

Veränderung des Knochenmetabolismus bei der chronischen Herzinsuffizienz

Carolin Sonne

Aus der Medizinischen Poliklinik- Innenstadt,
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. D. Schlöndorff

Veränderung des Knochenmetabolismus bei der chronischen Herzinsuffizienz

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Carolin Sonne
aus
München
2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. H.U. Kreider-Stempfle

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Samtleben

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. R. J.A. Frost

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 12.01.2006

Meinen Eltern und Großeltern

1	Einleitung	7
2	Hintergrund	11
2.1	Knochendichtebestimmung	11
2.2	Spezifische Marker des Knochenmetabolismus	13
2.2.1	Knochenformationsmarker	15
2.2.2	Knochenresorptionsmarker	16
3	Methodik	18
3.1	Studiendesign	18
3.2	Patienten	18
3.3	Medikation	18
3.4	Knochendichtemessungen	19
3.5	Radiologische Untersuchungen	20
3.6	Biochemische Untersuchungen	20
3.7	Untersuchung spezifischer Knochenmarker	21
3.8	Kardiovaskuläre Untersuchungen	21
3.8.1	Herzkatheter	21
3.8.2	Echokardiographie	21
3.8.3	Spiroergometrie	22
3.9	Statistische Analyse	22
4	Ergebnisse	23
4.1	Basiswerte	23
4.1.1	Patientencharakteristika	23
4.1.2	Knochendichtemessungen und radiologische Untersuchungen	24
4.1.3	Untersuchung spezifischer Knochenmarker	26
4.1.4	Biochemische Untersuchungen des Knochenstoffwechsels	27
4.1.5	Untersuchung hämodynamischer Parameter	31
4.2	Veränderungen des Knochenmineralhaushalts im Verlauf von sechs Monaten	31
4.2.1	Patientencharakteristika	31
4.2.2	Knochendichtemessungen und radiologische Untersuchungen	32
4.2.3	Untersuchung spezifischer Knochenmarker	34
4.2.4	Biochemische Untersuchungen des Knochenstoffwechsels	35

4.2.5	Untersuchung hämodynamischer Parameter	40
4.2.6	Einfluss von Schleifendiuretika und Marcumar auf die Knochendichte	42
4.3	Veränderungen des Knochenmineralhaushalts im Verlauf von zwölf Monaten	44
4.3.1	Patientencharakteristika	44
4.3.2	Knochendichtemessungen und radiologische Untersuchungen	45
4.3.3	Untersuchung spezifischer Knochenmarker	47
4.3.4	Biochemische Untersuchungen des Knochenstoffwechsels	48
4.3.5	Untersuchung hämodynamischer Parameter	52
4.3.6	Einfluss von Schleifendiuretika und Marcumar auf die Knochendichte	53
5	Diskussion	54
5.1	Knochendichtemessungen	54
5.2	Untersuchung spezifischer Knochenmarker	56
5.3	Biochemische Untersuchungen des Knochenstoffwechsels	58
5.3.1	Rolle einer Niereninsuffizienz in Bezug auf den Knochenstoffwechsel	58
5.3.2	Auswirkungen eines 25-OH-Vitamin-D-Mangels auf die Knochendichte	59
5.3.3	Rolle des Hypogonadismus in Bezug auf den Knochenmetabolismus	60
5.4	Einfluss hämodynamischer Parameter auf den Knochenstoffwechsel	61
5.5	Medikamente als Risikofaktoren für einen Knochendichteverlust	61
5.6	Prävention der Osteoporose bei der chronischen Herzinsuffizienz mit Kalzium	62
6	Zusammenfassung	64
7	Literaturverzeichnis	67
8	Anhang	78
8.1	Normwerte	78
8.2	Abkürzungsverzeichnis	79
8.3	Danksagung	81
8.4	Lebenslauf	82
8.5	Publikationsliste	83

1 Einleitung

Die zunehmende Lebenserwartung der Bevölkerung und die Lebensverlängerung bei Patienten mit kardialen Erkrankungen durch moderne Medikamente führt zu einer zunehmenden Prävalenz der Herzinsuffizienz (Bonneaux L). Die linksventrikuläre systolische Dysfunktion mit einer Ejektionsfraktion unter 48% (Mittelwert minus zweifache Standardabweichung) ist mit einer altersabhängigen Prävalenz von 1,5% der unter 40-Jährigen und 4% der über 60-Jährigen in Deutschland eine häufige Erkrankung (Fischer 2003). Die primäre Ursache einer Herzinsuffizienz in westlichen Ländern ist in 54-70% der Fälle die koronare Herzerkrankung, die bei 35-52% dieser Patienten von einer arteriellen Hypertonie begleitet ist (McMurray 2000). Trotz der verbesserten Therapie mit Angiotensin Converting Enzym (ACE)- Inhibitoren, Angiotensin II (AT 2)-Blockern, Betarezeptorenblockern, Aldosteronantagonisten und Diuretika, ist die Mortalitätsrate bei Herzinsuffizienten sehr hoch geblieben und liegt nach einem Monat bei ca. 12%, nach einem Jahr bei ca. 33% (Jong 2002).

Die chronische Herzinsuffizienz beeinflusst verschiedene Organfunktionen und Körperkreisläufe, so unter anderem den Knochenmineralhaushalt. Querschnittsstudien haben gezeigt, dass mehr als 50% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz einen verminderten Knochenmineralsalzgehalt (bone mineral density = BMD) aufweisen (Christ 1996, Lee 1994, Muchmore 1992, Shane 1997). Muchmore und Mitarbeiter haben 76 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf eine Osteopathie hin untersucht. Bei den über 40-jährigen Patienten stellten sie eine 20%ige Reduktion der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule fest (Muchmore 1991). Werner und Mitarbeiter zeigten in einer Studie an 92 chronisch herzinsuffizienten Patienten, dass 39% der Patienten messtechnisch eine Osteopenie der Lendenwirbelsäule und 27% eine Osteopenie des Femurhalses aufwiesen. Eine Osteoporose wurde in 18% der Fälle im Bereich der Lendenwirbelsäule und in 8% im Bereich des Femurhalses nachgewiesen. Trotz dieser Befunde wiesen nur 4% der Patienten Frakturen als Folge der pathologischen Mineralsalzminderung auf (Werner 1999). Vereinzelt wurde auch in anderen Studien über atraumatische Frakturen berichtet. Shane und Mitarbeiter fanden bei einem Kollektiv von 47 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in 9% der Fälle atraumatische vertebrale Frakturen (Shane 1996), Lee bei 14% der untersuchten Patienten (Lee 1994). Bisher liegen keine longitudinalen Untersuchungen und Therapiestudien zur Entwicklung der Knochendichte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vor.

Die Ursachen für eine Knochendichteabnahme bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind multifaktoriell. Folgende Faktoren spielen dabei eine Rolle:

Der Vitamin-D-Stoffwechsel ist bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in unterschiedlicher Weise betroffen. Eine Ursache dafür ist die verminderte Vitamin-D-Synthese bei geringerer Sonnenlichtexposition, die aus der verminderten Mobilität resultiert. Albanese zeigte, dass die chronische Herzinsuffizienz zu verminderter körperlicher Aktivität führt (Albanese 1999).

Als weitere Ursache führt die chronische Herzinsuffizienz häufig über eine verminderte Nierendurchblutung zu einer chronischen Niereninsuffizienz (Dzau 1987). Die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz reichen vom Stadium eins mit noch normaler glomerulärer Filtrationsrate (GFR) bis zum Stadium fünf, der terminalen Niereninsuffizienz mit GFR- Werten unter 15 ml/min/1.73m² (National Kidney Foundation 2002). Sie führt zu einer irreversiblen Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren. So betrifft die chronische Niereninsuffizienz auch den Vitamin-D Haushalt und führt zu einer reduzierten Konversion von 25-OH Vitamin D zu 1,25-OH Vitamin D (Llach 1995). Dies führt zu einer Abnahme des 1,25-Dihydroxy-Vitamin D und folglich zu einem Anstieg der Parathormon-Ausschüttung (Llach 1995). Dies scheint zum Teil auch auf den Wegfall des negativen Einflusses von Vitamin D auf die Parathormon (PTH) Gen Transkription zurückzugehen (Goltzmann 1995). Das Parathormon bewirkt eine Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen und führt zu einer vermehrten Knochenresorption (Goltzmann 1995).

Im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz werden auch Veränderungen des Sexualhormonhaushaltes im Sinne eines Hypogonadismus beobachtet, die einen negativen Einfluss auf den Knochenmetabolismus haben. Der Mangel an Androgenen und Östrogenen bewirkt eine Enthemmung der Interleukin-6 (IL-6)-Synthese. IL-6 stimuliert die Produktion von Osteoklasten und führt zu einer vermehrten Knochenresorption (Jilka 1992). Weiterhin kann eine Verminderung der gonadalen Funktion die Sensitivität der Osteoklastenbildung gegenüber IL-6 und IL-1 erhöhen (Manolagas 1995). Ein Mangel an Sexualhormonen führt auch zu einem Überwiegen der Osteoblastenapoptose, dem programmierten Zelltod von Osteoblasten, und zusätzlich zu antiapoptotischen Wirkungen auf Osteoklasten. Dies bewirkt eine Verkürzung der effektiven Lebensdauer der Osteoblasten und eine Verlängerung der effektiven Lebensdauer von Osteoklasten (Manolagas 2000). Letzteres scheint für die tiefen Resorptionshöhlen und den trabekulären Knochenverlust verantwortlich zu sein.

Bisher liegen nur wenige Daten zur Korrelation zwischen dem Schweregrad der Herzinsuffizienz und der Knochendichte vor. Christ und Mitarbeiter untersuchten 39 Patienten mit

chronischer Herzinsuffizienz und konnten eine Korrelation zwischen der Ejektionsfraktion (EF) und der Knochendichte feststellen (Christ 1996). Als Grund hierfür nahmen sie an, dass eine weniger stark verminderte EF mit einer besseren Leistungsfähigkeit einhergeht. Dementsprechend profitieren diese Menschen von einem Restmaß an Mobilität, das sie möglicherweise vor Verlusten an Knochensubstanz bewahrt.

Weitere negative Einflussfaktoren auf den Knochenmineralhaushalt sind verschiedene Medikamente, die zur Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Aus bisherigen Daten ist bekannt, dass die regelmäßige Einnahme von Schleifendiuretika eine vermehrte Ausscheidung von Kalzium im Urin bewirkt und so zur Abnahme der Knochendichte führt (Ooms 1993). Um die Serum-Kalzium-Konzentrationen im Normalbereich zu halten, kommt es nach Gabe von Schleifendiuretika zu einer gesteigerten Synthese von Parathormon (Leblanc 1990). Die Folge ist ein Verlust von Knochendichte (Rejnmark 2001). Ferner kann die Therapie mit Antikoagulantien über eine verminderte Vitamin-K-abhängige Carboxylierung des Osteocalcins zu einer verminderten Knochenformation und folglich zu einer Abnahme der Knochendichte führen (Jones 1994).

Negative Auswirkungen auf den Knochenmineralhaushalt hat außerdem Gewichtsverlust, der mit chronischer Herzinsuffizienz einhergehen kann und als kardiale Kachexie bezeichnet wird. Die kardiale Kachexie wird mit Muskelschwund und Knochendichteabnahme assoziiert (Anker SD 1999 (1)) und gilt als schwerwiegende Komplikation der chronischen Herzinsuffizienz (Anker SD 2002, Anker S 1997). Sie ist unabhängig vom klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz, vom Alter, von den Messungen der Leistungskapazität und von der linksventrikulären Ejektionsfraktion mit einer schlechten Prognose assoziiert (Anker SD 2002, Anker S 1997.) Die bisherigen Daten zeigen, dass immune und neurohormonale Faktoren dabei eine wichtige Rolle spielen (Anker SD 1999 (2)). Ein Zusammenhang zwischen kardialer Kachexie und Knochendichteabnahme konnte in einer Untersuchung von Anker und Mitarbeitern an 58 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gezeigt werden (Anker SD 1999 (1)). Dabei wurde Kachexie als trockene Gewichtsabnahme von über 7,5% über einen Zeitraum von sechs Monaten definiert. Es zeigte sich, dass Patienten mit kardialer Kachexie und chronischer Herzinsuffizienz einen Verlust an Knochendichte und Mineralsalzgehalt aufweisen. Patienten mit Herzinsuffizienz ohne kardiale Kachexie zeigten in dieser Studie keine Abnahme der Knochendichte.

Wie bereits erwähnt liegen keine Daten zur longitudinalen Entwicklung der Knochendichte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vor. Weiterhin ist auch der Einfluss einer Prävention auf die Knochendichte herzinsuffizienter Patienten unklar. Die vorliegende longitudinale Studie untersucht deshalb die Veränderung des Knochenmineralhaushalts bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz über einen Zeitraum von zwölf Monaten. Darüber hinaus wird der Effekt einer Kalziumsubstitution bei dieser Patientengruppe näher untersucht. Dazu wurde die prophylaktische Gabe von 1 g Kalzium pro Tag versus keiner spezifischen Osteoporoseprophylaxe in Bezug auf die Frakturrate, den Knochenmineralhaushalt und die Knochendichteveränderung in einer prospektiven Längsschnittstudie untersucht.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

- 1) Welche Veränderungen zeigt der Knochenmineralhaushalt bei der chronischen Herzinsuffizienz?
- 2) Wie verändern sich die statischen und dynamischen Parameter des Knochenmineralhaushalts bei der chronischen Herzinsuffizienz im longitudinalen Verlauf?
- 3) Wie beeinflussen Störungen der renalen Funktion, des Sexualhormonstatus, des Vitamin-D-Metabolismus und das Vorhandensein eines sekundären Hyperparathyreodismus sowie die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz die Knochendichte im longitudinalen Verlauf?
- 4) Welche Auswirkung zeigen die hämodynamischen Parameter der Herzfunktion auf die Knochendichte im longitudinalen Verlauf?
- 5) Wie beeinflusst eine Kalziumsubstitution den Knochenmineralhaushalt und die Frakturrate und ist eine Präventionstherapie mit 1 g Kalzium ausreichend?

2 Hintergrund

2.1 Knochendichtebestimmung

Seit Anfang der 90er Jahre steht in Form der Osteodensitometrie mittels Doppel-Energie-Absorptiometrie (dual-energy x-ray absorptiometry, DEXA) ein verlässliches Instrument zur Messung der Knochendichte in verschiedenen Skelettabschnitten zur Verfügung (Johnston 1991, Wahner 1989) (Abbildung 1).

Die Methode ist sicher, relativ günstig und geeignet, um Knochenmassebestimmungen an Gliedmaßen und axialem Skelett bei einer Genauigkeit von 3 bis 5%, einem Präzisionsfehler von weniger als 1% und einer Reproduzierbarkeit von 0.6 bis 1.5% (Wirbelsäule) und 1.2 bis 2.0% (Hüfte) durchzuführen (Mazess 1989). Weiterhin hat sie eine niedrige Strahlenbelastung (Röntgenquelle:70kV/140kV), die bei einer Untersuchung des Femurhalses bei nur 1 μ Sv (Mikro-Sievert) und der Lendenwirbelsäule bei nur 10 μ Sv im Gegensatz zu 0.14 mSv (Milli-Sievert) bei Röntgenübersichtsaufnahmen liegt. Zusätzlich zeigt sie eine schnelle Scangeschwindigkeit (Femurhals: zwölf Sekunden; Lendenwirbelsäule: sechs Sekunden).

Auf Grund der verbesserten Genauigkeit, Präzision und Flexibilität ist die Doppel-Energie-Absorptiometrie auch in Längsschnittstudien zu einer routinemäßig durchgeführten Methode für Knochendichtemessungen geworden (Orwoll 1993).

Knochendichtemessungen an unterschiedlichen anatomischen Regionen können stark variieren (Abrahamsen 1997). Auf Grund der guten Korrelation zwischen der Knochenstabilität und der Knochendichte an Femurhals bzw. Lendenwirbelsäule wird die Knochendichtemessung deshalb an diesen anatomischen Regionen empfohlen (Cheng 1998). Zusätzlich ist sie an diesen Regionen klinisch besonders relevant: zum Beispiel am Femurhals wegen der im Alter häufigen Schenkelhalsfrakturen mit folgender Immobilisierung.

