ausgesprochen. Andere Medikamente haben keinen zusätzlichen Benefit oder sogar potentiellen Schaden für die entsprechenden PatientInnen gezeigt (z.B. Statine, Orale Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer, Renin-Inhibitoren, Non-Dihydropyridin Calcium-Kanal-Blocker). Ergänzend kann bei entsprechender Indikation an einen ICD-Schrittmacher gedacht werden. [1]

Tabelle 2: Medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz – ESC 2016 [1]

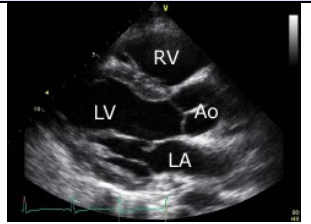
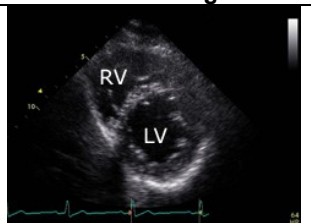
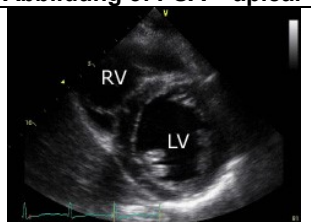
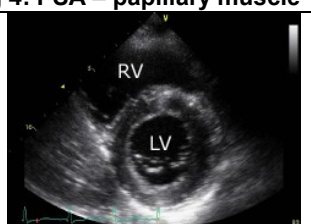
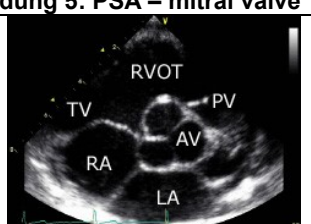
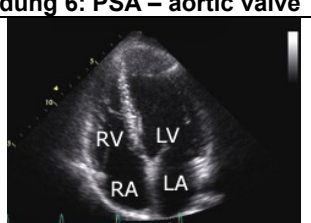

ACE-Inhibitor	Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril
Betablocker	Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol
MR-Antagonist	Eplerenon, Spironolacton, Kaliumcanrenoat (intravenös)
AR-Blocker	Candesartan, Valsartan, Losartan, Olmesartan
ARNI	Valsartan/Sacubitril (Kombinationspräparat)
If-Kanal-Inhibitor	Ivabradin
Diuretika	
Schleifendiuretika	Furosemid, Torasemid, Bumetanid
Thiazid (ähnliche)-Diuretika	Hydrochlorthiazid, Bendroflumethiazid, Metolazon, Indapamid, Chlortalidon
Kalium sparende Diuretika	Aldosteron-Antagonisten (Spironolacton, Eplerenon), Amilorid, Triamteren

ACE – angiotensin converting enzyme; MR – Mineralcorticoid Rezeptor; AR – Angiotensin Rezeptor; ARNI – Angiotensin Rezeptor Nephrylsin Inhibitor; If – Ionenkanal “funny”

1.1.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist in den letzten Jahrzehnten zu einem der wegweisendsten diagnostischen Mittel in der Kardiologie geworden. Die Sonographie ermöglicht eine schnelle und zielgerichtete Erhebung von Parametern, die teilweise unerlässlich für die Diagnosestellung ist. Sie trägt viel zur Bestimmung der zugrundeliegenden Ätiologie der vorherrschenden kardiozirkulatorischen, respiratorischen oder anderweitigen Symptomatik bei. Die Echokardiographie gilt als der Goldstandard in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der HI und zeigt strahlungsarm und unmittelbar am Patientenbett therapieentscheidende Veränderungen auf. Allerdings sind die erhobenen Parameter sehr vom jeweiligen Untersucher und von der verwendeten Hard- bzw. Software abhängig. Zu unterteilen sind strukturelle und funktionelle Parameter, welche die vorherrschenden systolischen und diastolischen Verhältnisse aufzeigen, untergliedert in links- und rechtsatrial bzw. links- und rechtsventrikulär, ergänzt durch Lungenultraschall, Messung des Durchmessers der Aorta oder der Vena Cava Inferior (VCI), in In- und Expiration. Durch verschiedene Standardschnitte in der Transthorakalen Echokardiographie (TTE) können oftmals genaue oder zumindest orientierende Befunde erhoben werden. Die Standardschnittebenen umfassen die parasternale lange und kurze Achse (parasternal long axis – PLA, parasternal short axis – PSA), den apikalen 2-, 3-, 4- bzw. 5-Kammerblick (2CH-, 3CH-, 4CH, 5CH-view), den subxiphoidalen und suprasternalen Schnitt. Weitere Referenzparameter für die systolische und diastolische Funktion können durch Gewebedoppler (Tissue Doppler Imaging, TDI) erhoben werden. Bei Bedarf können diese Befunde durch eine Transösophageale Echokardiographie (TEE), eine Myokardszintigraphie, ein Thoraxröntgen, oder ähnliche apparative Verfahren erweitert werden. [1] [4] [7]

Tabelle 3: Echokardiographische Schnittebenen

<p>PLA (parasternal long axis)</p>	<p>Longitudinal-section (LS): right ventricle (RV), left ventricle (LV), aortic root (Ao), left atrium (LA)</p>	 <p>Abbildung 2: PLA</p>
<p>PSA – apical (parasternal short axis)</p>	<p>Cross-section (CS): RV, LV</p>	 <p>Abbildung 3: PSA – apical</p>
<p>PSA – papillary muscle</p>	<p>CS: RV, LV</p>	 <p>Abbildung 4: PSA – papillary muscle</p>
<p>PSA – mitral valve</p>	<p>CS: RV, LV</p>	 <p>Abbildung 5: PSA – mitral valve</p>
<p>PSA – aortic valve</p>	<p>CS: right ventricular outflow tract (RVOT), tricuspid valve (TV), pulmonary valve (PV), aortic valve (AV), right atrium (RA), LA</p>	 <p>Abbildung 6: PSA – aortic valve</p>
<p>Apical – 4CH</p>	<p>LS: RV, LV, RA, LA</p>	 <p>Abbildung 7: Apical – 4CH</p>
<p>Apical – 2CH</p>	<p>LS: LV, LA</p>	 <p>Abbildung 8: Apical – 2CH</p>

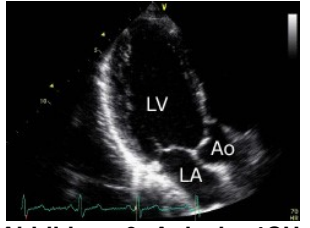
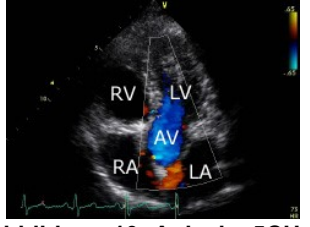


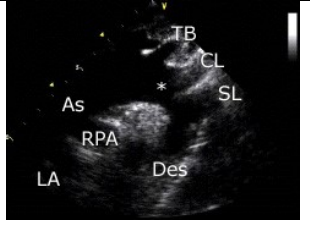
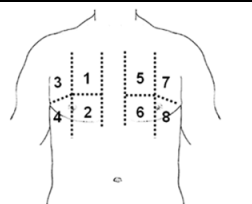
<p>Apical – 3CH</p>	<p>LS: LV, LA, Ao</p>	
<p>Apical – 5CH</p>	<p>LS: RV, LV, AV, RA, LA</p>	
<p>Subcostal Subxiphoidal</p>	<p>LS 1: vena cava inferior (VCI), RA LS 2: liver (L), RA, RV, LA, LV</p>	 
<p>Suprasternal</p>	<p>Ascending aorta (As), aortic arch (*), truncus brachiocephalic (TB), carotid artery left (CL), subclavian artery left (SL), right pulmonary artery (RPA), LA, descending aorta (Des)</p>	
<p>Lungensultraschall 8-Zonen</p>	<p>B-Linien-Detektion, Pleuraergüsse, Pleuragleiten (Seashore-Sign), Lungenpunkt, Konsolidierungen</p>	

Abbildung 9: Apical – 4CH

Abbildung 10: Apical – 5CH

Abbildung 11: Subcostal – VCI

Abbildung 12: Subcostal – liver

Abbildung 13: Suprasternal

Abbildung 14: Lungensultraschall

Mit freundlicher Genehmigung durch Dr. Dertiz Mereles [7]

PLA – parasternal long axis; PSA – parasternal short axis; LS – longitudinal-section; CS – cross-section; 2/3/4/5CH – 2/3/4/5 chamber view; RV – right ventricle; LV – left ventricle; LA – left atrium; RA – right atrium; Ao – aortic root; RVOT – right ventricular outflow tract; TV – tricuspid valve; PV – pulmonary valve; AV – aortic valve; L – liver; As – ascending aorta; * – aortic arch; TB – truncus brachiocephalic; CL – carotid artery left; SL – subclavian artery left; RPA – right pulmonary artery; Des – descending aorta

1.1.3 N-Terminales-pro Brain Natriuretic Peptide – NT-proBNP

BNP (brain natriuretic peptide, B-Typ Natriuretisches Peptid) und NT-proBNP (N-terminales-pro brain natriuretic peptide) gelten als valide Parameter zur initialen Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden HI. [1]

Besonders zum Ausschluss oder zur Implementation einer chronischen HI in die potentiellen Differentialdiagnosen gelten BNP und NT-proBNP als sehr zuverlässige Parameter und nehmen durch ihre hohe Sensitivität als Negativprädiktoren einen hohen Stellenwert ein. [8]

Pro-BNP, der Vorläufer von BNP, wird innerhalb einer Stunde nach zunehmender myokardialer Wandspannung durch Volumen- bzw. Drucküberlastung und nach neurohumoraler Stimulation synthetisiert und aus den ventrikulären Myozyten endokrin sezerniert. Es wird dadurch eine Diurese, Vasodilatation und Größenzunahme der Myozyten und Gefäßendothelzellen induziert. Das Hormon wirkt auch inhibierend auf das RAAS, um einer weiteren Volumenretention entgegenzuwirken. Die vorrangige Wirkungsweise ist somit eine Reduktion des myokardialen Dehnungsstress. [9]

In weiterer Folge wird von Pro-BNP NT-proBNP am N-terminalen Molekülende abgespalten und die beiden resultierenden Moleküle – BNP und NT-proBNP – zirkulieren im Blut bis zur Bindung an NP-Rezeptoren, vorrangig CNP-Rezeptoren.