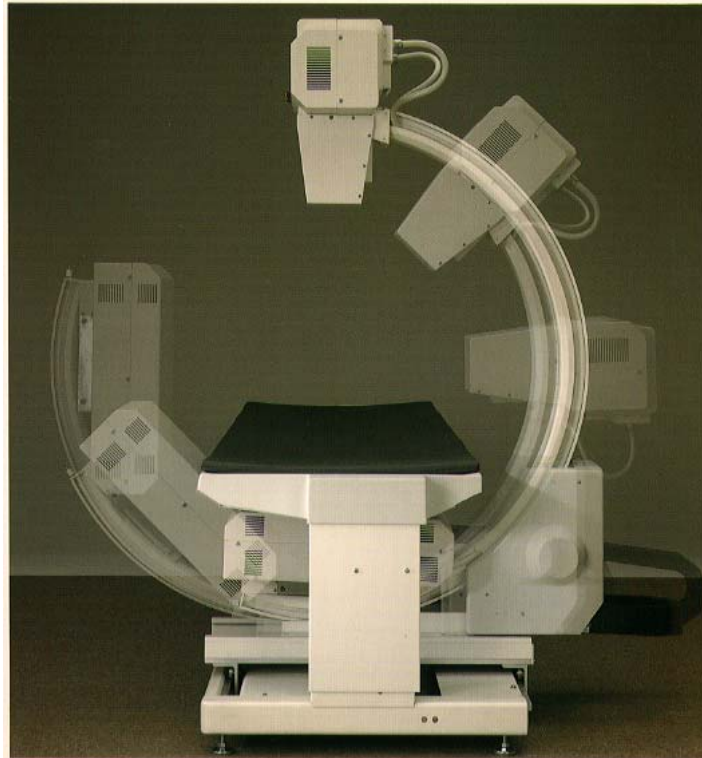


Abbildung 1. Osteodensitometrie mittels Doppel-Energie-Absorptiometrie mit dem Gerät der Marke Lunar Expert XL, GE

Knochendichtebestimmungen zeigen eine hohe Spezifität bei der Bestimmung des Frakturrisikos (World Health Organisation 1994). Sie erlauben folglich, Risikogruppen zu erkennen und durch eine frühe adäquate Therapie solche Frakturen zu verhindern und den Therapieerfolg zu kontrollieren.

Die WHO (World Health Organisation) hat Grenzwerte, sogenannte cutoff values, erarbeitet, um die Osteoporose anhand von Knochendichtemessungen zu definieren. Dabei wird eine Knochendichte von 1 bis 2.5 Standardabweichungen unter dem Maximalwert des jungen Erwachsenenalters (T-Wert: -1 bis -2.5) als Osteopenie oder niedrige Knochendichte bezeichnet. Eine Osteoporose liegt bei einer Knochendichte von mehr als 2.5 Standardabweichungen unter diesem Wert (T-Wert ≤ -2.5) vor. Das Frakturrisiko steigt jeweils um das 1.5 bis 3-fache bei einer Abnahme der Knochendichte um eine Standardabweichung. Ein signifikant erhöhtes Frakturrisiko besteht bei einem T-Wert kleiner -2.5 Standardabweichungen (Kanis 1994).

Auf der Consensus Development Conference 1993 in Hong Kong (Consensus Development Conference 1991) wurde die Knochendichte als genauester Risikomarker für osteoporotische

Frakturen anerkannt und eine neue Definition der Osteoporose erarbeitet. Hiernach ist die Osteoporose eine systemische Skeletterkrankung, charakterisiert durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes, was die Frakturinzidenz erhöht.

Einige Studien zeigten eine inverse Korrelation zwischen Knochendichte und Frakturrate und bestätigten die Knochendichte als nützlichen Indikator für das Frakturrisiko (Hui 1988, 1989). Die meisten Frakturen lassen sich auf akuten Belastungsstress bei niedriger statischer Knochenmasse zurückführen. Bei veränderter oder verminderter Knochendichte treten Frakturen häufig auch schon bei unerheblichen Traumen auf (Melton 1997, Sambrook 1993).

2.2 Spezifische Marker des Knochenmetabolismus

Die gleichzeitige Messung von biochemischen Knochenmarkern kann den prognostischen Wert der Knochendichtemessung verbessern (Consensus Development Conference 1991). Sie spiegeln im Gegensatz zur Knochendichte als statische Momentaufnahme den dynamischen Knochenumsatz, also Knochenneubildung und –resorption, wieder.

Veränderungen im Knochenumbau, wie eine vermehrte Knochenresorption und/oder eine gestörte Knochenformation, können jeweils durch spezifische Knochenmarker untersucht werden (siehe Abbildung 2).

Im Hinblick auf die multifaktoriellen und komplexen Störungen bei chronisch-terminalen Organversagen müssen die Ergebnisse jedoch stets in Zusammenhang mit anderen klinischen und bildgebenden Verfahren interpretiert werden. Die biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels liefern in diesem Zusammenhang wertvolle Informationen zur Dysbalance im Knochenumsatz. Ihr klinischer Nutzen liegt vor allem in der Therapie- und Verlaufskontrolle.

Die An- und Abbauvorgänge des Knochens lassen sich durch Enzymaktivitäten der Osteoblasten oder der Osteoklasten bzw. durch Messung der Knochenmatrixproteine, die in das Blut oder in den Urin abgegeben werden können, bestimmen.

Gebräuchliche Marker der Knochenformation sind das Osteocalcin, das amino- und carboxyterminale Propeptid des Typ 1 Kollagens sowie als enzymatischer Marker die Knochen-spezifische Alkalische Phosphatase. Zur Diagnostik der Knochenresorption hat sich die Bestimmung von Pyridinolin und Deoxypyridinolin bewährt. Das früher häufig bestimmte Hydroxyprolin hat sich im Vergleich mit den oben genannten Parametern als weniger spezifisch und sensitiv erwiesen.

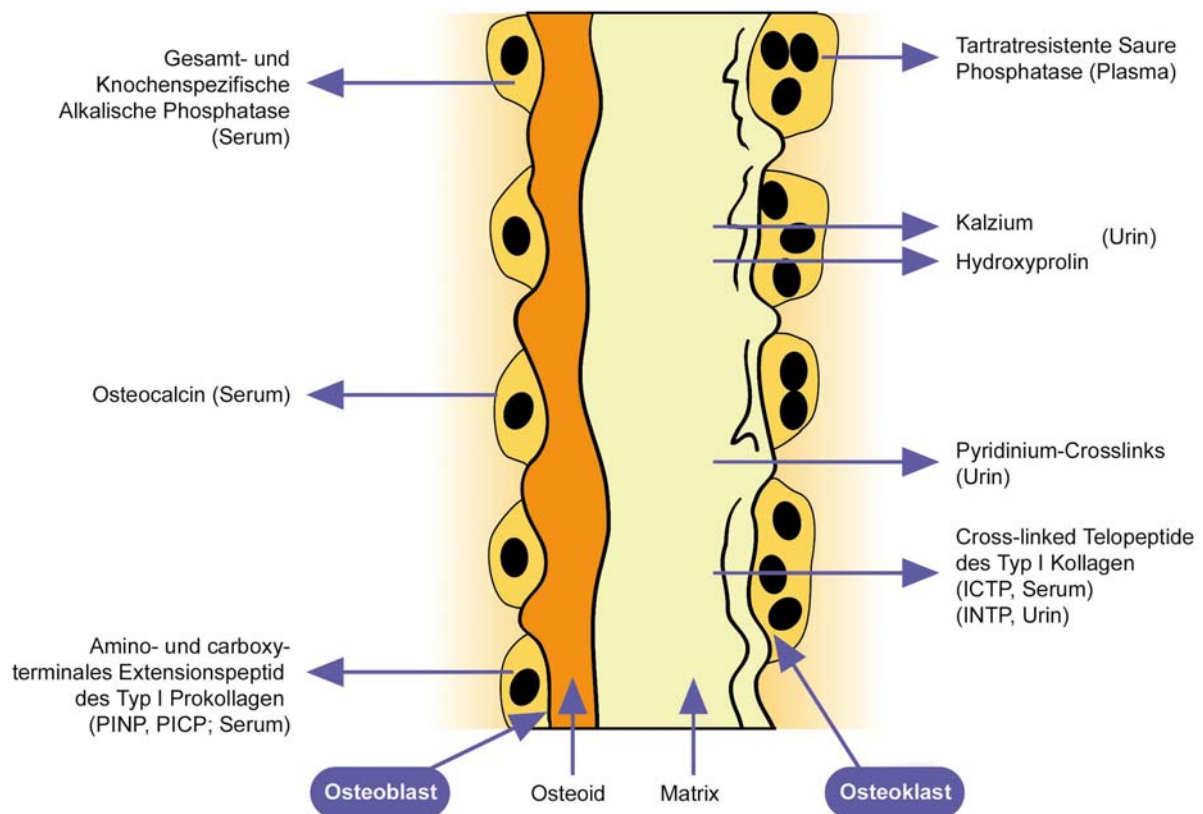


Abbildung 2. Knochenformations- und -resorptionsmarker

Die Knochenspezifische Alkalische Phosphatase als Laborparameter des Knochenaufbaus bzw. Pyridinolin und Deoxypyridinolin im Urin als Marker des Knochenabbaus erlauben zuverlässige Aussagen über den Knochenstoffwechsel und haben sich derzeit als relevanteste Marker des Knochenstoffwechsels etabliert (Eastell 1993, Garnero 1993, Seibel 1994 (A)).

Die Kombination dieser Kenngrößen des Knochenstoffwechsels erlaubt eine Unterscheidung zwischen Osteopathien mit langsamen und raschen Knochenumsatz („high“- und „low turnover“- Osteoporose) (Seibel 1994 (A)). Man spricht von raschem Knochenumsatz, wenn sowohl Knochenresorption als auch -formation gesteigert sind, die Knochenresorption jedoch stärker ausfällt (Riis 1993). Ein schneller Knochenumsatz (Verlust von mehr als 3.5% pro Jahr) stellt wiederum ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer manifesten Osteoporose und osteoporose-bedingter Frakturen dar (Melton 1997).

Im Folgenden wird auf einzelne Knochenformations- und -resorptionsmarker eingegangen, die auch im Rahmen der nachfolgenden Untersuchungen angewendet wurden.

2.2.1 Knochenformationsmarker

2.2.1.1 Osteocalcin

Osteocalcin (Bone Gla-Protein, BGB) ist ein kleines nicht-kollagenes Protein, das spezifisch für Knochengewebe und Dentin ist. Es besteht aus 49 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 5,8 kDa (Lian und Gundberg 1988). Osteocalcin wird vorwiegend von Osteoblasten während der Matrixmineralisationsphase produziert und als Hydroxyapatit-bindendes Protein in die extrazelluläre Matrix eingebaut, und gilt daher als spezifischer Marker der Osteoblastenfunktion bzw. Osteoidmineralisation (Brown 1984). Das metabolisch wirksame carboxylierte Osteocalcin wird Vitamin-K-abhängig aktiviert. Die Synthese wird durch 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D reguliert. Etwa 20% des neu synthetisierten Osteocalcin gelangt in den Kreislauf, wo es immunologisch nachgewiesen werden kann (Delmas 1990).

2.2.1.2 Knochenspezifische Alkalische Phosphatase

Die Alkalische Phosphatase (AP) ist ein Marker der Knochenformation. Die Serum-Gesamtaktivität der Alkalischen Phosphatase stammt bei gesunden Menschen zu etwa gleichen Teilen aus der Leber und dem Knochen. Ihre klinische Aussagekraft bezüglich des Knochenstoffwechsels ist allerdings wenig spezifisch und sensitiv und kann folglich die komplexen Störungen des Knochenumbaus bei der Osteoporose nicht zuverlässig vorhersagen.

Die Knochenspezifische Alkalische Phosphatase ist ein in der Membran von Osteoklasten lokalisiertes Enzym, das durch einen noch unklaren Mechanismus ins Blut freigesetzt wird. Ein neuer Immunassay zur Bestimmung der Knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase hat sich als verlässlich herausgestellt, zeigt eine geringe Kreuzreaktivität mit dem Leber-Isoenzym und hat eine höhere Sensitivität. Folglich scheint sie der Bestimmung der Gesamt-Alkalischen-Phosphatase bei der Untersuchung von Patienten mit Osteoporose und anderen metabolischen Knochenerkrankungen überlegen zu sein (Garnero 1993).

2.2.2 Knochenresorptionsmarker

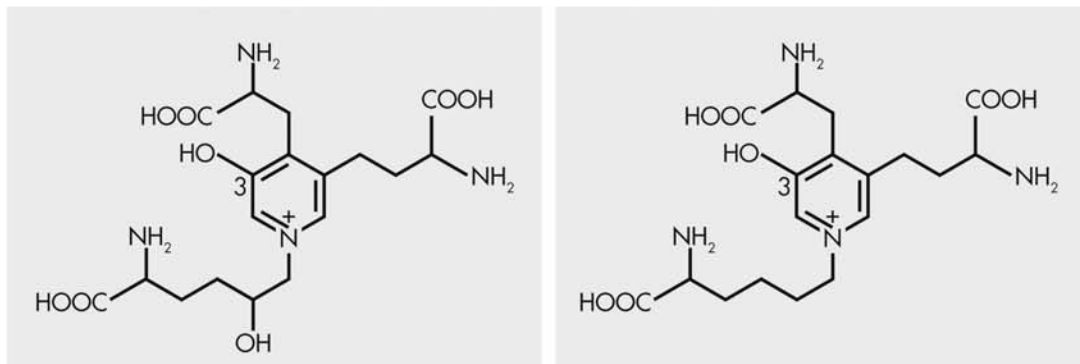
2.2.2.1 Hydroxypyridiniumderivate (Crosslinks)

Die meisten Binde- und Stützgewebe des Körpers basieren auf Kollagen, das durch spezifische Brückenmoleküle („Crosslinks“) quervernetzt wird. Pyridinolin und Deoxypyridinolin sind Brückenmoleküle des reifen Kollagens und sind beides Marker der Knochenresorption. Pyridinolin befindet sich in Typ 1 Kollagen und in Typ 2 Kollagen des Knorpels, jedoch nicht in Hautkollagen. Deoxypyridinolin wurde dagegen nur in Typ 1 Kollagen des Knochens nachgewiesen, und nicht in Knorpel, Sehne, Haut oder Kornea gefunden (Eyre 1987).

Der Knochen gilt als Hauptquelle der im Urin nachweisbaren Pyridinium-Crosslinks. Im Rahmen des Knochenabbaus wird quervernetztes, extrazelluläres Kollagen proteolytisch gespalten und degradiert. Dabei fallen die Pyridinium-Crosslinks als Abbauprodukte an und werden mit dem Urin ausgeschieden. Da diese Verbindungen fast ausschließlich im Knochen vorkommen und ihre Ausscheidung nicht durch die Kollagenneubildung beeinflusst wird, gelten die Pyridinium-Crosslinks Pyridinolin und Deoxypyridinolin derzeit als beste Marker des Knochenabbaus.

Als Methode der Wahl zum Nachweis gilt nach wie vor die relativ aufwendige und teure chromatographische Analyse. Der Urin wird mittels Hochdruck-Flüssigchromatographie (HPLC) aufgetrennt, wobei Pyridinolin und Deoxypyridinolin gemäß ihren unterschiedlichen Fluoreszenz-Peaks quantitativ bestimmt werden können (siehe Abbildung 3). Ein neuer sensibler und hochspezifischer Immunoassay, der auf einem Antikörper gegen freies Pyridinium basiert, ist einfacher und billiger und erlaubt in absehbarer Zeit den klinischen Routineeinsatz (Seibel 1994 (A)).

In der Diagnostik und Verlaufskontrolle osteoporotischer Erkrankungen liefert die Bestimmung der Pyridinium-Crosslinks ein Maß für die Beurteilung der aktuellen Resorptionsrate. Diese Marker des Knochenbaus und die Knochendichtemessungen sind zwei komplementäre Indikatoren des Frakturrisikos, die unabhängig voneinander einen prognostischen Wert haben (Garnero 1998).



Pyridinolin (PYD)

Knochen, Knorpel,
Sehnen, Aorta, Synovia

Deoxypyridinolin (DPD)

Knochen, Dentin

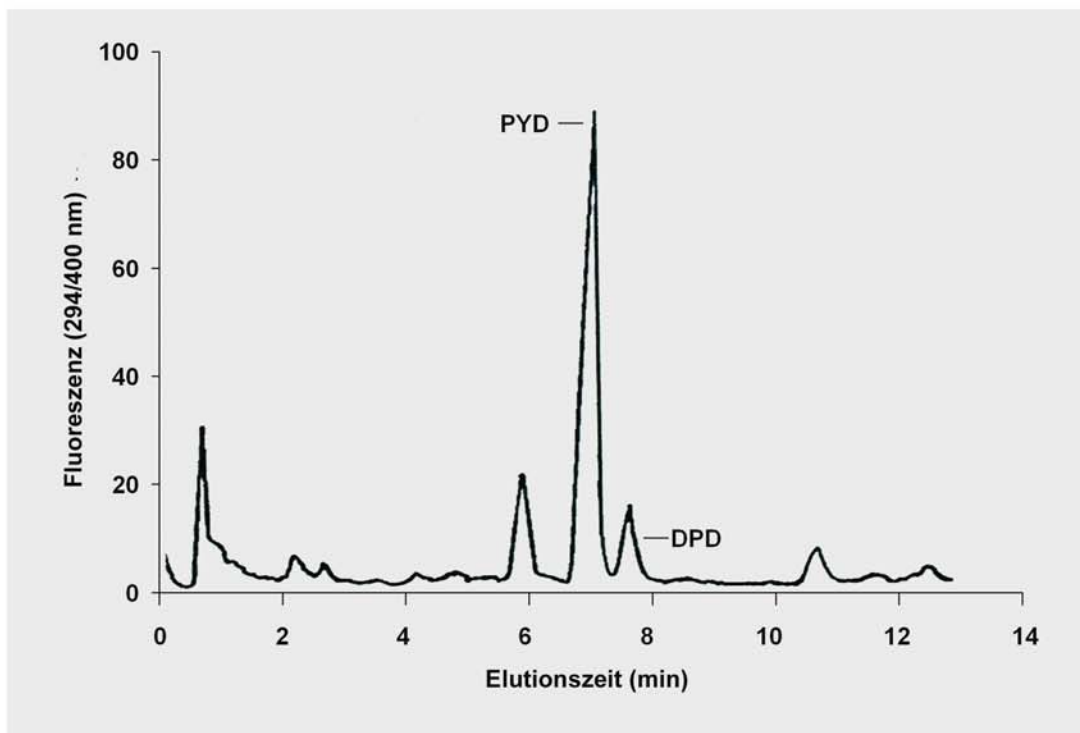


Abbildung 3. Pyridinolin und Deoxypyridinolin als Marker der Knochenresorption, und quantitative Bestimmung gemäß ihrer unterschiedlichen Fluoreszenz-Peaks mittels Hochdruck-Flüssigchromatographie (HPLC)

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Bei der vorgelegten Studie handelt es sich um eine nicht vorselektierte prospektive Längsschnittsanalyse des Knochenmineralstoffwechsels bei Patienten mit nachgewiesener chronischer Herzinsuffizienz (NYHA I-IV).