Der weitere Abbau der Peptide erfolgt primär durch Proteolyse von Endopeptidasen. Dies gilt primär für BNP, da die Elimination von NT-proBNP vorwiegend durch renale Exkretion erfolgt. NT-proBNP ist dementsprechend sehr von der renalen Clearance abhängig. Eine verminderte GFR (Glomeruläre Filtrationsrate) geht mit einem Anstieg beider Parameter (BNP und NT-proBNP) einher, entspricht also einer negativen Korrelation, allerdings betrifft dies im höheren Maße NT-proBNP. Die physiologische Halbwertszeit der Peptide im Blut entspricht für BNP 20min und NT-proBNP 120min, was dessen 6-fach höhere Konzentration im Blut erklärt. [10] [11]

Cut-off-Werte im chronischen Untersuchungssetting für BNP <35pg/ml und NT-proBNP <125pg/ml bzw. im Akutsetting <100pg/ml für BNP und <300pg/ml für NT-proBNP machen eine myokardiale Insuffizienz sehr unwahrscheinlich. Umgekehrt sind BNP-Werte >500pg/ml bzw. NT-proBNP >450pg/ml diagnostisch richtungsweisend für eine HI, allerdings zur Diagnosestellung alleine nicht ausreichend.

Grundsätzlich sind bei HI-Patienten und –Patientinnen mit HF_rEF höhere Laborwerte zu verzeichnen, als bei HF_pEF und HF_mrEF. Auch bei Vorhofflimmern bzw. im älteren Patientengut sind vermutlich die Rule-In- und Rule-Out-Cut-off-Werte höher anzusetzen. Umgekehrt verhält es sich mit adipösen PatientInnen. [1] NT-pro- und BNP-Level können auch zur Verlaufsbeurteilung bzw. zur Prognosestellung herangezogen werden, da bspw. niedrigere NP-Level mit einem besseren Outcome einhergehen bzw. höhere Level direkt mit den NYHA-Klassen korrelieren und damit mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind. Durch die verminderte Wandspannung der Ventrikel bzw. verminderte myokardiale Stressantwort, ist sowohl durch AT1- als auch Beta-Blocker eine Abnahme dieser Laborwerte zu detektieren. [12]

1.1.4 Parathormon – PTH

Die zentrale Aufgabe des Parathormons (Parathyroidhormon, Parathyrin, PTH) ist es, die Calcium(Ca^{2+})–Phosphat(PO^{4-})–Homöostase aufrecht und die extrazelluläre Ca^{2+} -und PO^{4-} -Konzentration in sehr engen Grenzen stabil zu halten. Das Hormon nimmt damit eine zentrale Stellung im Knochenmetabolismus ein. [13]

PTH wird als Präproparathormon in der Nebenschilddrüse produziert und durch diverse proteolytische Modifikationen von einem aus 115 Aminosäuren (AS) bestehenden- zu einem 90 AS zählenden Proparathormon umgewandelt. Im Weiteren wird es zum 84 AS umfassenden, aktiven Polypeptid, dem intakten PTH, enzymatisch gespalten. Der endgültige Abbau erfolgt vorwiegend renal, hepatisch und auch im Knochengewebe. [14]

Die Inaktivierung des Calcium-sensing receptors (CaSR) an Zellen der Nebenschilddrüse durch eine Hypokalziämie oder diverse andere Stimuli führen zu einer Steigerung der PTH-Ausschüttung. Eine Hyperkalziämie bewirkt umgekehrt ein negatives Feedback. Der CaSR-Rezeptor an sich bedingt eine vermehrte Rückresorption von Ca^{2+} durch die Niere aus dem Ultrafiltrat. [15]

Eine weitere Aufgabe des CaSR-Rezeptors ist die Differenzierung, Proliferation, als auch Mineralisierung des Knochengewebes durch Expression des Rezeptors an Osteoblasten und Osteoklasten. [16] [17]

PTH an sich führt zu einer unmittelbaren Ca^{2+} -Mobilisierung durch Knochenumbau und renalen Rückresorption, aber auch Langzeiteffekte kommen durch Freisetzung von PTH zu tragen. Die PTH-Stimulation führt zu einer Konversion der Vorstufe Calcidiol (25-hydroxyvitamin [D3]) durch Hydroxylierung zur hormonell aktiveren Stufe Calcitriol (1,25-Hydroxy-Vitamin D3) und somit wiederum zu mehr intestinaler Resorption von Calcium. Es kommt daraufhin zu einem negativen PTH-Feedback-Mechanismus durch Anstieg von Calcitriol, wodurch sich der Feedback-Kreislauf schließt. Durch Bindung von PTH an den PTH1R-Rezeptoren an Osteoklasten kommt es zu dessen Aktivierung und insofern zur Stimulation des Knochenstoffwechsels, initial zur Osteoklasten-Aktivierung. Ein weiterer Stimulus der Ca^{2+} -Homöostase ist der Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23). [18]

2 Material und Methoden

2.1 Erhebung klinischer Patientendaten

Der Einschluss des PatientInnenkollektivs der prospektiven Single-Center-Querschnitts-Studie RoC-HF (Role of Comorbidities in Heart Failure, NCT02922478) erfolgte nach der Freigabe durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz und wurde standardisiert nach dem zugrundeliegenden Studienprotokoll durchgeführt. Potentielle ProbandInnen wurden aus dem Pool der zu regulären Routineuntersuchungen erscheinenden PatientInnen der Klinischen Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Universität Graz ausgewählt. Diese wurden vorab über die Studie und deren Ablauf in Kenntnis gesetzt und nach ihrer Bereitschaft zur Teilnahme befragt. Daraufhin wurden ein bzw. zwei Tage für die Untersuchungsgänge terminisiert.

2.1.1 Demographie

Es wurden in der Zeit von Beginn der RoC-HF-Studie im September 2016 bis zum Zeitpunkt **X** der Datenerhebung dieser Arbeit im Dezember 2017 99 ambulant geführte PatientInnen mit chronischer HI eingeschlossen, die den HFrEF-Kriterien der ESC HI Guidelines 2016 bzw. den Einschlusskriterien der RoC-HF-Studie entsprachen. Zu diesen Ein- und Ausschlusskriterien zählen:

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der RoC-HF-Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter \geq 18 Jahre	Ungeplanter Krankenhausaufenthalt \leq 1 Monat
NYHA Grad II-IV	Beendigung oder Beginn einer pharmakologischen oder geräteunterstützten HFrEF-Therapie \leq 1 Monat
Chronische Herzinsuffizienz mit LVEF $<$ 50%	Koronare oder peripher revaskularisierende, Klappen- oder sonstige größere operative Eingriffe \leq 3 Monat
Behandlung entsprechend aktuell-geltender ESC Herzinsuffizienz-Guidelines (s. Kapitel – 1.1.6 OMT)	ACS, Insult oder TIA \leq 3 Monat
Bereitschaft und/oder Fähigkeit, eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen	Jegliche akute Erkrankung
	Erkrankung mit Lebenserwartung $<$ 1 Jahr (ausgenommen HFrEF)
	Ausgeprägtes primäres Klappenvitium (zumindest mittel- bis hochgradig)
	Organtransplantat-Empfänger

RoC – Role of Comorbidities; HF – heart failure; NYHA – Ney York Heart Association; LVEF – left ventricular ejection fraction; ESC – European Society of Cardiology; OMT – optimal medical treatment; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction; ACS – acute coronary syndrome; TIA – transient ischemic attack

Es wurden entscheidende demographische Daten erhoben. Zu diesen zählten unter anderem das Geschlecht (männlich/weiblich), das Alter in Jahren, die aktuelle Körpergröße bzw. die vermeintliche Körpergröße im 25.Lebensjahr in Zentimeter, das aktuelle Körpergewicht bzw. das vermeintliche Körpergewicht im 25.Lebensjahr in Kilogramm, der daraus resultierende BMI, der Umfang der Taille, der Hüfte und des nicht-dominanten Oberarmes in Zentimetern und die ethnische Zugehörigkeit.

In diese vorliegende Arbeit sind das Geschlecht, das Alter und der BMI der Patienten/Patientinnen, als Referenzparameter für die körperliche Konstitution, eingeflossen. Die ethnische Zugehörigkeit wurde notiert, da jedoch bis dato eine homogene kaukasische Studienpopulation vorliegt, ergibt sich daraus keine weitere Konsequenz (Adaptation von Laborwertbestimmungen, z.B. GFR). Die Evaluation des Patienten/der Patientin beinhaltete eine umfassende körperliche Untersuchung, apparative Diagnostik und ausführliche Anamnese (relevante Vorerkrankungen, bekannte Allergien, Raucheranamnese in pack years [py] (*pack years* = (*Zigarettenpackungen/d*) \times *Raucherjahre*), bereits ausgeschöpfte diagnostische Mittel und entsprechende Resultate, medikamentöse Behandlungsstrategien und therapeutische Interventionen). Ein wichtiger Punkt ist die Guideline-konforme Herzinsuffizienz-Medikation, die durch den verantwortlichen, Studien-betreuenden Arzt überprüft und gewährleistet wurde (Relevanz für bspw. PTH-Level bei Schleifendiuretika-Einnahme).

2.1.2 Vitalparameter

Die Vitalparameter umfassen den Praxis-Blutdruck und die Herzfrequenz, welche nach 5 Minuten des Rastens in sitzender Position erhoben werden. Der Blutdruck wird im Untersuchungssetting an beiden Oberarmen erfasst, um auf der initial höheren Seite zur Validierung noch zwei Mal wiederholt gemessen zu werden. Zeitgleich wird die Herzfrequenz vermerkt. Aus diesen zusammengetragenen Werten werden jeweils der 2. und 3. Blutdruck-, wie auch der 2. und 3. Herzfrequenzwert auf der initial höheren Messseite zur weiteren Analyse herangezogen, um einen Durchschnittswert zu berechnen. Die Ausgangswerte werden nicht weiterbehandelt. Allerdings wurden die Vitalparameter in diese Arbeit nicht impliziert (s. [Kapitel 4 – Diskussion – Limitationen](#)).

2.1.3 Echokardiografie-Parameter

Im Rahmen der RoC-HF-Studie wurde eine sehr ausführliche und umfassende transthorakale echokardiographische Untersuchung der HI relevanten Parameter durchgeführt. Es wurde bereits vor Beginn der Studie bei Erstellung der Case Report Form akribisch darauf geachtet, dass durch eine Dezimierung der involvierten Echokardiographierenden auf zwei Personen eine Kontinuität im Untersuchungsablauf ermöglicht und eine untersucherbedingte Varianz der Echomesswerte verringert wird (s. [Kapitel 1.1.2 – Echokardiographie](#)). Gerade in Bezug auf die LVEF, die als der jetzige Goldstandard in der Evaluierung der systolischen Funktion des LV definiert wird, zeigen sich beträchtliche Alterationen, die auf Untersucher- und Methoden-Abhängigkeit zurückzuführen sind.

Die Ultraschalluntersuchung wurde mit einer Vivid 7 oder Vivid 9 (GE Healthcare, Chalfont St Giles, UK) mit einer GE M4S Kardiosektor Ultraschallsonde (3,5-10Hz) durchgeführt. Die Patienten und Patientinnen wurden für die Untersuchung mit EKG-Elektroden ausgestattet und in eine Linksseitenlage mit eleviertem linken Arm gebracht. Für diese Arbeit sind drei Parameter ausgewertet worden, LVEF, TAPSE und e'.

2.1.3.1 Left ventricular ejection fraction – LVEF

Die LVEF wurde im linken Ventrikel durch Volumen-Messung in 2D-Schnittbildern im apikalen 4- und 2-Kammerblick (biplane Simpson-Methode), falls nicht anlotbar alternativ im apikalen 4-Kammerblick (monoplane Simpson-Methode) in Prozent erfasst. Die LVEF wurde automatisiert nach der Formel:
$$\left[\frac{LVVED-LVVES}{LVVED} \right] \times 100 = EF(\%)$$
 berechnet. Hierzu wurde das LVV am Ende der Diastole und der Systole durch das zeitgleich aufgezeichnete EKG erfasst, um die maximal enddiastolische und minimal endsystolische Füllung zu tracken. Daraus ergibt sich die Differenz der Volumina im Ventrikel, das Schlagvolumen, das der Ventrikel im Herzzyklus auswirft. Ergänzend wurde eine 3D-LVEF-Messung mit einer GE 4V-D 3D-Echosonde durchgeführt.

Diese Arbeit berücksichtigt ausschließlich Werte, die durch die Simpson biplane Methode erhoben wurden.

2.1.3.2 Tricuspid annular plane systolic excursion – TAPSE

Die TAPSE wurde zur systolischen RV-Funktionsbeurteilung im M-Mode des apikalen 4-Kammerblicks gemessen.

Hierfür wurde der Cursor an den Ansatz des lateralen freien Randes der Trikuspidalklappe gelegt und justiert, um die maximale longitudinale Kontraktion des RV während der Systole anhand des zurückgelegten Weges des Trikuspidalannulus in Millimeter zu erfassen. Eine Exkursion von ≥ 17 mm wurde als physiologisch angesehen.

2.1.3.3 Frühdiastolische LV-Elongationsgeschwindigkeit – E'

Um die diastolische Funktion, also die Compliance und die Relaxationsfähigkeit des LV beurteilen zu können, wurden verschiedene Parameter als mögliche Referenzparameter diskutiert (s. [Kapitel 4 – Diskussion](#)). Daraus resultierend erwies sich die frühdiastolische Geschwindigkeit der Wand des LV (e'), die durch einen Pulsed Wave Gewebedoppler (PW Tissue Doppler Imaging, TDI) mit einer GE M4S Kardiosektor Ultraschallsonde (3,5-10Hz) im apikalen 4 Kammerblick bestimmt wurde, als sicherer diagnostischer Parameter. Es wurde der Mittelwert von e'_{medial} und e'_{lateral} , also je e' der septalen und lateralen Wand, zur weiteren Datenbearbeitung in Zentimeter pro Sekunde [cm/s] herangezogen. Dazu wurde der Cursor direkt auf den Ansatz der Mitralklappe gelegt. Es wurde für eine optimale bildliche Darstellung der longitudinalen Achsenauslenkung des Herzens gesorgt, um sowohl in der Diastole, als auch in der Systole aussagekräftige Bilder zu generieren. Es wurden 3 Herzzyklen aufgezeichnet. Werte < 7 cm/s für e'_{medial} und < 10 cm/s für e'_{lateral} sind als pathologisch definiert. [19]

2.1.4 Laborwerte

Die venöse Vollblutgewinnung erfolgte nach Eintreffen des Patienten/der Patientin, Unterzeichnung der Einverständniserklärungen, Evaluierung der über Nacht bestehenden Nüchternheit und der korrekten Einnahme der morgendlichen Eigenmedikation, da diese Cofaktoren die Laborparameter empfindlich beeinflussen können. Auf eine tageszeitlich-übereinstimmende Laborwertbestimmung in der Studienpopulation (RoC-HF-Studie: zw. 07:00-11:00) wurde geachtet. Dies schließt physiologische Konzentrationsschwankungen entsprechend des circadianen Rhythmus der Laborparameter, besonders der Hormon-Konzentrationen, weitgehend aus. Damit werden mögliche Alterationen vorweggenommen. Weiters wurde eine Harnabgabe erbeten und im Falle einer Frau im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Nach der Blutabnahme wurde ein EDTA-Probenröhrchen unverzüglich auf Eis gelegt und die Blut- bzw. Harn-Proben umgehend zur Bestimmung ins Klinische

Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik (KIMCL) bzw. zur Probenannahme des Labors der Klinischen Abteilung für Endokrinologie der Medizinischen Universität Graz gebracht, um möglichst adäquate Konzentrationen, besonders von schnell flüchtigen Substraten, wie bspw. von Hormonen, zu erhalten.

2.1.4.1 Parathormon – PTH

Die Blutabnahme zur Bestimmung der Parathormon-Konzentration erfolgte mit einem K3EDTA (Vacuette® Blutröhrchen, Greiner Bio-One International AG, Frickenhausen, Deutschland), das umgehend im Eisbad gekühlt wurde, um einem systematischen Fehler durch vorzeitige proteolytische Spaltung im Probenröhrchen entgegenzuwirken. Bei 2-8°C entspricht die PTH-Stabilität ca. einer Dauer von 3 Tagen. [20] Die Parathormon-Konzentration (intaktes PTH – 1-84-PTH) wurde daraufhin unverzüglich aus dem Plasma des gewonnenen venösen Blutes via Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) durch einen Elecsys 2010 (Elecsys Immunoassay Analysierer, Cobas, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) ermittelt. Durch das ECLIA konnte eine reine Bestimmung des intakten und im Körper aktiven PTH (1-84-PTH) erfolgen und das Risiko für Laborwertverfälschungen, durch 7-81 inaktives PTH, welches sich bspw. bei Niereninsuffizienz (NINS) im Körper anreichert, reduziert werden. Die Normwerte in Pikogramm pro Milliliter [pg/ml] belaufen sich auf 15-65 pg/ml. Das obere Messlimit lag bei 5000, das untere bei 1,20 pg/ml. Inter- und Intraassay-Messfehler bewegen sich zwischen 3,0% (261 pg/ml) bis 6,5% (26,7 pg/ml) und 1,5% (261 pg/ml) bis 2,7% (26,7 pg/ml).