3.2 Patienten

Im Zeitraum zwischen 1998 und 2001 wurde bei erwachsenen Patienten, die sich in der Herzinsuffizienzambulanz sowie im Rahmen einer stationären Aufnahme in der Medizinischen Klinik, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians Universität München vorstellten, prospektiv und im Verlauf der Knochenmineralstoffwechsel untersucht.

Ausschlusskriterien beinhalteten neben Erkrankungen, die den Knochen- und Mineralhaushalt beeinflussen, wie unbehandelte Schilddrüsenerkrankungen, ein primärer Hyperparathyreoidismus, terminale Niereninsuffizienz ($GFR < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$), maligne Systemerkrankungen auch Hyperkalzämie ($> 2,7 \text{ mmol/l}$), Hyperkalziurie ($> 10 \text{ mmol/d}$) und neurologische Erkrankungen, die die Extremitätenmotilität beeinträchtigen.

3.3 Medikation

In Abhängigkeit zum Untersuchungszeitraum erhielten alle Patienten eine Herzinsuffizienzmedikation nach den aktuellen Richtlinien, in der Regel bestehend aus Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Aldosteronantagonisten, β -Blockern, Diuretika und Antikoagulantien. Darüber hinaus kamen Digitalispräparate, Nitrate und Aldosteronantagonisten zur Anwendung.

Die Patienten erhielten je nach Studiengruppe 1g Kalzium pro Tag in Form von Kalzium Sandoz forte oder keine Osteoporoseprophylaxe.

3.4 Knochendichtemessungen

Die Knochenmineralsalzdichte (BMD) wurde an der Lendenwirbelsäule und am Femurhals mit Hilfe der Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) mit einem Gerät der Marke Lunar Expert-XL (Lunar, Madison, WI, USA) bestimmt. An unterschiedlichen Geräten durchgeführte Messungen wurden, wenn notwendig, anhand eines alters- und geschlechtsabhängigen Korrekturfaktors umgerechnet, der durch Parallelmessungen an einem Normalkollektiv erstellt wurde. Der mittlere Knochenmineralsalzgehalt an der Lendenwirbelsäule wurde aus anterior-posterior Messungen der Wirbelkörper, in der Regel LWK 1-4, errechnet. Frakturierte Wirbelkörper im Bereich LWK 1-4 wurden aus der Messung ausgeschlossen. Abbildung 4 zeigt die anterior-posterior Aufnahme der Lendenwirbelsäule (LWS) und die Aufnahme des Femurhalses (FH) mit dem Gerät der Marke Lunar Expert-XL (Lunar, Madison, WI, USA). Die Knochendichte wurde in g/cm^2 und prozentualem sowie standardisiertem T-Wert gemessen, der die individuellen Werte auf junge, gesunde, gleichgeschlechtliche Erwachsene der Altersgruppe 25-35 Jahre bezieht. Die Knochendichte wurde ebenfalls in prozentualem sowie standardisiertem Z-Wert angegeben, der die individuellen Werte auf ein altersentsprechendes Normalkollektiv bezieht.

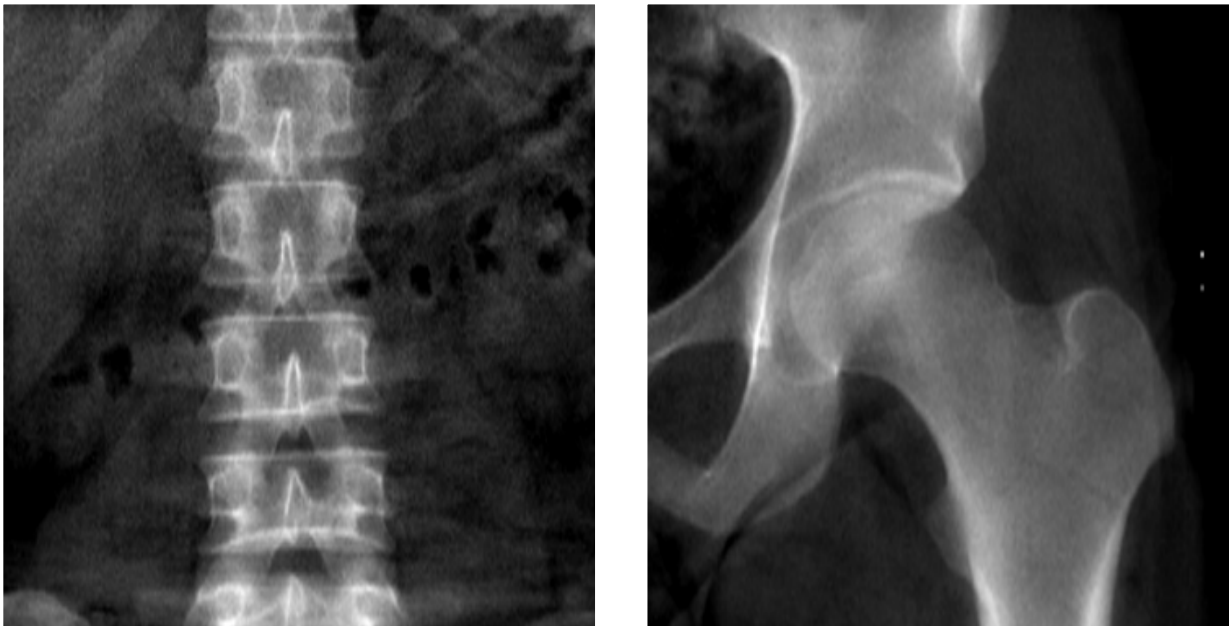


Abbildung 4. Anterior-posterior Aufnahme der Lendenwirbelsäule und Aufnahme des Femurhalses mit dem Gerät der Marke Lunar-Expert XL

3.5 Radiologische Untersuchungen

Frakturen wurden mittels konventioneller posterior-anteriorer Röntgenaufnahme des Thorax sowie lateraler und posterior-anteriorer Aufnahmen der Brust- und Lendenwirbelsäule ermittelt. Die Frakturen wurden nach den internationalen Richtlinien der „Osteoporotic fracture group“ definiert (Eastell 1991).

3.6 Biochemische Untersuchungen

Bei jedem Patienten wurde eine morgendliche Serumprobe entnommen. Es wurden Kalzium, Eiweiß, Albumin, Magnesium, Phosphat, Kreatinin, Harnstoff-Stickstoff (Harnstoff-N) und alkalische Phosphatase mit einem automatischen Analysegerät (Hitachi 917, Boehringer, Mannheim) bestimmt. Gesamttestosteron (Byk-Sangtec Diagnostica, München, Deutschland), Sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) (DELFLIA, Wallec Oy, Freiburg, Deutschland), Prolaktin (Delfia Prolaktin, IFMA Wallec Oy, Freiburg, Deutschland), Gonadotropine (Luteinisierendes Hormon: LH MAIAclone, Follikelstimulierendes Hormon: FSH MAIAclone, Serono Diagnostics, München, Deutschland), intaktes Parathormon (Magic lite intact PTH, Ciba Cornig, Fernwald, Deutschland), 25-Hydroxyvitamin D (Protein-Bindungs-Assay nach Bothe und Schmidt-Gyk, Heidelberg, Deutschland), Thyreoid stimulierendes Hormon (TSH), freies Trijodthyronin und Thyroxin (fT3 und fT4) (alle ACS 180; Chiron Diagnostics, Fernwald, Deutschland) wurden mittels Radioimmunoassay bestimmt (Thomas 1995). Die Gonadotropine wurden erneut 30 Minuten nach Stimulation mit Gonadotropin-Releasinghormon (Relefact LH-RH 0,025 mg; Hoechst; Bad Soden) untersucht.

In 24 Stunden-Urinsammlungen wurden Kalzium, Phosphat und Kreatinin bestimmt (Hitachi 717, Boehringer, Mannheim) und Kreatininclearance sowie 24-Stunden-Kalzium- und Phosphatausscheidung errechnet.

3.7 Untersuchung spezifischer Knochenmarker

Neben der oben genannten Serumprobe wurde auch eine Zweistunden-Morgenurinprobe nach nächtlicher Fastenperiode entnommen und aus beiden folgende spezifische Knochenmarker bestimmt. Als Marker der Formation wurde die Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (bAPH, Hitachi 917, Boehringer, Mannheim) bestimmt.

Zur Diagnostik der Knochenresorption wurden folgende Knochenmarker bestimmt: Kollagen-Crosslinks Pyridinolin (PYD) und Deoxypyridinolin (DPD) im Urin mittels Eigenfluoreszenz in einer Ionenpaar-Reversed-Phase-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-Anlage (HPLC).

3.8 Kardiovaskuläre Untersuchungen

3.8.1 Herzkatheter

Die biplane Lävokardiographie wurde überwiegend nach Judkins-Technik über einen femoralen Zugang vorgenommen. Die linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Volumina wurden nach der Flächen-Längen-Methode nach Sandler und Dodge (Sandler 1968) mit Hilfe eines DCI-S Auswertesystems (Philips Medical Systems, Delft, Holland) berechnet. Die Auswurffraktion (Ejection Fraction in %) errechnete sich aus der Differenz der enddiastolischen und endsystolischen Volumina, dividiert durch das enddiastolische Ventrikelvolumen. Die Formel zur Bestimmung des linken Ventrikelvolumens berücksichtigt das wirkliche anatomisch relevante Volumen des linken Ventrikels nach Lange und Mitarbeiter (Lange 1978).

3.8.2 Echokardiographie

Die konventionellen Echokardiographieuntersuchungen wurden bei allen Patienten in Linksseitenlage durchgeführt. Die Registrierung erfolgte mit einem kommerziell erhältlichen Echokardiographiegerät (Hewlett-Packard, Sonos 2500; USA) mit einer 2.5 MHz Transducersonde. Zweidimensionale Schnittbilder der parasternalen langen- und kurzen Achse sowie des zwei- und vier-Kammerblicks wurden mit einem VHS Videorekorder (Panasonic AG 6200E)

aufgezeichnet. Weiterhin wurde eine M-Mode-Aufzeichnung des linken Ventrikels mit einem zu Septum und posteriorer Wand senkrechten Strahlengang registriert. Der enddiastolische und endsystolische linksventrikuläre Durchmesser wurde in der M-Mode-Darstellung gemessen und die systolische Durchmesserverkürzung (Fractional Shortening in %) errechnet. Aus den 2D-Schnittbildern wurde die regionale Kontraktilität des linken Ventrikels nach den Kriterien der American Society of Echocardiography (Schiller 1989) beurteilt.

3.8.3 Spiroergometrie

Die körperliche Belastung erfolgte mittels Fahrradergometrie (Ergoline, Deutschland) in halb- liegender Position mit gleichzeitiger Messung des Gasaustausches. Beginnend mit 25 oder 50 Watt wurde die Belastung kontinuierlich um 10 Watt/min (Stufen-Protokoll) gesteigert. Die Herzfrequenz wurde mittels 12-Kanal-Elektrokardiogramm bestimmt. Inspiratorische Sauerstoffaufnahme und expiratorische Kohlendioxidabgabe wurden kontinuierlich mit einem Spiroergometriegerät (Jäger 2000, Deutschland) gemessen. Bei kardiorespiratorischer Erschöpfung bzw. muskuloskelettaler Insuffizienz wurde abgebrochen. Aus den Daten wurde die maximale Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$ in ml/min/kg) und die anaerobe Schwelle errechnet.

3.9 Statistische Analyse

Alle Daten wurden in Mittelwert und Standardabweichung angegeben, und das 95%-Konfidenzintervall wurde in geeigneten Fällen berechnet. Als statistische Tests wurden der Wilcoxon Test (verbundene Daten) beziehungsweise der Mann-Whitney-U-Test (unabhängige Daten) verwendet. Für Korrelationen wurde der bivariate Pearson Korrelationskoeffizient berechnet. Für alle Tests wurde ein P-Wert von weniger als 0.05 als statistisch signifikant angesehen. Statistische Analysen erfolgten mit SPSS 11.5 für Windows NT. Die Studie wurde nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und es wurde von allen Patienten eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme erhalten.

4 Ergebnisse

4.1 Basiswerte

4.1.1 Patientencharakteristika

Das Studienkollektiv von 101 Patienten bestand aus 90 männlichen Patienten, im mittleren Alter von 55 ± 10 (22-81) Jahren und elf weiblichen Patienten im mittleren Alter von 50 ± 11 (27-61) Jahren, wovon fünf prämenopausal und sechs postmenopausal waren. Kein Patient wurde mit Hormonersatztherapie behandelt.

Alle Patienten hatten eine Herzinsuffizienz NYHA I-IV auf Grund einer dilatativen (69 %) oder ischämischen Kardiomyopathie (31 %). Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1. Patientencharakteristika (n=101)

Patientencharakteristika	Wert / Anteil der Patienten in %
Mittlere Größe (cm)/ Gewicht (kg)/ Body Mass Index	173 ± 7 cm/ 80 ± 15 kg/ 27 ± 4
dCMP/ iCMP	69%/ 31%
NYHA I/ II/ III/ IV	12 %/ 45 %/ 38 %/ 5 %
Symptome einer Herzinsuffizienz seit (Monate)	69 ± 70 Monate
Nikotinabusus	58%
ACE-Hemmer	87%
β-Blocker	58%
Schleifendiuretika	78%
Thiazide	18%
Spironolacton	13%
Digitalis	63%
CSE-Hemmer	35%
Antikoagulantien	73%

dCMP= dilatative Kardiomyopathie; iCMP= ischämische Kardiomyopathie

Abbildung 5 zeigt den prozentualen Anteil der Patienten mit Marcumar- und/ oder Schleifendiuretikatherapie.

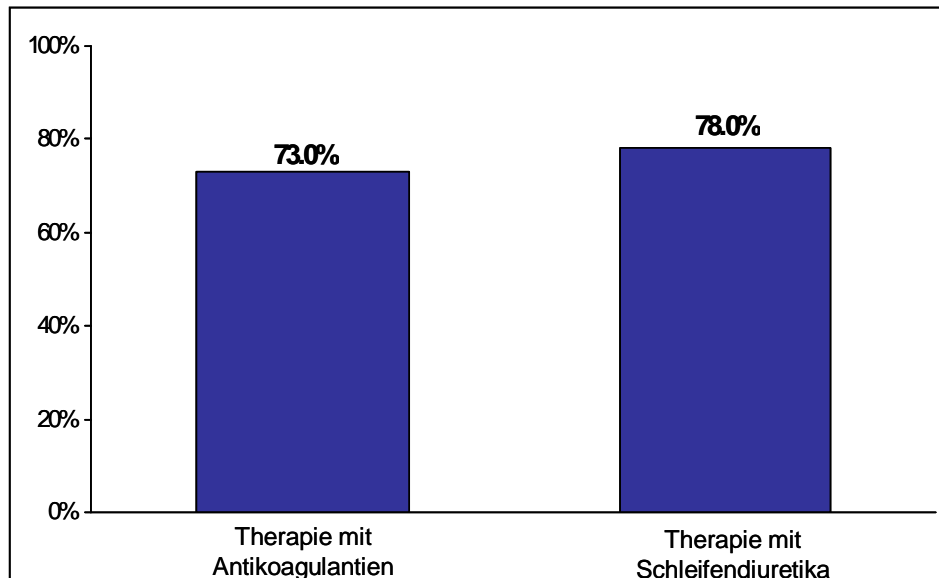


Abbildung 5. Prozentualer Anteil der Patienten mit Marcumar- und/oder Schleifendiuretikatherapie

4.1.2 Knochendichtemessungen und radiologische Untersuchungen

Im Vergleich zur Normalbevölkerung war die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule (Knochendichte= BMD: $1.13 \pm 0.17 \text{ g/cm}^2$, Z-Wert: $95.08 \pm 14.18 \%$) reduziert und am Femurhals (Knochendichte= BMD: $0.99 \pm 0.15 \text{ g/cm}^2$, Z-Wert: $103.57 \pm 16.83 \%$) im Normalbereich.