2.1.4.2 N-Terminales-pro Brain Natriuretic Peptide – NT-proBNP

Die NT-proBNP-Gewinnung erfolgte aus dem Plasma der Vollblutabnahme durch Lithium-Heparin Proben (Vacuette® Blutröhrchen, Plasma, Lithium Heparin mit Separator (Gel), Greiner Bio-One International AG, Frickenhausen, Deutschland) und wurde via ECLIA durch einen Elecsys 2010 (Elecsys Immunoassay Analysierer, Cobas, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) bestimmt. Das untere Messlimit betrug 5 pg/ml. Abweichungen im Rahmen der Norm lagen untersuchungsbedingt zwischen 1,8% und 2,7% für hohe (≥ 4962 pg/ml) und niedrige (≤ 175 pg/ml) NT-proBNP-Konzentrationen. Normwerte wurden im chronischen HI-Untersuchungssetting mit < 125 pg/ml angenommen. (s. [Kapitel 1.1.3 – N-terminales-pro brain natriuretic peptide – NT-proBNP](#)) [1]

2.1.4.3 Glomeruläre Filtrationsrate – GFR

Die Glomeruläre Filtrationsrate wurde als Referenz für die Nierenfunktion des Patienten/der Patientin herangezogen. Die Kreatinin-Bestimmung erfolgte aus Lithium-Heparin Proben (Vacuette® Blutröhrchen, Plasma, Lithium Heparin mit Separator (Gel), Greiner Bio-One International AG, Frickenhausen, Deutschland) und wurde mit nachstehender CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)-Formel berechnet:

$$GFR [ml/min/1,73 m^2] = 141 * \min(SKr/k, 1)^\alpha * \max(SKr/k, 1)^{-1.209} * 0.993^{Age}$$

Bei Frauen wäre der resultierende Wert zusätzlich mit 1,018, bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe mit 1,159 multipliziert worden. Nachdem allerdings alle Personen kaukasischen Ursprungs waren (siehe [Kapitel 2.1.1 – Demographie](#)), fiel die Notwendigkeit dieser Adaptation weg. [21]

Legende:

- SKr = Serumkreatinin [mg/dL]
- Geschlechtsabhängiger Faktor $k = 0,7$ (Frau) bzw. $0,9$ (Mann)
- Geschlechtsabhängiger Faktor $\alpha = -0,329$ (Frau) bzw. $-0,411$ (Mann)
- $\min = \text{Minimum von } SKr/k \text{ oder } 1$
- $\max = \text{Maximum von } SKr/k \text{ oder } 1$
- Alter = Lebensalter [Jahre]

Nachdem diese Einflussgrößen, wie auch das Alter und die unterschiedlichen Kreatininbereiche in der Berechnung Berücksichtigung fanden, kann man von einer eGFR (estimated GFR – geschätzten glomerulären Filtrationsrate) sprechen. [4, p. 604] Als Normwerte wurden Werte zwischen 90-120 ml/min/1,73 m² KOF angenommen.

2.1.4.4 25(OH)-Vitamin D

Der 25(OH)-Vitamin D-Spiegel wurde mit Hilfe eines Serum-Probenröhrchens (Vacuette® Blutröhrchen, Serum, Serum mit Separator (Gel), Greiner Bio-One International AG, Frickenhausen, Deutschland) abgenommen, bei Raumtemperatur ins Labor gebracht und der Wert aus eben dieser Serum-Probe bestimmt. Die Vitamin D25-Haltbarkeit beträgt bei Raumtemperatur ca. 3 Tage. [20]

Der physiologische Referenzbereich wurde zwischen 30-60 ng/ml angesetzt.

2.1.4.5 Calcium

Der Calcium-Spiegel wurde aus Lithium-Heparin Proben (Vacuette® Blutröhrchen, Plasma, Lithium Heparin mit Separator (Gel), Greiner Bio-One International AG, Frickenhausen, Deutschland) bestimmt. Es wurde auf eine möglichst kurze Stauung der Vene geachtet, um eine präanalytische Laborwertverfälschungen zu minimieren. Der physiologische Referenzbereich wurde zwischen 2,20-2,65 mmol/l angenommen.

2.1.5 Statistische Analyse

Die Datenauswertung erfolgte mit SPSS Version 23 (IBM, International Business Machines Corporation). Parametrische Variablen wurden mittels Kolmogorow-Smirnov Test und visueller Inspektion auf Normalverteilung getestet und ggf. für kontinuierliche Rechenverfahren logarithmiert. Es erfolgte eine explorative Datenanalyse nach Pearson und ggf. eine multivariate lineare Regressions-Analyse, in der potentielle Confounder (Alter, Geschlecht, BMI, 25(OH)-Vitamin D, Calcium, eGFR) als Kovariaten inkludiert wurden, um eine direkte Korrelation (Signifikanzniveau $p < 0,05$) zwischen PTH und NT-proBNP oder den echokardiografischen Parametern (LVEF, TAPSE, e'_{mean}) festzustellen.

Die Gruppenvergleiche (Geschlechtsanalyse) wurden mittels t-Test bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ durchgeführt.

3 Ergebnisse – Resultate

In die vorliegende Arbeit wurden 99 PatientInnen eingeschlossen. Es waren 21 Probandinnen weiblichen und 78 männlichen Geschlechts, dementsprechend belief sich die Geschlechterverteilung auf ♂: 77,2% zu ♀: 20,8%. Die Studienpopulation war im Mittel 65±9,6 Jahre alt. Männer waren im Durchschnitt mit 66±9,4 Jahren im Vergleich zu Frauen mit 61±9,7 Jahren um 5 Jahre signifikant älter ($p=0,045$). Das Patientengut bestand aus einer rein homogenen kaukasischen Personengruppe [100%].

Es konnten 98 vorliegende PTH-Werte von 99 involvierten ProbandInnen in der Datenanalyse berücksichtigt werden. Bei einem männlichen Individuum war der entsprechende Datensatz nicht eruierbar. Die Plasmakonzentration von intaktem PTH lag im Mittel bei 74,5±37,1 pg/ml, wobei Frauen ($n=21$) eine numerisch niedrigere Range, als Männer ($n=77$) aufwiesen (♀: 65,8±36,5 pg/ml; ♂: 76,9±37,2 pg/ml) ($p=0,229$).

Die NT-proBNP-Werte ($n=90$) lagen im Schnitt bei 2258±3601 pg/ml, wobei der Wert bei den Männern höher erschien. Es zeigte sich zwar eine numerische Differenz, die sich allerdings statistisch als nicht signifikant erwies. Frauen ($n=19$, 1538±1881 pg/ml), Männer ($n=71$, 2450±3924 pg/ml) ($p=0,330$).

Die Werte der biplanen Simpson LVEF-Analyse ($n=75$) lagen im Schnitt bei 35±9 %. Der Unterschied zwischen Frauen ($n=16$, 39±7 %) und Männern ($n=59$, 35±9%) war nicht signifikant ($p=0,75$).

Die Werte der TAPSE ($n=74$) lagen bei 19±6 mm, Frauen ($n=16$, 20±6 mm), Männer ($n=58$, 19±6 mm) ($p=0,324$).

Die Werte der e' ($n=67$) lagen im Schnitt bei 6±2 cm/s. Frauen ($n=14$) und Männer ($n=53$) zeigten den gleichen Mittelwert, als auch die gleiche Standardabweichung. Es war kein signifikanter Unterschied unter den Geschlechtern feststellbar ($p=0,654$).

Es wurden im Anschluss noch mögliche beeinflussende Variablen näher untersucht. Der mittlere BMI ($n=99$) lag bei 29,1±5,3 kg/m². Hier wies das weibliche Geschlecht signifikant höhere Werte auf (♀: $n=21$, 31,3±7,3; ♂: $n=78$, 28,6±4,5) ($p=0,003$).

Die eGFR belief sich auf Werte von 62,7±23 ml/min/1,73m² KOF. (Frauen 66,9±20,1 ml/min/1,73m² KOF, Männer 61,6±23,5 ml/min/1,73m² KOF) ($p=0,423$).

Die 25(OH)-Vitamin D-Werte (n=99) lagen im Mittel bei $22,9 \pm 12,4$ ng/ml. Beim 25(OH)D-Spiegel zeigte sich eine signifikante Differenz zwischen Frauen (n=21, $18,5 \pm 7,8$) und Männern (n=78, $24,1 \pm 13,2$) ($p=0,014$). Die Calcium_{gesamt}-Spiegel (n=92) entsprachen $2,43 \pm 0,11$ mmol/l. Es bestand kein signifikanter Unterschied der Calcium-Laborparameter in Abhängigkeit vom Geschlecht (♀: n=19, $2,43 \pm 0,11$; ♂: n=73, $2,43 \pm 0,11$) ($p=0,792$).