Die Mittelwerte der T-Werte, die zum Vergleich der Knochendichte mit der von jungen Männern im Alter von 20-40 Jahren dienen, waren an Lendenwirbelsäule (LWS) und Femurhals (FH) im Normalbereich (LWS T-Wert: -0.70 ± 1.48 ; FH T-Wert: -0.52 ± 1.20). Die Häufigkeitsverteilung von Knochendichtemessungen an der LWS und am FH, angegeben als T-Werte, sind in Abbildung 6 dargestellt.

Obwohl die mittleren T-Werte im Normalbereich lagen, hatten nach den WHO-Kriterien 30% eine Osteopenie (T-Wert zwischen -1.0 und -2.5) an der LWS und 18% am FH. Eine Osteoporose (T-Wert unter -2.5) lag bei weniger Patienten vor: in 15% an der Lendenwirbelsäule und in 7% am Femurhals. Insgesamt lag bei 40% eine Osteopenie und bei 16% eine Osteopo-

rose an LWS und/oder FH vor. Trotz normaler mittlerer T-Werte in der Gruppe hatten somit nur 48% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, T-Werte über -1.0 . Die pathologisch erniedrigten Knochendichtewerte waren in einem geringen Prozentsatz (4%) mit atraumatischen Wirbelkörperfrakturen verbunden.

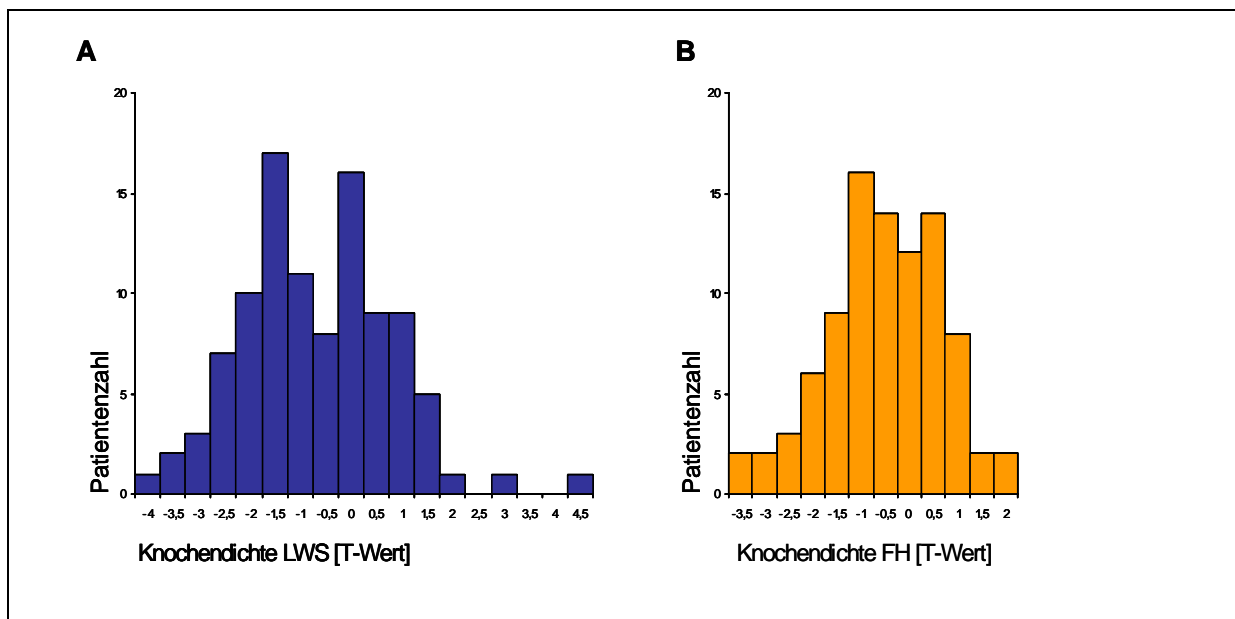


Abbildung 6. Häufigkeitsverteilung von Knochendichtemessungen an der Lendenwirbelsäule (A) und am Femurhals (B). Die Daten sind als T-Werte angegeben, die die Knochendichtemessungen der einzelnen Patienten mit einem jungen normalen Referenzkollektiv desselben Geschlechts vergleichen. T-Werte zwischen -1 und -2.5 Standardabweichungen unter dem Durchschnitt weisen auf eine geringe Knochendichte oder Osteopenie, diejenigen unter -2.5 Standardabweichungen unter dem Durchschnitt auf eine Osteoporose hin.

Die Knochendichte korrelierte weder an der LWS ($R=-0,033$; $p=0,8$), noch am FH ($R=-0,158$; $p=0,1$) signifikant mit der Dauer der Herzinsuffizienz (siehe Abbildung 7).

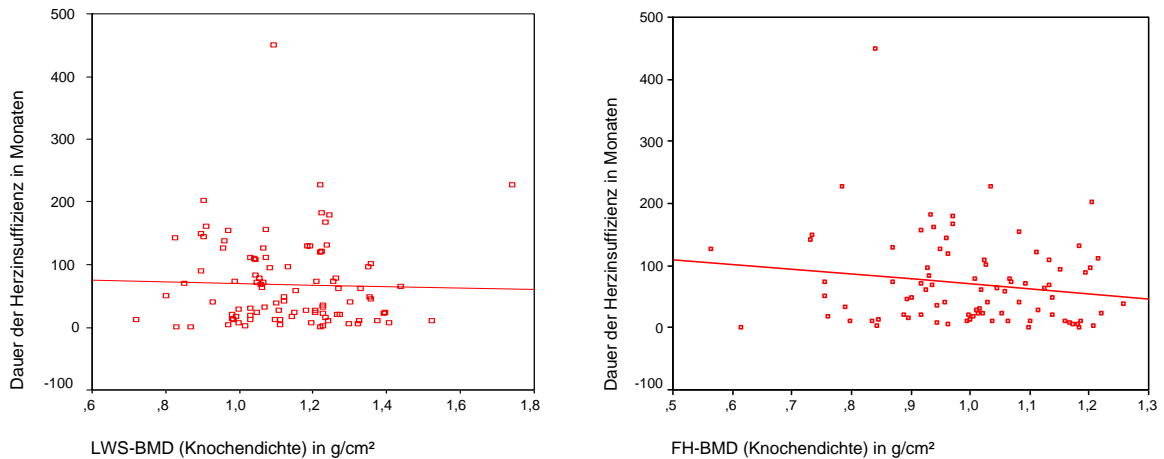


Abbildung 7. Korrelation der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule ($R=-0,033$; $p=0,8$) und am Femurhals ($R=-0,158$; $p=0,1$) mit der Dauer der Herzinsuffizienz.

4.1.3 Untersuchung spezifischer Knochenmarker

Die Mittelwerte der Knochenresorptionsmarker waren im Gegensatz zur Knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung stark erhöht. Pyridinolin und Deoxypyridinolin zeigten eine vier-fache Erhöhung im Vergleich mit der Norm.

Alle außer einem Patienten (97%) hatten erhöhte Pyridinolin- und Deoxypyridinolinwerte (Tabelle 2).

Tabelle 2. Knochenspezifische Marker zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Parameter	Basis
KAPH (10-80 U/l)	28.2±21.8
PYD (18-24 nmol/mmol Cr)	95.4±39.6
DPD (4.5-6 nmol/mmol Cr)	25.4±11.4

Knochenformation: KAPH=Knochenspezifische Alkalische Phosphatase

Knochenresorption: PYD=Pyridinolin; DPD=Deoxypyridinolin

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Knochendichte an der LWS mit PYD ($R=-0.047$, $p=0.8$), DPD ($R=0.098$, $p=0.6$), oder KAPH ($R=0.008$, $p=0.9$). Auch mit der Knochendichte am FH korrelierte keiner der Knochenmarker signifikant (PYD: $R=-0.134$, $p=0.5$; DPD: $R=-0.104$, $p=0.6$; KAPH: $R=-0.100$, $p=0.4$).

4.1.4 Biochemische Untersuchungen des Knochenstoffwechsels

Kreatinin, intaktes Parathormon (iPTH) und Harnstoff-N im Serum waren im Mittel erhöht (Tabelle 3).

Eine Niereninsuffizienz lag bei 54,6% der Patienten vor, wobei diese Patienten eine signifikant erniedrigte mittlere Kreatininclearance von 60.51 ± 15.71 ml/min und ein mittleres erhöhtes Serum-Kreatinin von 1.46 ± 0.48 mg/dl aufwiesen. 13,6% der Patienten hatten einen Vitamin-D-Mangel und ein mittleres 25-OH-Vitamin-D von 31.16 ± 13.83 nmol/l. Ein sekundärer Hyperparathyreodismus zeigte sich bei 54,3% der Patienten und ging bei diesen mit einem mittleren iPTH von 91.34 ± 31.06 pg/ml einher. 28% der männlichen Patienten waren von einem Hypogonadismus betroffen und hatten ein mittleres Testosteron von 222.30 ± 61.69 ng/dl. Das Vorkommen dieser Risikofaktoren für Knochendichteverlust ist in Abbildung 8 zusammengefasst.

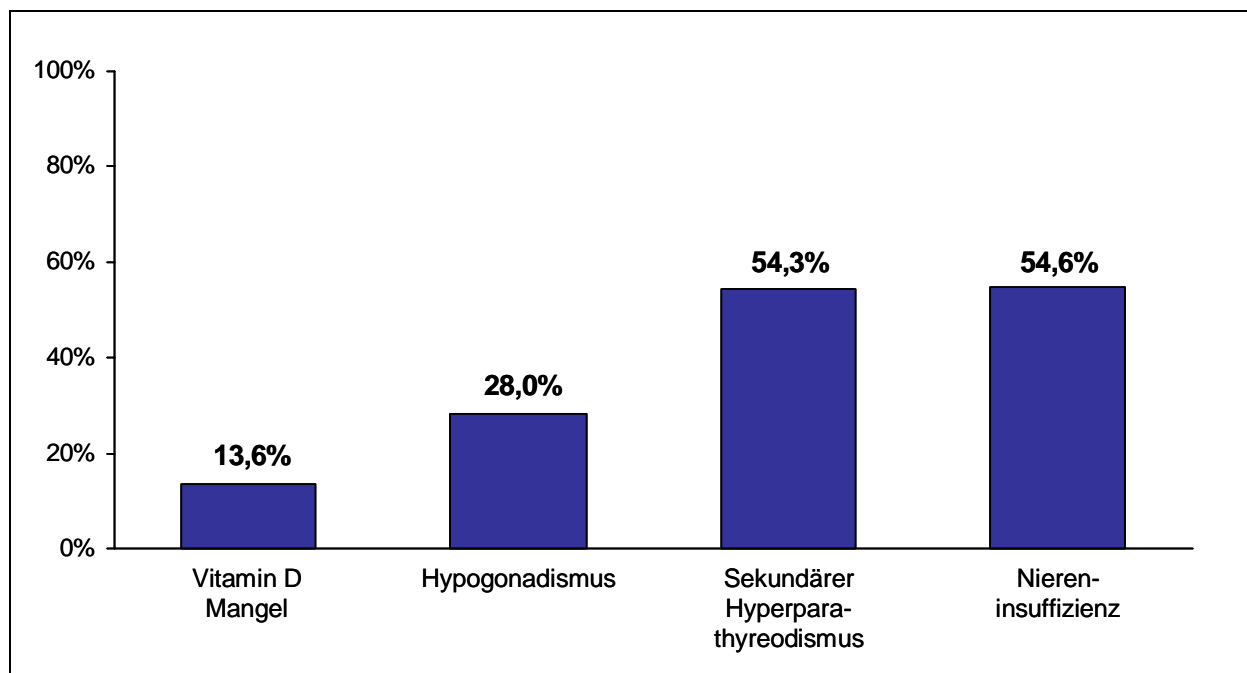


Abbildung 8. Risikofaktoren für den Knochendichteverlust bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Tabelle 3. Biochemische Parameter bei herzinsuffizienten Patienten (n=101)

Biochemische Marker [Normbereich]	Mittelwert \pm Standardabweichung
Urin	
Kalzium/24 h [< 10 mmol]	4,06 \pm 2,64
Phosphat/24 h [< 1000 mg]	780.09 \pm 377.18
Kreatinin/24 h [0,6-2,1 g]	1.40 \pm 0.60
Kreatininclearance [> 80 ml/min]	80.52 \pm 29.53
Serum	
Kalzium [2,2-2,6 mmol/l]	2.36 \pm 0.13
Phosphat [2,5-4,8 mg/dl]	3.04 \pm 0.59
Magnesium [0,7-1,2 mmol/l]	0.81 \pm 0.12
Kreatinin [0,7-1,2 mg/dl]	1,27 \pm 0.42
Harnstoff-N [9-24 mg/dl]	24.74 \pm 16.22
25-OH-VitD [50-300 nmol/l]	111.45 \pm 67.84
iPTH [5-65 pg/ml]	65.54 \pm 37.20
Eiweiß [6.1-8.2 g/dl]	7.56 \pm 0.55
Albumin [3,8-5,1 g/dl]	4.44 \pm 0.42
Gesamt Alkalische Phosphatase [60-190 U/l]	100.65 \pm 49.75
TSH [0.4-4 μ U/ml]	1.65 \pm 1.75
FT3 [2.3-4.2 pg/dl]	3.64 \pm 3.50
FT4 [0.8-1.8 ng/dl]	1.50 \pm 1.07
Prolaktin [< 500 μ U/ml]	167.88 \pm 93.64
Sexualhormone männliche Patienten	
LH [1.5-9.2 mU/ml]	4.46 \pm 3.37
FSH [1-14 mU/ml]	6.84 \pm 6.46
Testosteron [300-900 ng/dl]	435.08 \pm 222.11
Östradiol [15-45 pg/ml]	23.76 \pm 13.99

Der negative Einfluss der Niereninsuffizienz und des sekundären Hyperparathyreodismus auf die Knochendichte bestätigte sich in folgenden Korrelationen:

Die Kreatinin-clearance korreliert signifikant positiv ($R=0,265$, $p=0,02$) (siehe Abbildung 9) und das iPTH signifikant negativ ($R=-0,266$, $p=0,02$) mit der Knochendichte am FH (siehe Abbildung 10), gemessen in Gramm pro Quadratzentimeter. Zugleich zeigten Patienten mit sekundärem Hyperparathyreodismus eine niedrigere Knochendichte am FH als Patienten mit normalen iPTH- Werten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (FH-BMD in g/cm^2 : $0,98\pm 0,16$ vs. $1,00\pm 0,13$, $p=0,6$).

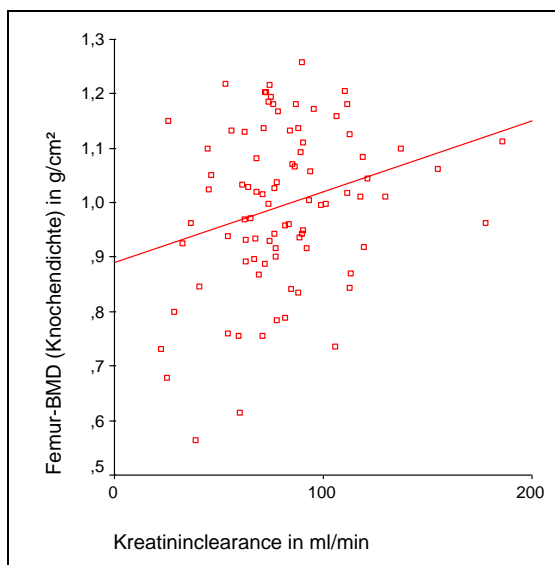


Abbildung 9. Korrelation zwischen der Kreatinin-clearance und der Knochendichte in g/cm^2 am FH ($R=0,265$, $p=0,02$) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

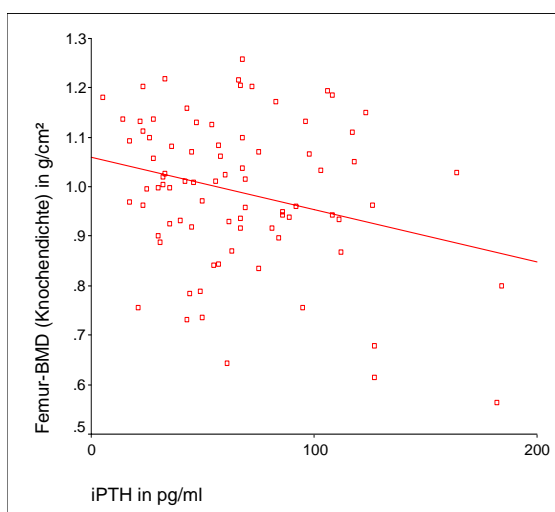


Abbildung 10. Korrelation zwischen iPTH in pg/ml und der Knochendichte in g/cm^2 am FH ($R=-0,266$, $p=0,02$) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Ebenfalls zeigte sich eine hoch signifikant positive Korrelation zwischen iPTH und Serum-Harnstoff-N ($R=0.324$; $p=0.002$), sowie eine hoch signifikant negative Korrelation zwischen iPTH und der Kreatininclearance ($R=-0.419$; $p<0.0001$) (siehe Abbildung 11).

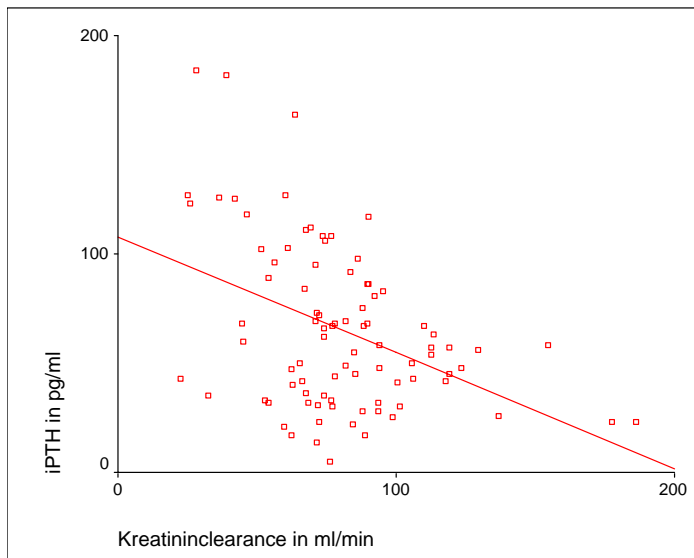


Abbildung 11. Korrelation zwischen iPTH in pg/ml und der Kreatininclearance in ml/min ($R=-0.419$; $p<0.0001$) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Eine signifikante Korrelation zwischen 25-OH-Vitamin-D mit der Knochendichte an der LWS ($R=0.076$; $p=0.5$), sowie am FH ($R=0.110$; $p=0.3$) konnte nicht nachgewiesen werden. Ebenso zeigte Testosteron keine Korrelation mit der Knochendichte an der LWS ($R=-0.063$; $p=0.5$) und am FH ($R=0.094$; $p=0.4$).

Patienten mit 25-OH-Vitamin-D-Mangel zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Knochendichte in g/cm^2 an der LWS (1.13 ± 0.15) und am FH (0.95 ± 0.19) im Vergleich mit Patienten mit 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen über $50nmol/l$ (LWS: 1.12 ± 0.18 , FH: 0.99 ± 0.15). Es zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied in der Knochendichte in g/cm^2 zwischen Patienten mit Hypogonadismus (LWS: 1.13 ± 0.19 , FH: 0.97 ± 0.18) und Patienten mit Testosteronwerten über $300ng/dl$ (LWS: 1.14 ± 0.17 , FH: 1.00 ± 0.13).

4.1.5 Untersuchung hämodynamischer Parameter

Die mittlere, mittels biplaner Lävokardiographie bestimmte Linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) lag bei 28 ± 12 (Bereich: 7-69) %. Die mittlere echokardiographisch bestimmte systolische Durchmesserverkürzung (FS) betrug $16 \% \pm 6\%$ (Bereich: 7-36%).

Der maximale Sauerstoffverbrauch (pVO₂) errechnete sich für die Gesamtpopulation auf 16 ± 4 ml/min/kg (Bereich: 6- 28 ml/min/kg). 44% der Patienten lag unter der Schwelle von 14 ml/min/kg.

Weder die FS korrelierte signifikant mit der Knochendichte in g/cm² an der LWS (R=-0.066, p=0.5) und am FH (R=-0.090, p=0.4) noch die EF (LWS: R=0.006, p=1.0; FH: R=-0.205, p=0.1) oder der maximale Sauerstoffverbrauch (LWS: R=0.003, p=1.0; FH: R=0.055, p=0.6).

Auch mit den Knochenmarkern PYD (R=-0.125; p=0.5), DPD (R= -0.131; p=0.5) und KAPH (R=0.148; p= 0.2) zeigte die FS keine signifikante Korrelation. Ebenfalls korrelierte die EF nicht signifikant mit PYD (R=-0.083; p=0.8), DPD (R=-0.062; p=0.7) und KAPH (R=0.096; p= 0.4). Des weiteren korrelierte auch die maximale Sauerstoffaufnahme nicht signifikant mit den Knochenmarkern PYD (R=0.297; p=0.1), DPD (R=0.375; p=0.05) und KAPH (R=-0.028; p=0.8).

4.2 Veränderungen des Knochenmineralhaushalts im Verlauf von sechs Monaten

4.2.1 Patientencharakteristika

Aus dem Studienkollektiv von 101 Patienten wurde bei 36 männlichen Patienten im Verlauf auch nach sechs Monaten die Knochendichte, sowie knochenspezifische Parameter gemessen. 17 der 36 Patienten erhielten 1000 mg Kalzium/Tag, 19 Patienten erhielten keine Therapie.

Die demographischen und klinischen Patientencharakteristika der Basisuntersuchung dieser 36 Patienten sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Gruppe ohne Kalziummedikation zeigte einen höheren Anteil an Patienten mit NYHA II, wohingegen die Gruppe mit Kalziumtherapie einen höheren Anteil an Patienten mit NYHA I aufwies. Diese Unterschiede spiegelten sich allerdings nicht in den hämodynamischen Parametern, wie Linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) und Fractional Shortening (FS), wieder, die in beiden Gruppen annähernd gleich waren.

Tabelle 4. Patientencharakteristika der Basisuntersuchung (n=36)

Patientencharakteristika	1000 mg Kalzium/ Tag	ohne Therapie
Patientenzahl	17	19
Alter (Jahre)	54±12	53±10
Symptome seit (Monate)	88±116 Monate	95±68 Monate
dCMP/ iCMP (%)	82/18	68/32
NYHA I/ II/ III (%)	41/ 47/ 12	11/ 73/ 16
LVEF (%)	32±13	28±11
FS (%)	18±5	16±5
VO2max (ml/min/kg)	18±4	16±5
Größe (cm)/ Gewicht (kg)	174±6 cm/ 87±16 kg	176±6 cm/ 85±15 kg
Body Mass Index	29±5	28±5
Nikotinabusus (%)	50	63
LWS-BMD (g/cm ²)	1.13±0.17	1.14±0.21
FH-BMD (g/cm ²)	0.96±0.13	0.98±0.15

dCMP= dilatative Kardiomyopathie; iCMP= ischämische Kardiomyopathie;

VO2max= maximaler Sauerstoffverbrauch

4.2.2 Knochendichtemessungen und radiologische Untersuchungen

Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung hatten 11% der Patienten Wirbelsäulenfrakturen. Innerhalb der folgenden sechs Monate erlitt kein Patient eine neue Fraktur.

In der Gruppe ohne Kalziumsubstitution konnte nur an der LWS eine signifikante Knochendichteabnahme gezeigt werden. In der Gruppe mit Kalziumsubstitution war die Knochendichteabnahme an der LWS nicht signifikant. Hier zeigten sich jedoch sowohl die Abnahme der Knochendichte in g/cm², als auch des T-Wertes und Z-Wertes am FH signifikant. Folglich war bei diesen Patienten die Knochendichteabnahme am FH signifikant höher als jungen Männern im Alter von 20 bis 40 Jahren und der alters- und geschlechtsbezogenen Referenzbevölkerung. Folglich tritt die Knochendichteabnahme bei Patienten mit Herzinsuffizienz unabhängig vom Alter auf.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Knochendichteabnahme zwischen den beiden Gruppen. Tabelle 5 zeigt die Knochendichteabnahme an der LWS und am FH in der Gruppe mit Kalziumtherapie und ohne Therapie. Abbildung 12 zeigt die Knochendichte an

der LWS und am FH in g/cm² bei Patienten mit und ohne Kalziumtherapie zur Basisuntersuchung. Abbildung 13 zeigt die prozentuale Knochendichteabnahme an der LWS und am FH in Abhängigkeit von der Kalziumsubstitution.

Tabelle 5. Knochendichte an der LWS und am FH bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Verlauf von sechs Monaten

Parameter		1000 mg Ca/d			ohne Therapie	
		Basis	Delta 0-6 Mo (%)	n.s.	Basis	Delta 0-6 Mo (%)
BMD (g/cm ²)	LWS	1.14±0.16	-0.01±0.02 (-0.9%)	n.s.	1.15±0.21	-0.01±0.03 (-0.9%)*
	FH	0.98±0.13	-0.02±0.02 (-2.0%)**	n.s.	0.99±0.15	-0.01±0.04 (-1.0%)
T-score (%)	LWS	93.3±13.6	-0.88±1.80 (-0.9%)	n.s.	93.9±17.7	-0.79±1.99 (-0.8%)
	FH	91.7±11.9	-1.82±2.46 (-2.0%)*	n.s.	92.9±14.2	-1.11±3.79 (-1.2%)
Z-score (%)	LWS	93.1±14.6	-0.94±1.57 (-1.0%)*	n.s.	95.3±18.0	-0.84±2.27 (-0.9%)
	FH	99.9±12.7	-1.90±2.42 (-1.9%)*	n.s.	103.1±17.2	-0.94±4.40 (-0.9%)

*p<0.05,**p<0.01: signifikanter Unterschied zur Basisuntersuchung innerhalb der Gruppen (Wilcoxon-Test)

n.s.: Kein signifikanter Unterschied der Basis- und Deltawerte zwischen den Gruppen

LWS= Lendenwirbelsäule, FH= Femurhals

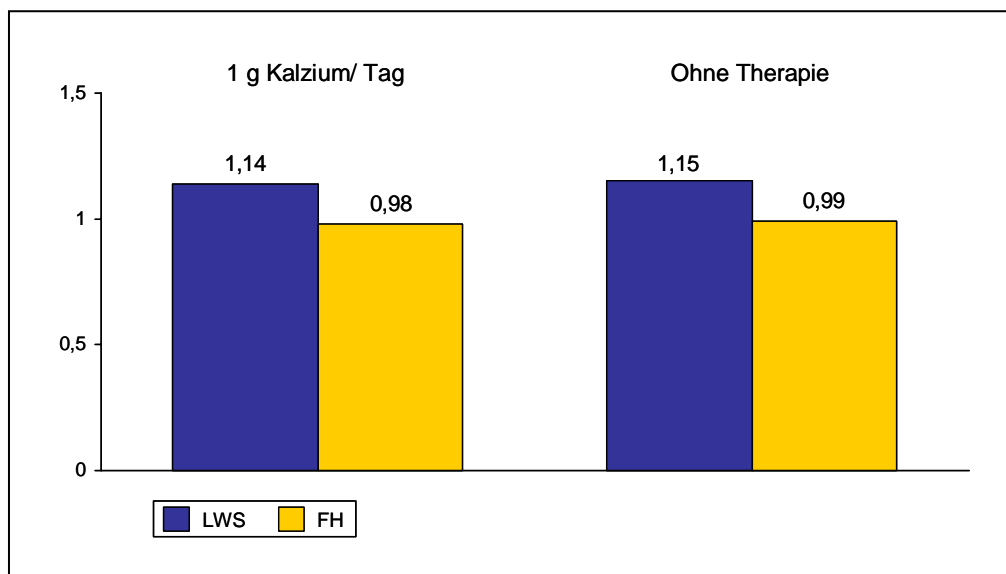


Abbildung 12. Knochendichte an der LWS und am FH in g/cm² bei Patienten mit und ohne Kalziumtherapie zur Basisuntersuchung

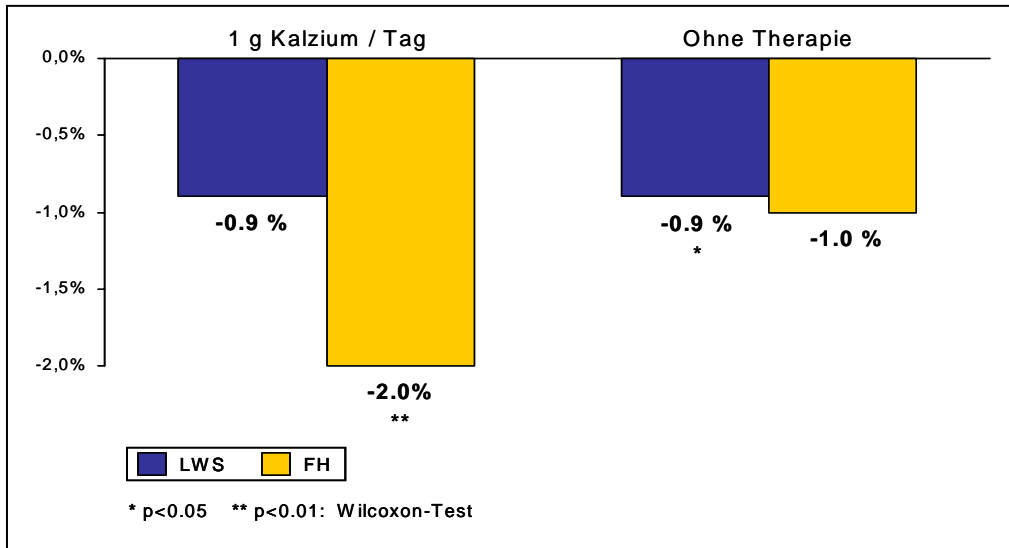


Abbildung 13. Prozentuale Knochendichteabnahme an der LWS und am FH (g/cm²) nach sechs Monaten in Abhängigkeit von einer Kalziumsubstitution

4.2.3 Untersuchung spezifischer Knochenmarker

Die Knochenmarker waren zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung außer der Knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase stark erhöht. Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung und nach sechs Monaten erhöhte Knochenresorptionsmarker, jedoch im Mittel normale Werte des Knochenformationsmarkers Knochenspezifische Alkalische Phosphatase. In der Gruppe ohne Kalziumtherapie zeigte sich eine Zunahme der Knochenmarker, die bei PYD und DPD signifikant war. Bei den mit Kalzium therapierten Patienten kam es nur zu einer nicht signifikanten Zunahme von PYD und der Knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase und bei DPD sogar zu einer Abnahme, die jedoch nicht signifikant war. Nur die Veränderung von DPD war signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen, mit einer Zunahme von DPD in der nicht Osteoporose-prophylaktisch therapierten Gruppe und einer Abnahme in der Kalziumgruppe.

Tabelle 6 zeigt die Knochenformations- und resorptionsparameter zur Basis, nach sechs Monaten und deren Veränderung.

Tabelle 6. Knochenformations- und Resorptionsmarker

Knochenmarker	1000 mg Ca/ Tag		Keine Therapie	
	Basis	Delta 0-6 Mo	Basis	Delta 0-6 Mo
KAPH (10-80 U/l)	29.4±11.2	+2.5±15.2	28.9±15.0	-0.5±26.0
PYD (18-24 nmol/mmol Cr)	108.3±37.8	-0.5±17.0	89.2±20.2	+12.1±12.1*
DPD (4.5-6 nmol/mmol Cr)	30.5±9.4	-2.1±5.8	24.8±6.2	+3.0±4.2* Ψ

*=p<0.05: signifikante Veränderung zur Basisuntersuchung innerhalb der Gruppen

Ψ =p<0.05: signifikanter Unterschied zu Patienten mit Kalziumsubstitution

Knochenformation: KAPH= Knochespezifische Alkalische Phosphatase

Knochenresorption: PYD= Pyridinolin; DPD= Deoxypyridinolin

Zur Bestimmung des Einflusses der Knochenmarker auf die Knochendichteveränderung an der LWS und am FH wurden nur die Daten der Gruppe ohne Kalziumtherapie herangezogen. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Knochendichteveränderung an der LWS und den Knochenmarkern PYD (R=0.258, p=0.4), DPD (R=0.007, p=1.0) und KAPH (R=0.498, p=0.1). Weiterhin konnte auch keine signifikante Korrelation zwischen der Knochendichteveränderung am FH und PYD (R=0.293, p=0.4), DPD (R=0.344, p=0.3), sowie KAPH (R=0.251, p=0.5) festgestellt werden.

4.2.4 Biochemische Untersuchungen des Knochenstoffwechsels

Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung war das Serum-Kreatinin in der Gruppe ohne Kalziumsubstitution signifikant höher (1.5±0.5 vs. 1.2± 0.3 mg/dl), zugleich zeigte sich bei diesen Patienten eine Erhöhung des iPTH (67.4±34.3 vs. 48.5±26.6 ng/dl), als Hinweis auf einen sekundären Hyperparathyreodismus. Die Kreatininclearance lag bei der Gruppe mit Kalziumsubstitution nicht signifikant höher als in der Gruppe ohne Kalziumsubstitution (93.3±36.1 vs. 72.6±23.4 ml/min). Bei 63% der nicht-therapierten Gruppe lag eine Niereninsuffizienz vor und bei 56% ein Hyperparathyreodismus, dagegen nur bei 41% bzw. 24% in der Calcium-Gruppe. Der Prozentsatz an Patienten mit sekundärem Hyperparathyreodismus unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen (p=0.1). Die Testosteronkonzentration war in der Gruppe mit Kalziumsubstitution niedriger: 41% zeigten einen Hypogonadismus verglichen mit 24% in der nicht-therapierten Gruppe. Der Testosteronspiegel nahm in der

nicht-therapierten Gruppe weiter ab, wohingegen er in der Kalziumgruppe zunahm. In der Kalziumgruppe zeigten 13% der Patienten einen 25-OH-Vitamin-D-Mangel, in der Gruppe ohne Kalziumprophylaxe lag hingegen bei keinem Patienten ein 25-OH-Vitamin-D-Mangel vor.