Tabelle 5: Demographie der Studienpopulation

Studienpopulation (n=99)	Gesamt (n=99)	Frauen (n=21)	Männer (n=78)
PTH (Mittel ± SA) [pg/ml]	74,5 ± 37,1	65,8 ± 36,5	76,9 ± 37,2
NT-proBNP (Mittel ± SA) [pg/ml]	2258 ± 3601	1538 ± 1881	2450 ± 3924
LVEF (Mittel ± SA) [%]	36 ± 9	39 ± 7	35 ± 9
TAPSE (Mittel ± SA) [mm]	19 ± 6	20 ± 6	19 ± 6
e'_{mean} (Mittel ± SA) [cm/s]	6 ± 2	6 ± 2	6 ± 2
Einflussgrößen			
Alter (Mittel ± SA) [a]	65 ± 9,6	61 ± 9,7	66 ± 9,4
BMI (Mittel ± SA) [kg/m²]	29,1 ± 5,3	31,3 ± 7,3	28,6 ± 4,5
eGFR (Mittel ± SA) [ml/min/1,73m²KOF]	62,7 ± 23	66,9 ± 20,1	61,6 ± 23,5
25(OH)-Vit. D (Mittel ± SA) [ng/ml]	22,9 ± 12,4	18,5 ± 7,8	24,06 ± 13,2
Calcium_{gesamt} (Mittel ± SA) [mmol/l]	2,43 ± 0,11	2,43 ± 0,11	2,43 ± 0,11

Datenbeschriftung: Wert [Einheit] ± SA – Standardabweichung oder in Prozent [%] der Gesamtheit; n = Anzahl;

PTH – Parathormon, NT-proBNP – N-terminales-pro brain natriuretic peptide, LVEF – left ventricular ejection fraction, TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion, e'_{mean} – peak early diastolic mitral annular velocity (gemittelt aus e'_{septal} und e'_{medial}), a – Jahr (lat.: annus), BMI – body mass index, eGFR – estimated glomerular filtration rate, 25(OH)-Vit. D – 25-Hydroxy-Vitamin D

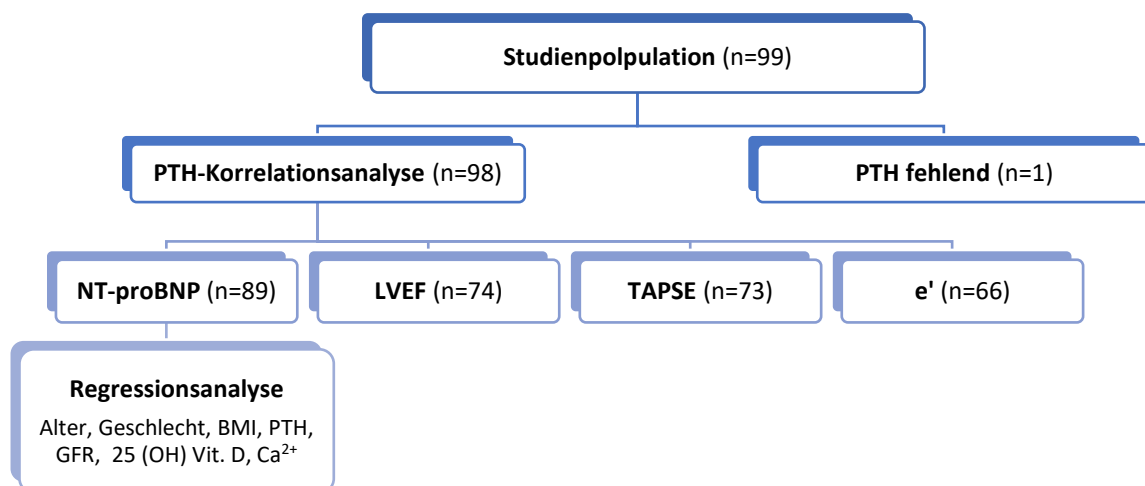


Abbildung 15: Studienpopulation – Analyse und statistische Auswertung

In die Korrelationsanalyse wurden folgende Parameter inkludiert:

- PTH, NT-proBNP, e' mean, TAPSE und LVEF.

Tabelle 6: Korrelationsanalyse PTH

		PTH	NT-proBNP	e' mean	TAPSE	LVEF
PTH	Pearson Correlation	1	,467 **	-,110	-,124	-,094
	Sig. (2-tailed)		,000	,378	,296	,428
	N	98	89	66	73	74
NT-proBNP	Pearson Correlation	,467 **	1	-,193	-,205	-,184
	Sig. (2-tailed)	,000		,124	,086	,122
	N	89	90	65	71	72
e' mean	Pearson Correlation	-,110	-,193	1	-,089	,361 **
	Sig. (2-tailed)	,378	,124		,476	,003
	N	66	65	67	66	67
TAPSE	Pearson Correlation	-,124	-,205	-,089	1	,176
	Sig. (2-tailed)	,296	,086	,476		,134
	N	73	71	66	74	74
LVEF	Pearson Correlation	-,094	-,184	,361 **	,176	1
	Sig. (2-tailed)	,428	,122	,003	,134	
	N	74	72	67	74	75

** Korrelation entspricht Signifikanzniveau von $p \leq 0,010$ (zweiseitig)

PTH – Parathormon, NT-proBNP – N-terminales pro brain natriuretic peptide, e' mean – peak early diastolic mitral annular velocity (gemittelt aus e' septal und e' medial), TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion, LVEF – left ventricular ejection fraction, a – Jahr (*lat.: annus*), Sig. – Significance, N – Anzahl

NT-proBNP und PTH (n=89, Pearson $r=0,467$, $p=0,000$), wie auch LVEF und e' mean (n=67, Pearson $r=0,361$, $p=0,003$) wiesen einen signifikanten Konnex auf.

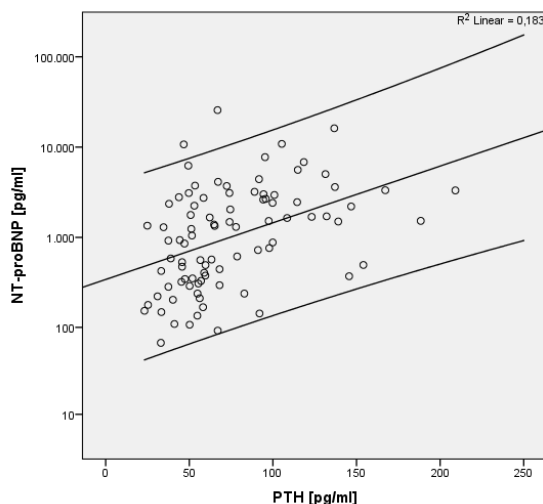


Abbildung 16: Korrelation zwischen PTH und NT-proBNP
($r=0,467$, $p<0,001$)

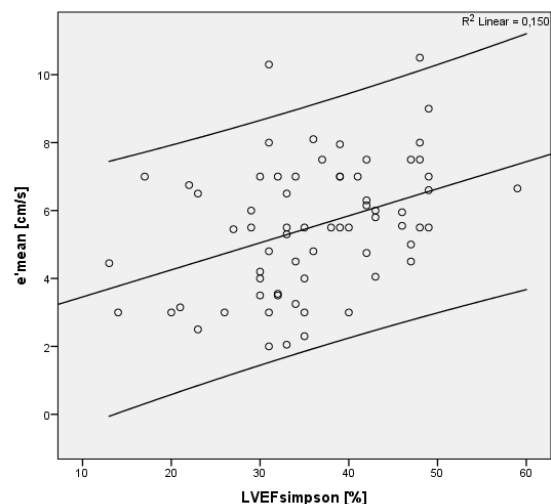


Abbildung 17: Korrelation zwischen LVEF und e' mean
($r=0,361$, $p=0,003$)

Die weiteren berechneten Korrelationen zeigten keine relevanten Zusammenhänge zwischen PTH und LVEF (Pearson $r=-0,094$, $p=0,428$), PTH und TAPSE (Pearson $r=-0,124$, $p=0,296$) oder PTH und e'_{mean} (Pearson $r=-0,110$, $p=0,378$) auf.