Im weiteren Verlauf zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Veränderung der Laborwerte zwischen den beiden Gruppen. Tabelle 7 zeigt die Veränderung der Laborparameter im Verlauf von sechs Monaten.

Tabelle 7. Veränderung der Laborwerte im Verlauf von sechs Monaten

Parameter (Normalwerte)	Basis		nach sechs Monaten	
	1000 mg Ca/d	ohne Therapie	1000 mg Ca/d	ohne Therapie
Serum				
Kalzium (2.1-2.6 mmol/l)	2.4±0.1	2.4±0.1	2.4±0.1	2.4±0.2
Phosphat (2.5-4.8 mg/dl)	2.8±0.6	2.9±0.4	3.0±0.7	3.0±0.5
Magnesium (0.7-1.2 mmol/l)	0.8±0.2	0.9±0.1	0.8±0.1	0.7±0.4
Eiweiß (g/dl)	7.5±0.5	7.8±0.4	7.5±0.4	7.5±0.5 *
Albumin (3.9-4.8 g/dl)	4.4±0.3	4.2±0.3	4.3±0.2	4.0±0.3 *
Kreatinin (0.5-1.2 mg/dl)	1.2±0.3	1.5±0.6 Ψ	1.2±0.2	1.4±0.4
Harnstoff-N (9-24 mg/dl)	20.8±8.4	28.0±18.7	20.8±7.5	24.3±8.7
Testosteron (300-900 ng/dl)	383.5±152.6	500.2±222.5	432.3±180.1	474.6±225.5
25-OH Vitamin D3 (50-300 nmol/l)	116.6±51.4	151.0±98.1	109.7±45.4	127.3±84.9
iPTH (10-55 pg/ml)	48.5±26.6	67.4±34.3	43.7±20.3	64.2±33.8
APH (40-190 U/l)	96.5±75.3	99.7±45.9	94.7±69.3	108.5±50.3
24-h-Sammelurin				
Phosphat (<1000 mg)	967.4±388.0	864.3±633.3	823.0±289.0	839.6±575.3
Kalzium (<10 mmol)	4.5±3.4	4.0±3.6	4.7±3.9	4.1±3.6
Kreatinin (0,6-2,1 g)	1.5±0.8	1.5±1.0	1.5±0.5	1.4±0.7
Kreatininclearance (>80 ml/min)	93.3±36.1	72.6±23.4	91.5±33.6	77.2±23.4

* =p<0.01: signifikanter Unterschied zur Basis: Wilcoxon Test

Ψ =p<0.05: signifikanter Unterschied zur Kalzium-Gruppe: Mann-Whitney-U Test

Zur folgenden Bestimmung des Einflusses der biochemischen Parameter auf die Knochendichteänderung wurden die Daten der Patienten ohne Kalziumtherapie verwendet.

Nach sechs Monaten zeigte die Veränderung der Kreatininclearance keine signifikante Korrelation mit der Veränderung der Knochendichte am FH ($R=0.196$; $p=0.4$) und an der LWS ($R=0.033$; $p=0.9$), sowie der Knochenmarker PYD ($R=-0.139$; $p=0.7$), DPD ($R=-0.147$; $p=0.7$) und KAPH ($R=0.699$; $p=0.1$). Es zeigte sich kein signifikanter ($p>0.05$) Unterschied in der Knochendichteabnahme zwischen den Patienten mit Niereninsuffizienz (LWS: -0.4% , FH: -1.0%) und den Patienten mit intakter Nierenfunktion (LWS: -1.6% , FH: -1.2%).

Ein Einfluss von iPTH auf die Knochenresorption konnte in folgender Korrelation gezeigt werden: Die Veränderung von iPTH korrelierte signifikant positiv mit der Veränderung des Knochenresorptionsparameters DPD ($R=0.655$; $p<0.04$) (siehe Abbildung 14).

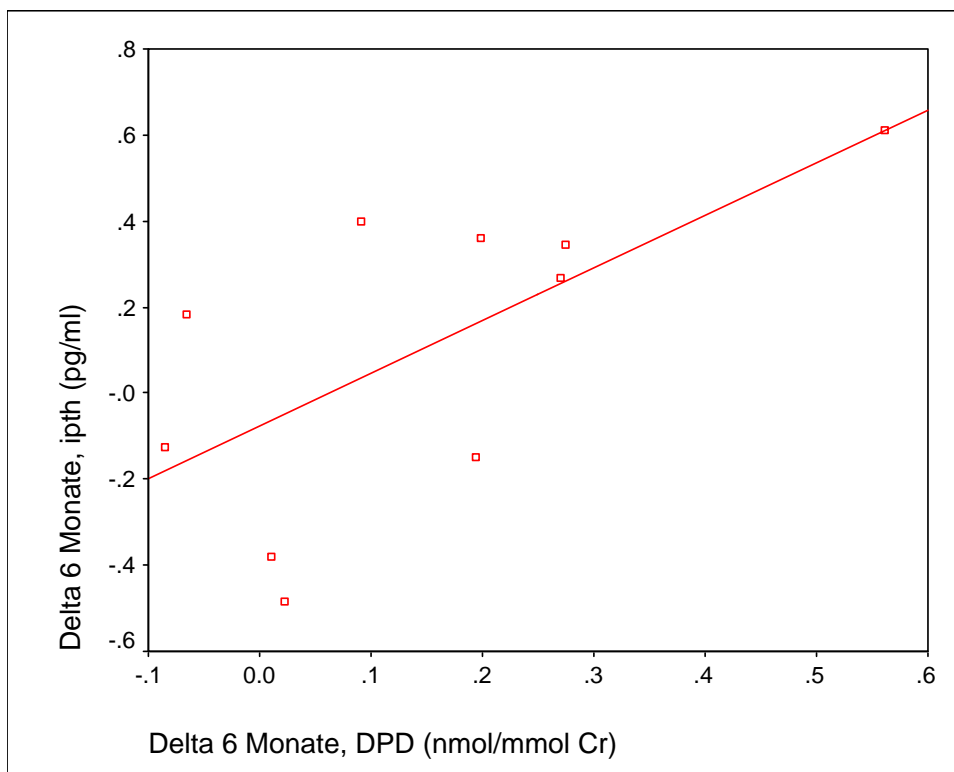


Abbildung 14. Signifikant positive Korrelation zwischen den Veränderungen der Laborparameter iPTH (pg/ml) und DPD (nmol/mmol Cr) ($R=0.655$; $p<0.04$)

Eine Korrelation zwischen der Veränderung von iPTH und der Veränderung der Knochendichte am FH ($R=-0.145$; $p=0.6$) und an der LWS ($R=-0.057$; $p=0.8$), sowie den Knochenmarkern PYD ($R=-0.268$; $p=0.5$) und KAPH ($R=0.269$; $p=0.4$) konnte nach sechs Monaten

noch nicht gezeigt werden. Es zeigte sich allerdings eine nicht signifikant stärkere Knochendichteabnahme bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyreodismus im Vergleich zu Patienten mit normalen iPTH-Werten (siehe Abbildung 15).

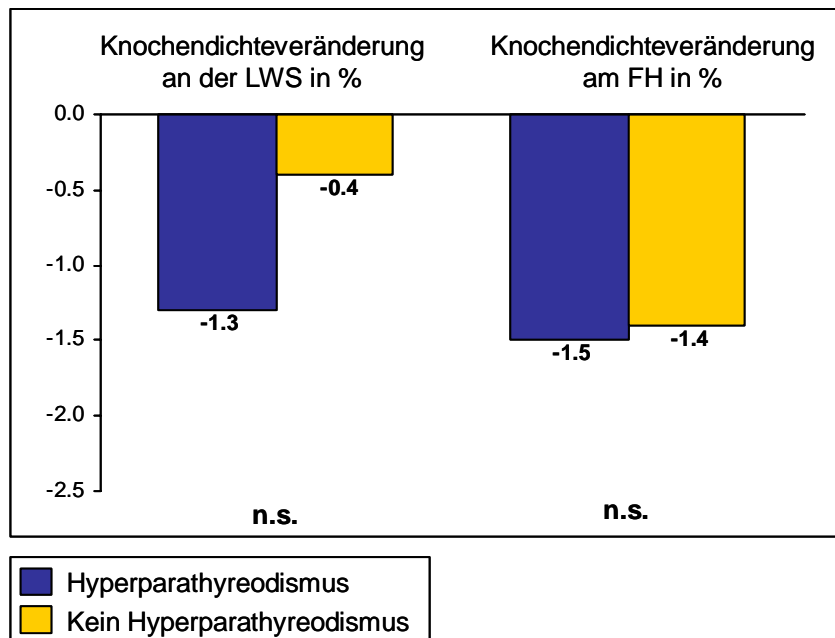


Abbildung 15. Prozentuale Veränderung der Knochendichte an der LWS und am FH (g/cm²) in Abhängigkeit von einem sekundären Hyperparathyreodismus

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Veränderung von Vitamin D und der Veränderung der Knochendichte an der LWS ($R=0.173$; $p=0.5$). Weiterhin korrelierte die Veränderung von 25-OH-Vitamin-D nicht mit der Veränderung der Knochenmarker PYD ($R=-0.242$; $p=0.4$), DPD ($R=-0.137$; $p=0.6$) und KAPH ($R=-0.206$; $p=0.4$).

Die Veränderung des Serum-Testosterons korrelierte weder mit der Knochendichteveränderung am FH ($R=-0.131$, $p=0.6$), noch an der LWS ($R=-0.474$, $p=0.1$). Auch zeigte sich keine Korrelation zwischen der Veränderung des Serum-Testosterons mit der Veränderung der Knochenmarker PYD ($R=-0.118$, $p=0.7$), DPD ($R=-0.205$, $p=0.5$) und KAPH ($R=-0.560$, $p=0.1$).

Es zeigte sich bei Patienten mit Hypogonadismus eine nicht signifikant stärkere Knochendichteabnahme an der LWS im Vergleich zu normogonaden Patienten. Am Femurhals war im

Gegensatz dazu die Knochendichteabnahme bei den Patienten ohne Hypogonadismus stärker ausgeprägt (siehe Abbildung 16).

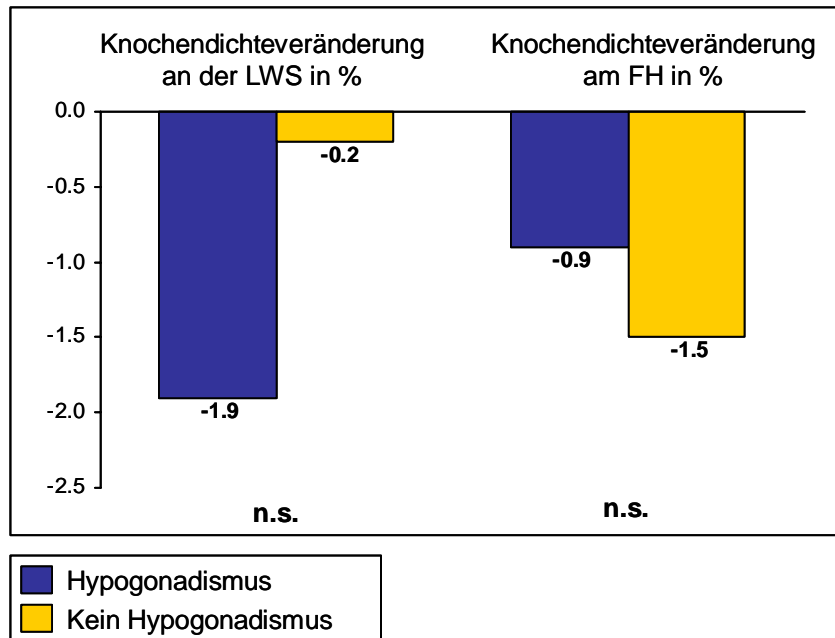


Abbildung 16. Prozentuale Veränderung der Knochendichte an der LWS und am FH (g/cm²) nach sechs Monaten in Abhängigkeit von einem Hypogonadismus

4.2.5 Untersuchung hämodynamischer Parameter

Die Hämodynamischen Parameter Linksventrikuläre Ejektionfraktion (LVEF) (Basis: 29.9±11.5%; nach 6 Monaten: 30.6±11.0%; p=0.2), Fractional Shortening (FS) (Basis: 16.8±4.8%; nach 6 Monaten: 16.4±4.6%; p=0.7) und der maximale Sauerstoffverbrauch (Basis: 16.7±4.7 ml/min/kg; nach sechs Monaten: 16.5±4.3 ml/min/kg; p=0.7) blieben während des Studienzeitraums stabil. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Zur Bestimmung des Einflusses der hämodynamischen Parameter auf die Knochendichteveränderung wurden die Daten der Patienten ohne Kalziumtherapie verwendet.

Eine signifikant positive Korrelation zwischen der Veränderung der LVEF und der Veränderung der Knochendichte konnte am FH (R=0.605; p=0.01), nicht jedoch an der LWS

($R=0.073$; $p=0.8$) nachgewiesen werden (siehe Abbildung 17). Patienten mit verminderter LVEF ($<30\%$: LWS: -0.5% , FH: -0.2%) zeigten allerdings keine signifikant ($p>0.05$) stärkere Knochendichteabnahme als Patienten mit LVEF-Werten $\geq 30\%$ (LWS: -1.5% , FH: -1.8%).

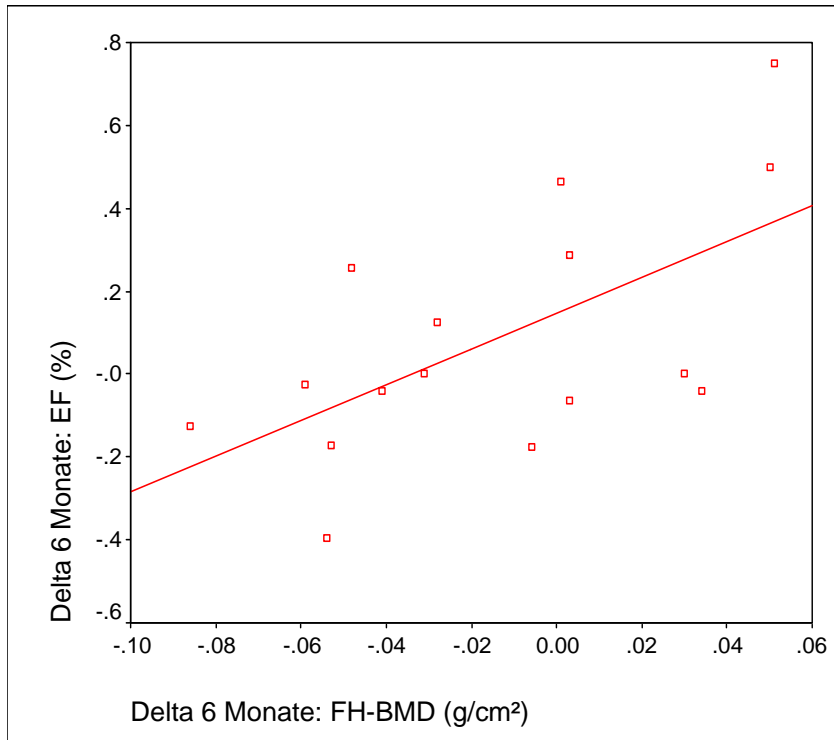


Abbildung 17. Signifikant positive Korrelation zwischen der Veränderung der LVEF und der Veränderung der Knochendichte am FH ($R=0.605$; $p=0.01$) nach sechs Monaten

Die Veränderung des Fractional Shortening (FS) korrelierte nicht signifikant mit der Knochendichteänderung an der LWS ($R=0.138$; $p=0.6$) und am FH ($R=-0.289$; $p=0.3$). Patienten mit verminderter FS ($<13\%$) zeigten eine nicht signifikant stärkere Knochendichteabnahme nach sechs Monaten als Patienten mit einer FS $\geq 13\%$ (siehe Abbildung 18).