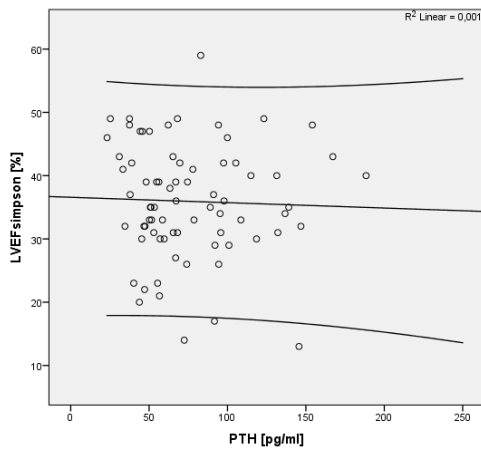


Abbildung 18: Korrelation zwischen PTH und LVEF
($r=-0,094$, $p=0,428$)

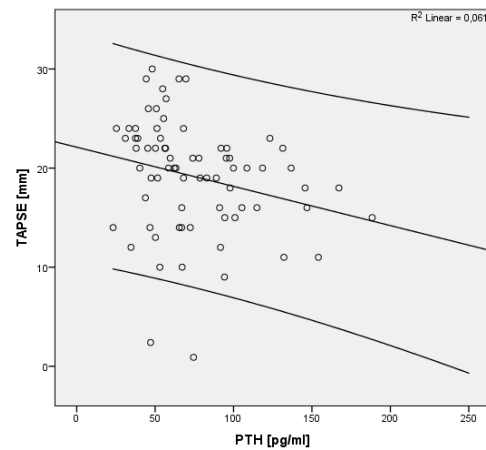


Abbildung 19: Korrelation zwischen PTH und TAPSE
($r=-0,124$, $p=0,296$)

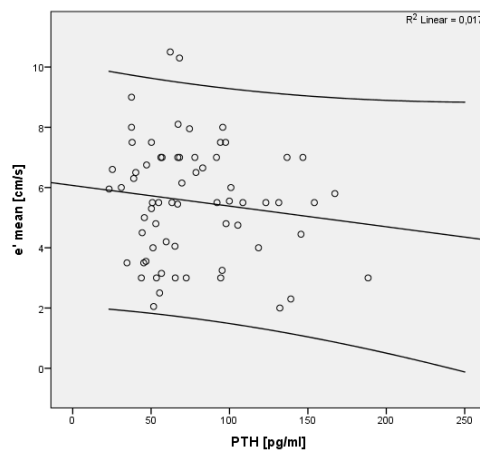


Abbildung 20: Korrelation zwischen PTH und e'_{mean}
($r=-0,110$, $p=0,378$)

Eine zusätzliche Korrelationsanalyse nach Pearson der Confounder für NT-proBNP (Alter, Geschlecht, BMI, 25(OH)-Vitamin D, Calcium_{gesamt}, eGFR) wurde durchgeführt. Hierbei wiesen Alter ($r=0,270$, $p=0,010$), eGFR ($r=-0,469$, $p=0,000$) und PTH ($r=0,467$, $p=0,000$) (wie bereits bekannt) einen Zusammenhang mit NT-proBNP auf.

Tabelle 7: Korrelations- und Regressionsanalyse NT-proBNP – Confounder

Variablen	n	Pearson Korrelation		Multiple lineare Regression	
		r	p	Adj. β	p
Alter	90	,270	,010*	,077	,461
Geschlecht	90	-,104	,330	-	-
BMI	90	-,010	,922	-	-
PTH	89	,467	,000**	,323	,006**
25(OH)-Vit. D	90	-,059	,581	-	-
Calcium _{gesamt}	90	-,139	,193	-	-
eGFR	90	-,469	,000**	-,292	,013*

* Korrelation entspricht Signifikanzniveau von $p \leq 0,050$ (zweiseitig)

** Korrelation entspricht Signifikanzniveau von $p \leq 0,010$ (zweiseitig)

NT-proBNP – N-terminales-pro brain natriuretic peptide, n – Anzahl, r – Korrelation, p – Signifikanz, Adj. β – Adjustierter Betakoeffizient, BMI – body mass index. PTH – Parathormon, 25(OH)-Vit. D – 25-Hydroxy-Vitamin D, eGFR – estimated glomerular filtration rate

Die anschließende multivariate Regressionsanalyse der signifikant korrelierenden Confounder (Alter, eGFR, PTH) ließ darauf schließen, dass sowohl eGFR (adj. Betakoeffizient=-0,292, $p=0,013$), als auch PTH (adj. Betakoeffizient=0,323, $p=0,006$) einen signifikanten Einfluss auf das NT-proBNP-Level nehmen.

4 Diskussion

Seit Jahren ließen klinische Studien einen mechanistischen Zusammenhang zwischen kardialer Funktion und PTH-Status vermuten. [22] [23] [24]

Es konnte bereits in Publikationen nachgewiesen werden, dass PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz und erhöhtem PTH- und verminderten 25(OH)-Vitamin D-Level eine höhere Mortalität aufweisen, als es in einem PatientInnenkollektiv ohne diese Laborwertveränderungen der Fall wäre. [25]

Die Überlegung, dass eine ursächliche Verflechtung zwischen Niere, kardiovaskulärem System und Knochengewebe besteht, wird immer evidenter. Naheliegend ist, dass nicht allein die progressive Kalzifikation und die daraus resultierende Minderperfusion der Gewebe der Grund für einen verminderten kardialen Status des Patienten/der Patientin ist. [26]

Vermutlich ist darüber hinaus die Aktivität von Hormonen des Knochenmetabolismus (bspw. PTH, 25(OH)Vitamin D, Klotho, FGF23 etc.) an kardialen pathophysiologischen Umbau- und/oder Funktionsmechanismen beteiligt. Diesen Hormonen wird eine immer eminentere Rolle in diesem Kontext zugesprochen. Sie sind damit vermehrt in den Fokus der Wissenschaft gerückt. [27]

Nicht nur klinische Studien, auch in vitro Studien unterstützen die Annahme eines pathophysiologischen Zusammenhangs zwischen PTH, einer Kardiomyozyten-Hypertrophie, einer sympathomimetischen Stimulation über diverse Mechanismen und einer daraus resultierenden eingeschränkten myokardialen Funktion. Eine Rezeptor-Ausprägung an den Kardiomyozyten, an denen PTH aufgrund einer noch nicht restlos geklärten Wirkungsweise diese Vorgänge initiieren kann, ist somit naheliegend. [28] [29] [30] [31] [32] [33]

Die Intention dieser Arbeit war die Untersuchung, der schon lange in der Literatur vorherrschenden Hypothese, dass PTH in der Entwicklung und Prognose der funktionellen und strukturellen Veränderung des Herzens im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz eine signifikante Rolle spielt.

Eine potentielle Verbindung von PTH und kardialen Markern, in diesem Fall dem Biomarker NT-proBNP, ist in unserer Arbeit nicht von der Hand zu weisen und nur die GFR erwies sich als ähnlich signifikanter Einflussfaktor auf die Plasma-Konzentration von NT-proBNP. Der Impact der GFR auf NT-proBNP ist hinlänglich geklärt, was im Falle von PTH noch nicht so erscheint.

Andere Cofaktoren (Alter, Geschlecht, BMI, PTH, GFR, 25(OH)-Vitamin D, Calcium) nahmen in der multivariaten Regressionsanalyse keinen nennenswerten Einfluss auf die NT-proBNP-Werte.

Eine weitere vor kurzem publizierte Arbeit unterstützt die Datenanalyse unserer Studie und präsentiert ähnliche Ergebnisse (signifikante Korrelation des HI-Markers NT-proBNP und der PTH-Konzentration, jedoch nicht mit 25(OH)-Vitamin D-Level), allerdings scheint in der Arbeit von Kolaszko et al. auch eine Korrelation von PTH mit echokardiografischen Parametern zu bestehen, welche in unserer Arbeit nicht nachvollziehbar ist. Dies ist gegebenenfalls der Größe unserer Studienpopulation geschuldet. [33]

Eine zentrale Überlegung vor der Erstellung dieser Arbeit, war die Wahl der geeigneten Echokardiographie-Referenzparameter zur akkuraten Darstellung der systolischen und diastolischen Verhältnisse.

Die LVEF zur Determination der systolischen linksventrikulären Funktion ist ein gängiger, allerdings auch fehlerbehafteter Parameter, (s. [Kapitel 1.1.2 – Echokardiographie](#)). Ähnlich verhält es sich mit TAPSE, die je nach zugrundeliegender CHI-Ätiologie stark variieren kann und demnach eigentlich eine Unterteilung der Studienpopulation in verschiedene ätiologische Subgruppen für die CHI notwendig gemacht hätte. [34] Die TAPSE-Ergebnisse erscheinen in unserer Erhebung sehr homogen, was die Notwendigkeit retrospektiv relativiert. Ansonsten sind beide Parameter, als solide einzustufen und es besteht wissenschaftlicher Konsens über die Anwendbarkeit dieser Parameter in klinischen Studien zur Evaluierung der systolischen Funktion der Ventrikel.

Die Wahl des geeigneten Parameters zur Einschätzung der diastolischen linksventrikulären Funktion erwies sich als schwierigere Aufgabe. Hier präsentierten sich einige Echokardiographie-Parameter auf den ersten Blick, als vertret- und ebenfalls gut reproduzierbar. Auf den E/A-Quotient wird bei dieser Fragestellung am häufigsten zurückgegriffenen. Allerdings war in unserem Patientenkollektiv die A-Welle übermäßig oft (n=51) nicht detektierbar, bspw. aufgrund von VHFA, und hinsichtlich dessen keine Aussage möglich. Alternative Maße sind die Abnahme der Dezelerationszeit in der frühen passiven Füllungsphase (E-wave deceleration time = DT), die Dauer der isovolumetrischen Relaxationszeit der Ventrikel (isovolumetric relaxation time = IVRT) und das Pulmonalvenenflussprofil.