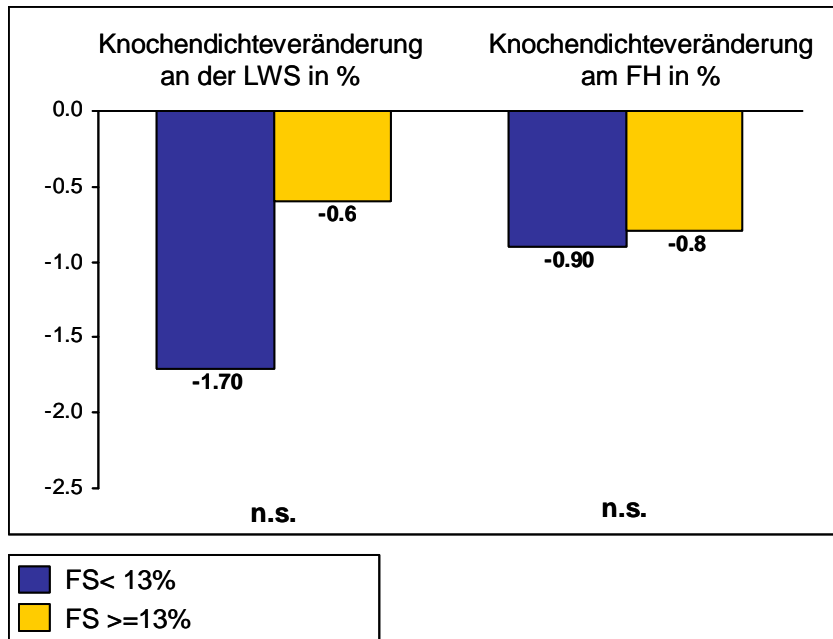


Abbildung 18. Prozentuale Knochendichteabnahme an der LWS und am FH (g/cm^2) nach sechs Monaten in Abhängigkeit von der FS

Auch die Veränderung des maximalen Sauerstoffverbrauchs zeigte keine signifikante Korrelation mit der Knochendichteabnahme an der LWS ($R=0.318$; $p=0.2$) und am FH ($R=-0.056$; $p=0.8$). Patienten mit vermindertem maximalen Sauerstoffverbrauch ($<14\text{ml}/\text{min}$: LWS: -1.4% , FH: -0.2%) zeigten keinen signifikanten ($p>0.05$) Unterschied in der Knochendichteabnahme zu Patienten mit normalem maximalen Sauerstoffverbrauch ($\geq 14\text{ml}/\text{min}$: LWS: -0.3% , FH: -2.0%).

4.2.6 Einfluss von Schleifendiuretika und Marcumar auf die Knochendichte

In der Kalziumgruppe wurden 47% der Patienten mit Antikoagulantien und 65% mit Schleifendiuretika therapiert. In der Gruppe ohne Kalziumprophylaxe erhielten 79% der Patienten Antikoagulantien und 84% Schleifendiuretika. Zur Bestimmung des Einflusses der Therapie mit Schleifendiuretika und Marcumar auf die Knochendichteveränderung wurden die Daten der Patienten ohne Kalziumtherapie verwendet.

Die Knochendichteabnahme an der LWS und am FH zeigte nach sechs Monaten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Schleifendiuretika- bzw. Marcumareinnahme und denjenigen ohne diese Therapie (siehe Abbildungen 19 und 20).

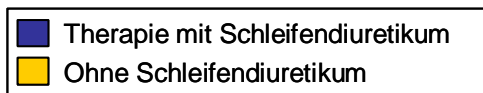
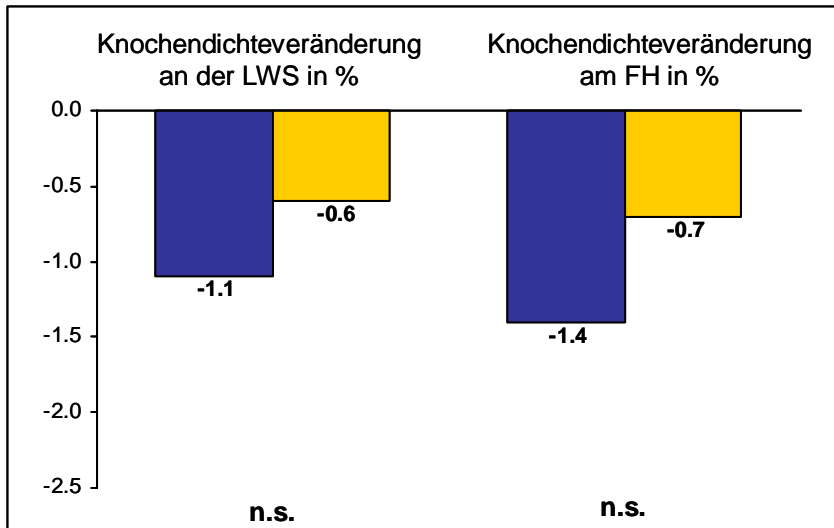


Abbildung 19. Prozentuale Knochendichteabnahme an der LWS und am FH (g/cm^2) in Abhängigkeit von der Therapie mit Schleifendiuretika

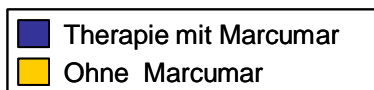
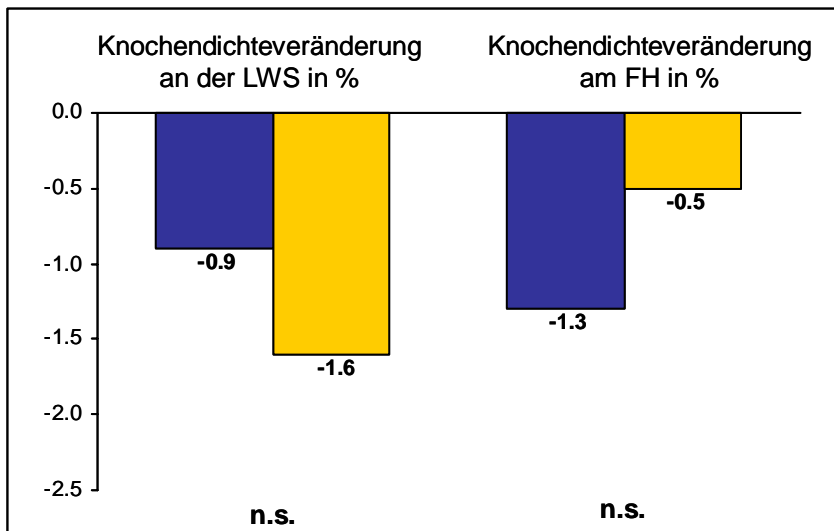


Abbildung 20. Prozentuale Knochendichteabnahme an der LWS und am FH (g/cm^2) in Abhängigkeit von der Therapie mit Marcumar

4.3 Veränderungen des Knochenmineralhaushalts im Verlauf von zwölf Monaten

4.3.1 Patientencharakteristika

Von den insgesamt 101 Patienten wurde bei 33 Patienten auch nach zwölf Monaten die Knochendichte, sowie knochenspezifische Parameter gemessen. 17 der 33 Patienten erhielten 1000 mg Kalzium/Tag, 16 Patienten erhielten keine Therapie. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf den Nikotinabusus. In der Gruppe ohne Osteoporose-prophylaktischer Therapie rauchten 75% im Gegensatz zu 46% in der Kalziumgruppe. Die demographischen und klinischen Patientencharakteristika der Basisuntersuchung dieser 33 Patienten sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8. Patientencharakteristika zur Basisuntersuchung (n=33)

Patientencharakteristika	1000 mg Ca/d	ohne Therapie
Patientenzahl	17	16
Alter (Jahre)	52±9	52±10
Symptome seit (Monate)	94±115 Monate	97±69 Monate
dCMP/ iCMP (in %)	71/29	63/37
NYHA I/ II/ III (in %)	29%/ 65%/ 6%	13%/ 75%/ 12%
LVEF (%)	31±12	28±10
FS (%)	18±5	17±4
VO2max (ml/min/kg)	18 ±3	16±6
Größe (cm)/ Gewicht (kg)	174±5/ 86±17	176±7/ 85±15
Body Mass Index	29±5	27±5
Nikotinabusus (%)	46	75
LWS-BMD (g/cm ²)	1.12±0.15	1.16±0.20
FH-BMD (g/cm ²)	0.95±0.13	0.99±0.15

4.3.2 Knochendichtemessungen und radiologische Untersuchungen

In der Gruppe ohne Kalziumsubstitution war die Knochendichteabnahme an der LWS hoch signifikant. Zudem war sie signifikant ausgeprägter als bei dem Referenzkollektiv von jungen Männern im Alter von 20 bis 40 Jahren (T-Wert). In der Gruppe mit Kalziumsubstitution war die Abnahme der Knochendichte an LWS und FH signifikant. Die signifikante Abnahme sowohl des T-Wertes als auch des Z-Wertes am FH in der Kalziumgruppe zeigt die signifikant höhere Knochendichteabnahme in diesem Bereich im Vergleich mit jungen Männern im Alter von 20 bis 40 Jahren und mit dem alters- und geschlechtsangepassten Referenzkollektiv. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Knochendichteabnahme zwischen den Gruppen. Tabelle 9 zeigt die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und am FH im Verlauf von 12 Monaten. In Abbildung 21 ist die Basisknochendichte (g/cm²) an der LWS und am FH bei Patienten mit und ohne Kalziumtherapie dargestellt.

Tabelle 9. Knochendichte zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung und Veränderung nach zwölf Monaten an der Lendenwirbelsäule und am FH

Parameter		1000 mg Ca ²⁺ /d			ohne Therapie	
		Basis	Delta 0-12 Mo (%)	n.s.	Basis	Delta 0-12 Mo
BMD (g/cm ²)	LWS	1.12±0.15	-0.01±0.02 (-0.9%)*	n.s.	1.16±0.2	-0.02±0.02 (-1.7%)**
	FH	0.95±0.13	-0.02±0.03 (-2.1%)*	n.s.	0.99±0.15	-0.02±0.05 (-2.0%)
T-score (%)	LWS	91.3±12.3	-1.12±2.12 (-1.2%)	n.s.	95.4±19.4	-1.63±1.36 (-1.7%)**
	FH	88.8±12.1	-1.50±2.65 (-1.7%)*	n.s.	92.1±14.2	-1.20±4.62 (-1.3%)
Z-score (%)	LWS	91.4±12.4	-1.12±2.09 (-1.2%)	n.s.	92.7±14.4	-1.13±2.33 (-1.2%)
	FH	96.6±12.7	-1.41±2.92 (-1.5%)*	n.s.	100.0±16.9	-1.14±5.26 (-1.1%)

*p<0.05,**p<0.01: signifikanter Unterschied zur Basisuntersuchung innerhalb der Gruppen (Wicoxon-Test)

n.s.: Kein signifikanter Unterschied der Basis- und Deltawerte zwischen den Gruppen

LWS= Lendenwirbelsäule, FH= Femurhals

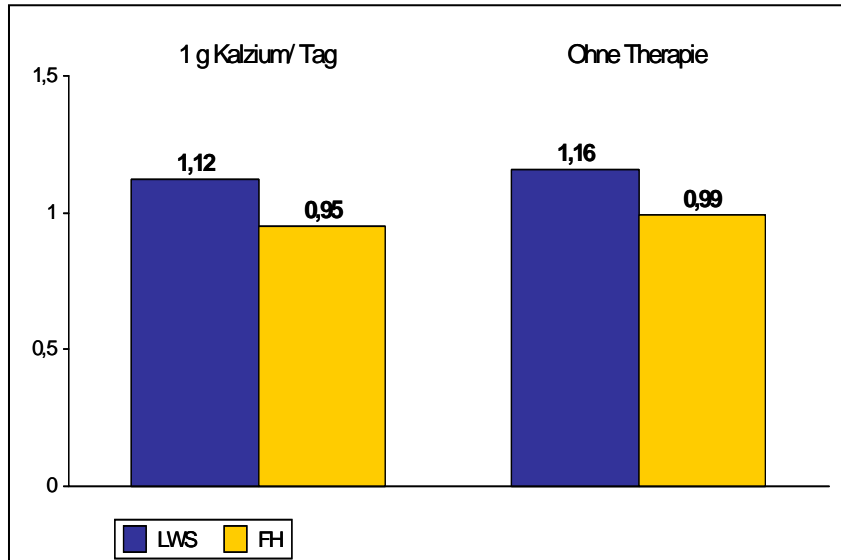


Abbildung 21. Basisknochendichte an der LWS und am FH (g/cm²) bei Patienten mit und ohne Kalziumtherapie

Abbildung 22 zeigt die prozentuale Knochendichteabnahme an der LWS und am FH in g/cm² nach zwölf Monaten in Abhängigkeit von einer Kalziumsubstitution.

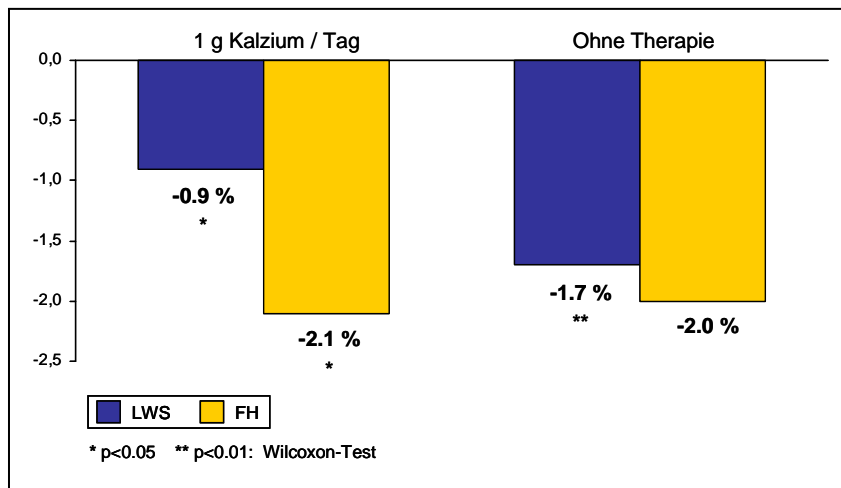


Abbildung 22. Prozentuale Knochendichteabnahme an der LWS und am FH (g/cm²) nach zwölf Monaten in Abhängigkeit von einer Kalziumsubstitution. p<0.05, p<0.01: Signifikanter Unterschied zur Basisuntersuchung innerhalb der Gruppen (Wilcoxon-Test).

4.3.3 Untersuchung spezifischer Knochenmarker

Alle Patienten zeigten erhöhte Knochenresorptionsparameter, nur ein Patient eine erhöhte Knochenspezifische Alkalische Phosphatase. Die Knochenresorptionsparameter waren zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung insgesamt stark erhöht und auch im weiteren Verlauf zeigte sich ein nicht signifikanter Anstieg der Knochenformations- und resorptionsparameter innerhalb der Gruppen. Die Zunahme der Knochenresorptionsparameter fiel in der Gruppe ohne Kalziumsubstitution nicht signifikant stärker aus. Die Gruppen unterschieden sich weder zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung noch nach zwölf Monaten signifikant voneinander (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10. Knochenformations- und Resorptionsmarker

Knochenmarker	1000 mg Kalzium/ Tag		Keine Therapie	
	Basis	Delta 0-12 Monate	Basis	Delta 0-12 Monate
KAPH	25.9±13.1	+7.9±21.4	32.8±26.6	+0.22±30.4
PYD	107.6±40.9	+2.6±22.0	89.0±18.8	+15.2±22.8
DPD	29.6±10.5	+1.5±6.7	25.1±5.3	+1.6±8.2

Knochenformation:

KAPH=Knochenalkalische Phosphatase (10-80 U/l)

Knochenresorption:

PYD= Pyridinolin (18-24 nmol/mmol Cr)

DPD= Deoxypyridinolin (4.5-6 nmol/mmol Cr)

Es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen der Veränderung der Knochenresorptionsparameter PYD ($R=-0.283$; $p=0.3$) und DPD ($R=-0.328$; $p=0.2$), sowie dem Knochenformationsmarker KAPH ($R=-0.082$; $p=0.7$) mit der Knochendichte an der LWS nachgewiesen werden. Ebenso korrelierte nur die KAPH mit der Knochendichteveränderung am FH ($R=-0.590$; $p=0.01$), die Knochenresorptionsmarker nicht (PYD: $R=-0.124$, $p=0.7$; DPD: $R=-0.032$, $p=0.9$).

4.3.4 Biochemische Untersuchungen des Knochenstoffwechsels

Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung war das iPTH in der Gruppe ohne Therapie erhöht (iPTH=69.2±32.5) und lag in der mit Kalzium therapierten Gruppe im oberen Normbereich (iPTH=50.2±26.6). Auch das Serum-Kreatinin war in der Gruppe ohne Therapie erhöht (Serum-Kreatinin=1.4±0.3) und in der Kalzium-Gruppe ebenfalls im oberen Bereich (Serum-Kreatinin=1.1±0.2). In der nicht therapierten Gruppe wiesen 53.3% einen sekundären Hyperparathyreodismus auf und 56.3% eine Niereninsuffizienz, hingegen nur 35.3% bzw. 29.4% in der therapierten Gruppe. 25-OH-Vitamin-D lag bei beiden Gruppen im Normbereich; ein 25-OH-Vitamin-D-Mangel war bei 8.3% der nicht therapierten Gruppe vorhanden und bei 17.6% der therapierten Gruppe. 25-OH-Vitamin-D zeigte in der Kalzium-Gruppe eine stärkere Zunahme als in der nicht therapierten Gruppe (Delta 0-12 Monate: 27.3±82.5% vs. 18.1±71.2%), jedoch ohne statistische Signifikanz. Das Serum-Testosteron war in der Gruppe ohne Therapie höher, nur 25% hatten einen Hypogonadismus im Gegensatz zu 58.8% der therapierten Patienten. Die Unterschiede der Basis-Laborparameter zwischen den Gruppen mit und ohne Kalziumsubstitution waren jedoch nicht signifikant.