Weitere Echoparameter können per Tissue Doppler Imaging (TDI) bestimmt werden. Dazu gehören bspw. die frühdiastolische Geschwindigkeit der Wand des LV e' (e'_{septal} und e'_{lateral} , im Mittel resultierend e'_{mean}) und der Quotient aus E/e' . Allerdings ließ die Beeinflussbarkeit der E-Welle (dementsprechend auch E/e'), deren Dezelerationszeit und der IVRT durch die Variabilität der Vorlast (LA-Füllung/Druck), auch diese Parameter in den Hintergrund treten. In Zusammenschau der Limitationen für die Anwendbarkeit der Referenzparameter für die diastolische Funktionsbeurteilung, erwies sich e'_{mean} als konstantester diastolischer Echoparameter, der am wenigsten durch obengenannte Größen beeinflusst wird. Daraus resultierte die endgültige Wahl von LVEF, TAPSE und e'_{mean} zur systolischen und diastolischen myokardialen Evaluation.

Die zuvor genannte Arbeit bezieht auch noch Punkte ein, die in unserer Arbeit weiterführender Untersuchungen bedürfen, wie beispielsweise eine In-Verhältnis-Setzung der Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe, eine Unterteilung der Studienpopulation in NYHA-Klassen oder nach dem im Elektrokardiogramm erfassten kardialen Grundrhythmus [35], wie auch eine Unterscheidung anhand der Ätiologie der CHI und des Hyperparathyreodismus. Es wurde auch der Einfluss der Einnahme von Schleifendiuretika (vermehrte Sekretion von Calcium und Magnesium) thematisiert, die zu einem PTH-Anstieg führen können. [36]

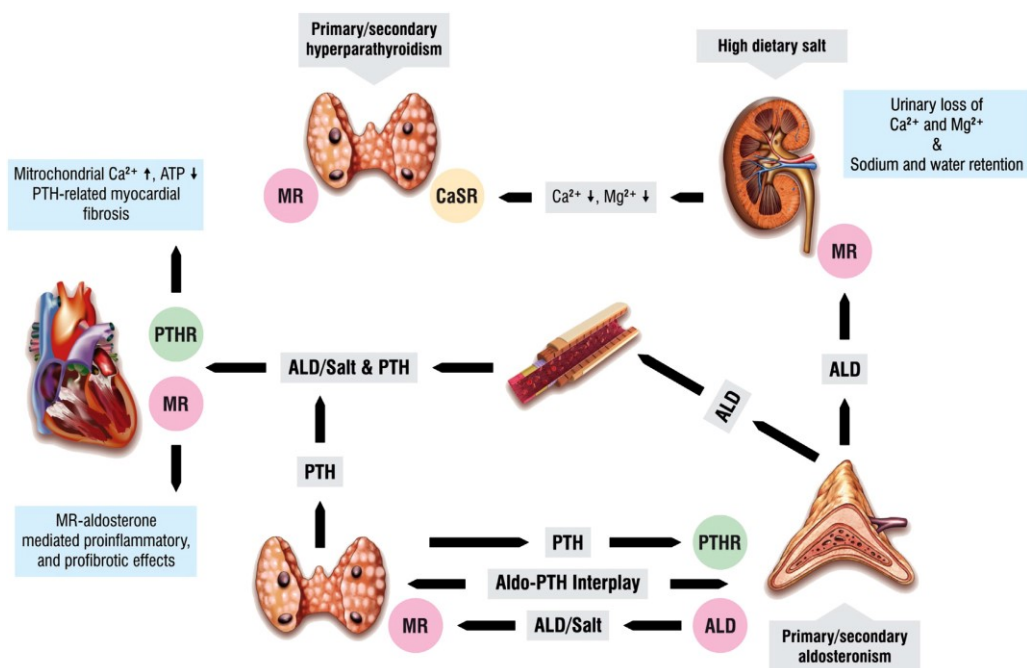


Abbildung 21: Überblick über die Mechanismen und kardiovaskulären Auswirkungen, die sich aus der Interaktion von Aldosteron und Parathormon ergeben
 Mit freundlicher Genehmigung durch Andreas Tomaschitz [36]

Es gibt seit Langem Überlegungen, dass über die Aktivierung des RAAS-Systems und den resultierenden Hyperaldosteronismus eine Calciurese induziert wird und dies folglich zu einer Hypokalziämie, -magnesiämie und/oder -phosphatämie mit resultierender PTH-Stimulation führt. [36] Unsere Daten lassen nicht auf die Ätiologie des Hyperparathyreodismus durch eine Hypokalziämie schließen, da das Gesamtcalcium im Normbereich lag und folglich eine Stimulation auf diese Weise als fraglich zu erachten ist. Allerdings wurden Aldosteron, Magnesium und Phosphat nicht in die Arbeit implementiert. Eine mögliche Stimulation über diese Mechanismen wäre also zu erwägen.

Isales et al. hat bereits vor vielen Jahren PTH als direkten Stimulus der Aldosteron-Sekretion und auch als indirekten Verstärker der Sensitivität der Nebenniere auf Angiotensin II in Betracht gezogen. [37]

Weiters gibt es in der Literatur bereits Arbeiten, die das Vorhandensein von Typ 1-PTH-Rezeptoren in der Aldosteron-produzierenden Zona Glomerulosa der Nebennierenrinde, sowie die Ausprägung von Mineralcorticoidrezeptoren an Zellen der Nebenschilddrüse bestätigen. [38] [39]

Diese These wird durch weitere aktuelle Arbeiten von Brown et al. unterstützt. Diese postulieren eine signifikante Korrelation zwischen PTH und Aldosteron, und zeigen eine beeindruckende Beeinflussbarkeit der PTH-Konzentration anhand der Einnahme der Eigenmedikation, am eindrucksvollsten durch MRA, auf. [40]

Alle diese Studien legen eine direkte Verflechtung von Parathormon und des RAAS nahe und würden auch die signifikante Korrelation zwischen PTH und NT-proBNP, als Parameter für das Ausmaß der kardialen Stauung in der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion in unserer Arbeit erklären.

Im Weiteren sind erwähnenswerte Limitationen dieser Arbeit einerseits die geringe Größe der Studienpopulation, die fehlende Einbeziehung der eingenommenen Eigenmedikation, des kardialen Grundrhythmus, der Vitalparameter, wie der Herzfrequenz und des Blutdrucks, der Magnesium-, Phosphat-, Calcitriol-(1,25(OH)Vitamin D3), FGF23- und Klotho-Werte, die alle einen potentiellen Einfluss auf die kardiale Situation der PatientInnen haben können. [40] [41] [42] [43]

Diese Arbeit unterstreicht den aktuellen Wissensstand, um diesen denkbar therapie- und prognoserelevanten Faktor in der chronischen Herzinsuffizienz und drängt weitere intensive Untersuchungen zu diesem in der Literatur viel diskutierten Thema auf. Folglich können aus diesen Ergebnissen erweiternde Therapiekonzepte für das entsprechende Patientengut etabliert und möglicherweise über diesen Weg eine weitere Senkung der Mortalität im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz erwirkt werden. [44]

5 Literaturverzeichnis

- [1] P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker, J. G. F. Cleland, J. R. González-Juanatey, V. Falk, A. J. S. Coats, H. Bueno, V.-P. Harjola, E. A. Jankowska, M. Jessup, C. Linde, P. Nihoyannopoulos, J. T. Parissis, B. Pieske, J. P. Riley, G. M. C. Rosano, L. M. Ruilope, F. Ruschitzka, F. H. Rutten und P. van der Meer, „2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure,“ *European Heart Journal* (2016), Nr. 37, p. 2129–2200, 20 Mai 2016.
- [2] C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, J. Butler, D. E. Casey, Jr, M. H. Drazner, G. C. Fonarow, J. L. Januzzi, M. R. Johnson, E. K. Kasper, W. C. Levy, F. A. Masoudi, P. E. McBride, P. N. Peterson, B. Riegel, F. Sam, L. W. Stevenson, W. H. W. Tang, E. J. Tsai und B. L. Wilkoff, „2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure,“ *Journal of the American College of Cardiology*, Nr. 62, 2013.
- [3] W. Weihs, H. Schuchlenz, P. Kullnig und C. Stöllberger, „Echokardiographie aktuell: Non-Compaction-Kardiomyopathie - eine seltene und gerne übersehene Form der Herzmuskelerkrankung,“ *Austrian Journal für Kardiologie*, pp. 376-378, 2010.
- [4] G. Herold und MitarbeiterInnen, *Innere Medizin 2015*, Köln: Gerd Herold, 2015, pp. 207-215.
- [5] M. Gomes, A. Ferreira und P. Bettencourt, „Physiopathology of heart failure,“ *Revista Portuguesa de Cardiologia Elsevier*, Mai 2004.
- [6] M. Seixas-Cambão und A. Leite-Moreira, „Pathophysiology of chronic heart failure.,“ *Revista Portuguesa de Cardiologia Elsevier*, April 2009.
- [7] M. Derliz, „Echobasics,“ 03 Oktober 2004. [Online]. Available: <http://www.echobasics.de/eu.html>. [Zugriff am 09 Jänner 2018].
- [8] A. Luchner, S. Holmer, H. Schunkert und G. A. Riegger, „Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik,“ 24 Juli 2003. [Online]. Available: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/39816/Bedeutung-der-Herzinsuffizienzmarker-BNP-und-NT-proBNP-fuer-die-Klinik>. [Zugriff am 15 02 2018].
- [9] C. Hall, „Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP.,“ *European Journal of Heart Failure*, Nr. 20, pp. 257-260, 15 März 2004.
- [10] M. Weber und C. Hamm, „Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine,“ *Heart*, Nr. 92, pp. 843-849, 12 Mai 2006.
- [11] R. Cortés, M. Portolés, E. Roselló-Lletí, L. Martínez-Dolz, L. Almenar, L. Grigorian, V. Bertomeu und M. Rivera, „Impact of glomerular filtration rate on urinary BNP and NT-proBNP levels in heart failure.,“ *Peptides - Elsevier*, pp. 354-358, 20 Februar 2012.
- [12] W. S. Colucci und H. H. Chen, „Natriuretic peptide measurement in heart failure,“ 02 März 2017. [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/natriuretic-peptide-measurement-in-heart-failure>. [Zugriff am 2018].
- [13] R. F. Schmidt, F. Lang und M. Heckmann, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 31 Hrsg., Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2010.

- [14] T. M. Murray, L. G. Rao, P. Divieti und F. R. Bringhurst, „Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands.“ *Endocrine Reviews*, pp. 78-113, Februar 2005.
- [15] D. Riccardi und E. M. Brown, „Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney.“ *American Journal of Physiology*, p. 485–499, März 2010.
- [16] E. Kallay, „Ein Hormon stellt sich vor: Der Calcium-sensing Rezeptor.“ *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*, pp. 28-30, 2012.
- [17] W. Chang, C. Tu, T.-H. Chen, D. Bikle und D. Shoback, „The extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) is a critical modulator of skeletal development.“ *Science Signaling*, Bd. 1, Nr. 35, 02 September 2008.
- [18] G. E.-H. Fuleihan und E. M. Brown, „Parathyroid hormone secretion and action.“ 20 Juli 2017. [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/parathyroid-hormone-secretion-and-action>. [Zugriff am 10 April 2018].
- [19] S. Nagueh, O. Smiseth, C. Appleton, B. 3. Byrd, H. Dokainish, T. Edvardsen, F. Flachskampf, T. Gillebert, A. Klein, P. Lancellotti, P. Marino, J. Oh, B. Alexandru Popescu und A. Waggoner, „Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.“ *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, pp. 1321-1360, Dezember 2016.
- [20] „Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie.“ Universitätsklinikum für Innere Medizin, 26 Jänner 2017. [Online]. Available: http://inneremedizin.uniklinikumgraz.at/endokrinologie/Patientenbetreuung/Labors/zuweiserinformation/Documents/Endokrinologie-Laborplattform%20Parameter%C3%BCbersicht_2017.pdf. [Zugriff am 24 Juli 2018].
- [21] A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid, Y. L. Zhang, A. F. Castro, H. I. Feldman, J. W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, T. Greene und J. Coresh, „A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate.“ *Annals of Internal Medicine*, pp. 604-612, 05 Mai 2009.
- [22] G. Loncar, B. Bozic, S. Dimkovic, N. Prodanovic, Z. Radojicic, V. Cvorovic, B. Putnikovic und V. Popovic, „Association of increased parathyroid hormone with neuroendocrine activation and endothelial dysfunction in elderly men with heart failure.“ *Journal of Endocrinological Investigation*, Nr. 34 (3), pp. e78-e85, März 2011.
- [23] D. Gruson, T. Lepoutre, S. A. Ahn, J. M. Ketelslegers und M. F. Rousseau, „Increased circulating concentrations of bioactive PTH 1-84 in patients with heart failure.“ *Journal of Endocrinological Investigation*, pp. 987-991, Dezember 2012.
- [24] F. Meng, W. Wang, J. Ma und B. Lin, „Parathyroid hormone and risk of heart failure in the general population - a meta-analysis of prospective studies.“ *Medicine*, p. e4810, Oktober 2016.
- [25] L. Lind Schierbeck, T. S. Jensen, U. Bang, G. Jensen, L. Kober und J.-E. Beck Jensen, „Parathyroid hormone and vitamin D-markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure.“ *European Journal of Heart Failure*, 18 Februar 2014.

- [26] G. P. Fadini, M. Rattazzi, T. Matsumoto, T. Asahara und S. Khosla, „The emerging role of circulating calcifying cells in the bone-vascular axis,“ *Circulation*, pp. 2772-2781, 12 Juni 2013.
- [27] K.-D. Schlüter, M. Weber und H. M. Piper, „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.,“ *Biochemical Journal*, pp. 439-444, 01 September 1995.
- [28] M. Hara, Y. M. Liu, L. Zhen, I. S. Cohen, H. Yu, P. J. Danilo, K. Ogino, J. P. Bilezikian und M. R. Rosen, „Positive chronotropic actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide are associated with increases in the current, I(f), and the slope of the pacemaker potential.,“ *Circulation*, pp. 3704-3709, 18 November 1997.
- [29] E. Bogin, S. G. Massry und I. Harary, „Effect of parathyroid hormone on rat heart cells.,“ *The Journal of Clinical Investigation*, p. 1215.1227, April 1981.
- [30] K. Ogino, D. Burkhoff und J. P. Bilezikian, „The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein.,“ *Endocrinology*, pp. 3024-3030, 1995.
- [31] K.-D. Schlüter und H. M. Piper, „Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide,“ *Cardiovascular Research*, pp. 34-41, 01 Jänner 1998.
- [32] G. Rashid, J. Bernheim, J. Green und S. Benchetrit, „Cardiovascular Events and Parathyroid Hormone - Suggestion of a Further Link,“ *Journal of the American Society of Nephrology*, pp. 1023-1026, 26 Dezember 2006.
- [33] A. Kolaszko, E. Nowalany-Kozielska, P. Ceranowicz, B. Morawiec und G. Kubiak, „The Role of Parathyroid Hormone and Vitamin D Serum Concentrations in Patients with Cardiovascular Diseases,“ *Hindawi - Disease Markers*, pp. 1-9, 31 Jänner 2018.
- [34] S. Muthorst, „TAPSE - Evaluierung eines neuen echokardiographischen Parameters,“ Lübeck, 2010.
- [35] M. Rienstra, S. A. Lubitz, M. L. Zhang, R. R. Cooper und P. T. Ellinor, „Elevation of Parathyroid Hormone Levels in Atrial Fibrillation,“ *Journal of the American College of Cardiology*, pp. 2542-2543, 21 Juni 2011.
- [36] A. Tomaschitz, E. Ritz, B. Pieske, J. Rus-Machan, K. Kienreich, N. Verheyen, M. Gaksch, M. Grübler, A. Fahrleitner-Pammer, P. Mrak, H. Toplak, E. Kraigher-Krainer, W. März und S. Pilz, „Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease,“ *Metabolism - Clinical and Experimental - Elsevier*, pp. 20-31, Jänner 2014.
- [37] C. M. Isales, P. Q. Barrett, M. Brines, W. Bollag und H. Rasmussen, „Parathyroid hormone modulates angiotensin II-induced aldosterone secretion from the adrenal glomerulosa cell.,“ *Endocrinology*, pp. 489-495, Juli 1991.
- [38] C. Maniero, A. Fassina, V. Guzzardo, L. Lenzini, G. Amadori, M. R. Pelizzo, C. Gomez-Sanchez und G. P. Rossi, „Primary Hyperparathyroidism With Concurrent Primary Aldosteronism,“ *Hypertension*, pp. 341-346, September 2011.

- [39] J. M. Brown, J. S. Williams, J. M. Luther, R. Garg, A. E. Garza, L. H. Pojoga, D. T. Ruan, G. H. Williams, G. K. Adler und A. Vaidya, „Human interventions to characterize novel relationships between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone.,“ *Hypertension*, pp. 273-280, Februar 2014.
- [40] J. Brown, I. H. de Boer, C. Robinson-Cohen, D. S. Siscovick, B. Kestenbaum, M. Allison und A. Vaidya, „Aldosterone, Parathyroid Hormone, and the Use of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis,“ *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, pp. 490-499, Februar 2015.
- [41] D. Gruson, B. Ferracin, S. A. Ahn, C. Zierold, F. Blocki, D. M. Hawkins, F. Bonelli und M. F. Rousseau, „1,25-Dihydroxyvitamin D to PTH(1–84) Ratios Strongly Predict Cardiovascular Death in Heart Failure,“ *Public Library of Science*, 26 August 2015.
- [42] G. Poelzl, C. Trenkler, J. Kliebhan, P. Würtinger, C. Seger, S. Kaser, G. Mayer, M. Pirklbauer, H. Ulmer und A. Griesmacher, „FGF23 is associated with disease severity and prognosis in chronic heart failure.,“ *European Journal of Clinical Investigation*, pp. 1150-1158, Dezember 2014.
- [43] G. Loncar, B. Bozic, H.-D. Dungeon, M. Lainscak, S. von Haehling, W. Doehner, Z. Radojicic, B. Putnikovic, T. Trippel und V. Popovic, „Secondary hyperparathyroidism prevalence and prognostic role in elderly males with heart failure,“ *Journal of Endocrinological Investigation*, pp. 297-304, März 2017.
- [44] D. Gruson, S. A. Ahn und M. F. Rousseau, „Multiple biomarker strategy based on parathyroid hormone and natriuretic peptides testing for improved prognosis of chronic heart failure,“ *Peptides - Elsevier*, pp. 24-28, Februar 2015.