Innerhalb der zwölf Monate stieg die Prävalenz des sekundären Hyperparathyreodismus in der Gruppe ohne Kalziumtherapie weiter (sekundärer Hyperparathyreodismus: Basis: 53%., nach 12 Monaten: 56%) und in der Gruppe mit Kalziumtherapie zeigte sich eine signifikante Abnahme (sekundärer Hyperparathyreodismus: Basis: 35%., nach zwölf Monaten: 6%) (siehe Abbildung 23).

Die Alkalische Phosphatase nahm in beiden Gruppen ab, signifikant jedoch nur in der Kalzium-Gruppe (Delta 0-12 Monate=-5.5±10.1%; p<0.05). Tabelle 11 zeigt die Veränderung der Laborwerte im Verlauf von zwölf Monaten.

Tabelle 11. Veränderung der Laborwerte im Verlauf von zwölf Monaten

Parameter (Normalwerte)	Basis		nach zwölf Monaten	
	1000 mg Ca/d ohne Therapie		1000 mg Ca/d ohne Therapie	
Serum				
Kalzium (2.1-2.6 mmol/l)	2.3±0.1	2.3±0.1	2.4±0.1	2.4±0.1
Phosphat (2.5-4.8 mg/dl)	2.7±0.7	2.9±0.4	2.8±0.6	3.0±0.6
Magnesium (0.7-1.2 mmol/l)	0.8±0.2	0.8±0.1	0.8±0.1	0.9±0.2
Eiweiß (6,1-8,2 g/dl)	7.6±0.3	7.6±0.6	7.5±0.4	7.8±0.6
Albumin (3.9-4.8 g/dl)	4.5±0.3	4.3±0.3 Ψ	4.2±0.2**	4.1±0.2
Kreatinin (0.5-1.2 mg/dl)	1.1±0.2	1.4±0.3	1.2±0.3	1.5±0.7
Harnstoff-N (9-24 mg/dl)	17.6±7.9	22.7±4.8 Ψ	18.5±7.2	26.4±20.5
Testosteron (350-900 ng/dl)	379.4±162.2	479.9±196.1	393.2±170.4	504.6±210.0
25-OH Vitamin D3 (50-300 nmol/l)	102.1±45.1	113.7±103.5	109.1±48.6	91.9±51.6
iPTH (10-55 pg/ml)	50.2±26.6	69.2±32.5	37.4±16.2*	79.2±58.0
APH (40-190 U/l)	93.8±68.8	99.9±49.5	85.1±64.3*	95.1±55.2
24-h-Sammelurin				
Phosphat (<1000 mg)	857.7±387.3	851.8±577.7	925.1±518.7	916.6±461.4
Kalzium (<10 mmol)	4.2±3.1	5.0±3.1	5.3±2.8	5.2±3.8
Kreatinin (0,6-2,1 g)	1.5±0.7	1.6±0.5	1.7±0.9	1.6±1.0
Kreatininclearance (>80 ml/min)	99.1±31.1	79.2±22.9	92.8±27.7	75.1±23.8

* p<0.05;** p<0.01:signifikanter Unterschied zur Basis (Wilcoxon-Test);

Ψ p<0.05:signifikanter Unterschied zu Patienten mit Kalziumtherapie: Mann-Whitney-U-Test

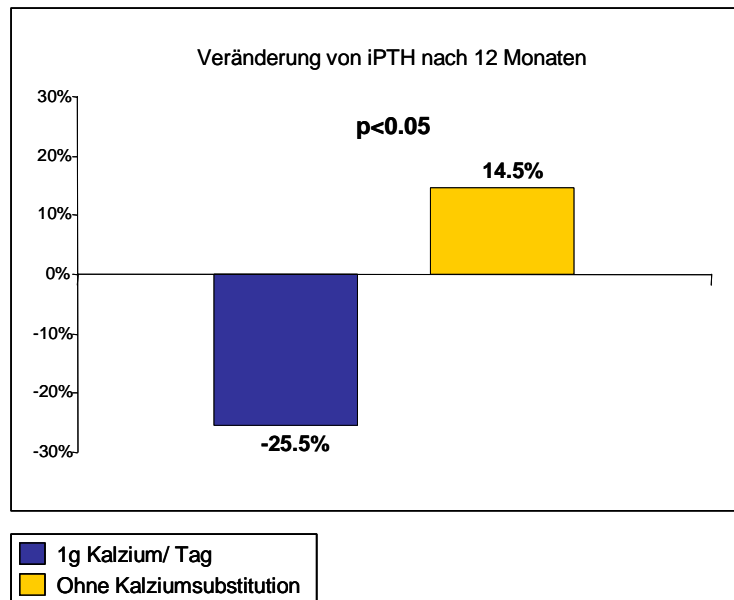


Abbildung 23. Veränderung von iPTH nach zwölf Monaten in Abhängigkeit von einer Kalziumsubstitution

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Veränderung der Kreatininclearance und der Knochendichteveränderung an der LWS ($R = -0.075$; $p = 0.8$) und am FH ($R = -0.262$; $p = 0.3$).

Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 80 ml/min) zeigten eine nicht signifikant stärkere Abnahme der Knochendichte an der LWS und am FH als Patienten mit normaler Nierenfunktion, bei denen am FH sogar eine Zunahme zu sehen war (FH-BMD Delta 0-12 Monate: $+0.4 \pm 2.5\%$) (siehe Abbildung 24).

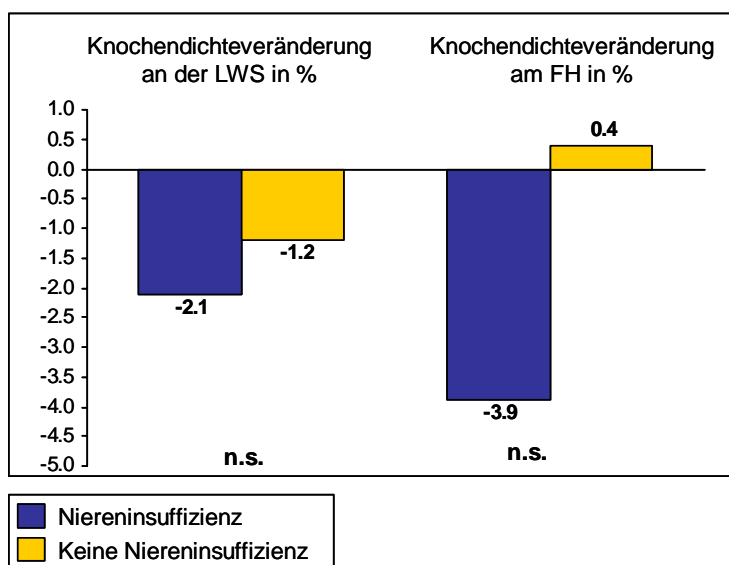


Abbildung 24. Veränderung der Knochendichte an der LWS und am FH bei Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz

Eine signifikante Korrelation zwischen Veränderung von 25-OH-Vitamin-D und der Knochendichte an der LWS ($R=0.367$; $p=0.3$) oder am FH ($R=0.422$; $p=0.3$) konnte nach zwölf Monaten nicht nachgewiesen werden. Auch zeigte sich bei Patienten mit 25-OH-Vitamin-D-Mangel (LWS: $\%-0.2$, FH: $+3\%$) kein signifikanter ($p>0.05$) Unterschied in der Knochendichteabnahme an der LWS und am FH nach zwölf Monaten zu den Patienten ohne Vitamin-D-Mangel (LWS: -1.3% , FH: -3.1%).

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Veränderung von iPTH und der Knochendichteabnahme an der LWS ($R=-0.539$; $p<0.05$), nicht jedoch mit der Knochendichteabnahme am FH ($R=-0.005$; $p=1.0$) nach zwölf Monaten (siehe Abbildung 25). Es zeigte sich jedoch kein signifikanter ($p>0.05$) Unterschied in der Knochendichteabnahme zwischen Patienten mit (LWS: -1.9% ; FH: 0%) und ohne Hyperparathyreoidismus (LWS: -1.2% ; FH: -3.5%).

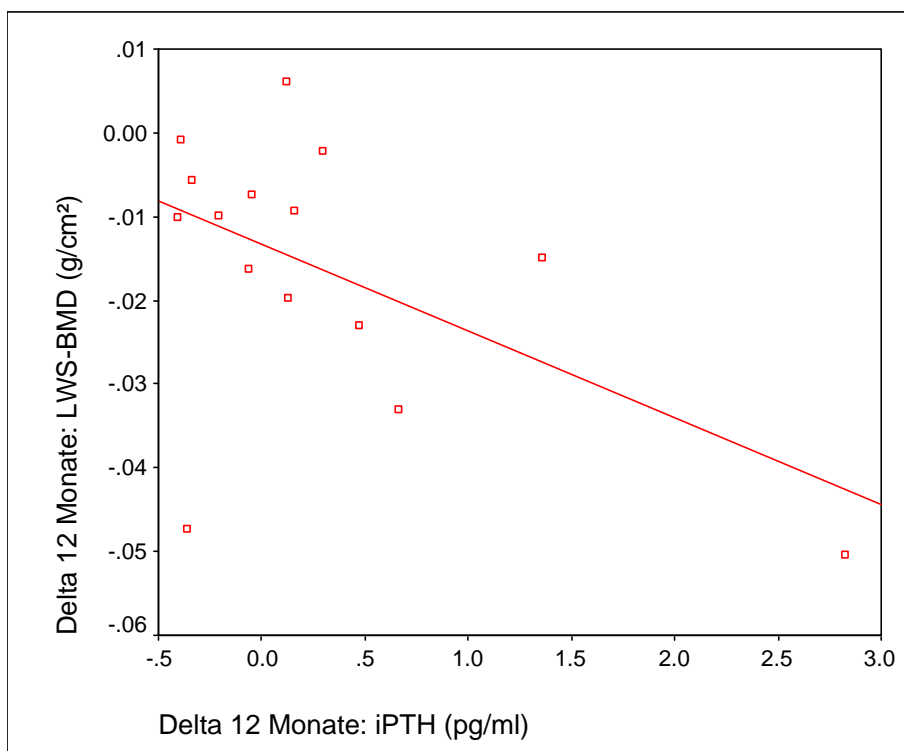


Abbildung 25. Signifikante Korrelation zwischen der Knochendichteabnahme and der LWS und der Veränderung von iPTH ($R=-0.539$; $p<0.05$)

Des weiteren korrelierte die Knochendichteabnahme weder an der LWS, noch am FH mit der Veränderung des Testosterons (Delta-LWS: $R=0.027$; $p=0.9$, Delta-FH: $R=0.137$; $p=0.6$)

nach zwölf Monaten. Auch zeigten Patienten mit Hypogonadismus keinen signifikanten Unterschied in der Knochendichteabnahme an der LWS und am FH verglichen mit normogonaden Patienten (siehe Abbildung 26).

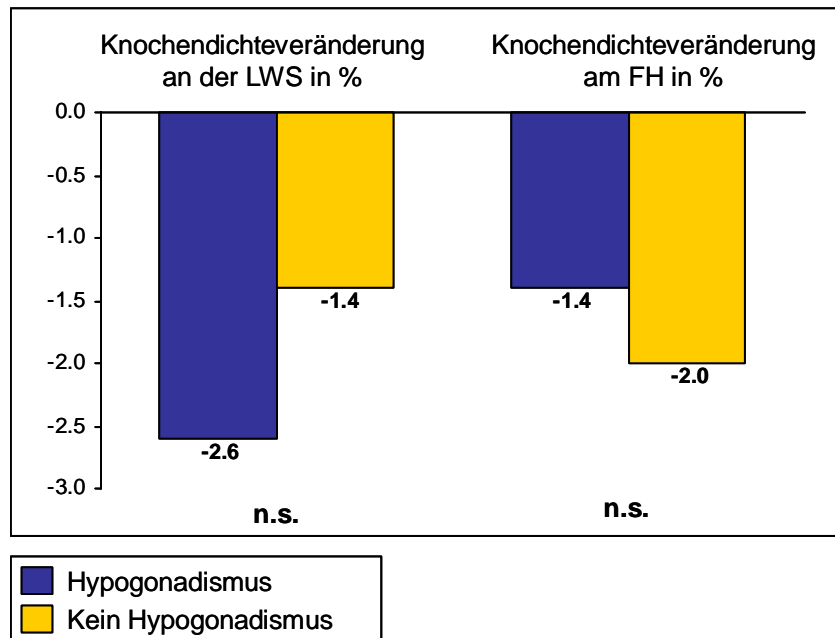


Abbildung 26. Knochendichteveränderung an der LWS und am FH nach zwölf Monaten in Abhängigkeit von einem Hypogonadismus

4.3.5 Untersuchung hämodynamischer Parameter

Die Hämodynamischen Parameter Linksventrikuläre Ejektionfraktion (LVEF) (Basis: $29.4 \pm 10.7\%$; nach zwölf Monaten: $31.4 \pm 11.1\%$; $p=0.2$), Fractional Shortening (FS) (Basis: $17.7 \pm 4.4\%$; nach zwölf Monaten: $17.1 \pm 5.9\%$; $p=0.6$) und der Lungenfunktionsparameter maximaler Sauerstoffverbrauch (Basis: 17.0 ± 4.8 ml/min/kg; nach zwölf Monaten: 17.5 ± 5.0 ml/min/kg; $p=0.9$) blieben während des Studienzeitraums stabil. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die Veränderung des hämodynamischen Parameters FS zeigte keine signifikante Korrelation mit der Knochendichteabnahme an der LWS ($R=-0.363$; $p=0.2$) und am FH ($R=-0.466$; $p=0.1$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Knochendichteabnahme zwischen

den Patienten mit einer FS < 13% (LWS: +0.6%, FH:-10.4%) und Patienten mit einer FS ≥ 13% (LWS: -1.9%, FH: -0.3%).

Weiterhin gab es keine signifikante Korrelation zwischen der Veränderung der LVEF mit der Knochendichteabnahme an der LWS (R=0.086; p=0.8) oder am FH (R=0.124; p=0.7) nach zwölf Monaten. Auch zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Knochendichteabnahme nach zwölf Monaten zwischen Patienten mit verminderter LVEF (<30%: LWS: -1.7%, FH: -1.0%) und Patienten mit einer LVEF ≥ 30% (LWS: -1.8%, FH: -3.2%).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Knochendichteabnahme bei Patienten mit vermindertem maximalen Sauerstoffverbrauch (<14ml/min: LWS: -1.9%, FH: -0.5%) im Vergleich mit Patienten mit einem maximalen Sauerstoffverbrauch ≥ 14ml/min (LWS: -1.8%, FH: -2.3%).

4.3.6 Einfluss von Schleifendiuretika und Marcumar auf die Knochendichte

In der Kalziumgruppe erhielten 71% Furosemid und 59% Marcumar; in der Gruppe ohne Kalziumsubstitution erhielten dagegen 69% Furosemid, sowie 69% Marcumar.

Es zeigte sich nach zwölf Monaten kein signifikanter Unterschied in der Knochendichteabnahme zwischen den Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt wurden (LWS: -1.8%, FH: -1.9%) und denjenigen ohne diese Therapie (LWS: -1.5%, FH: -1.9%). Es konnte auch kein signifikanter Unterschied in der Knochendichteabnahme zwischen Patienten unter Marcumar (LWS: -1.4%, FH: -2%) und denjenigen ohne Marcumartherapie (LWS: -2.4%, FH: -1.5%) festgestellt werden.

5 Diskussion

5.1 Knochendichtemessungen

Die chronische Herzinsuffizienz beeinflusst verschiedene Organfunktionen und Körperkreisläufe, so unter anderem den Knochenmineralhaushalt. Im Gegensatz zu Nieren- und Leberinsuffizienz (Katz 1992, Porayko 1991) wurde die chronische Herzinsuffizienz bisher nur in wenigen Studien mit einer Störung des Knochenhaushalts in Zusammenhang gebracht (Christ 1996, Shane 1997).

Diese Studie zeigt, dass trotz relativ normaler mittlerer T- und Z-Werte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nach den Kriterien der WHO (Kanis 1994) zu 40% (LWS: 30%; FH: 18%) eine Osteopenie und zu 16% (LWS: 15%; FH: 7%) eine Osteoporose am Femurhals und/oder an der Lendenwirbelsäule vorliegt. Eine normale Knochendichte wurde bei weniger als der Hälfte der Patienten (48%) gefunden.

Osteoarthritische Veränderungen der Lendenwirbelsäule und Gefäßverkalkungen der Aorta könnten gering höhere Knochendichtemesswerte an der LWS (LWS-BMD $1,13 \pm 0,17 \text{ g/cm}^2$) im Vergleich zum FH (FH-BMD $0,99 \pm 0,15 \text{ g/cm}^2$) bewirken (Dawson-Hughes 1990, Orwoll 1990, Ross 1988). Die pathologisch erniedrigten Knochendichtewerte waren in einem geringen Prozentsatz (4%) mit atraumatischen Wirbelkörperfrakturen verbunden.

Die vorliegenden Ergebnisse stimmen mit Querschnittsstudien überein, die bei über 50% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine verminderte Knochendichte angaben.

Vereinbar mit den vorgestellten Daten zeigte sich bei 66% der Patienten in der Studie von Kersch-Schindl und Mitarbeitern eine Osteoporose und/ oder Osteopenie (Kersch-Schindl 2003). Eine Querschnittsstudie von Shane und Mitarbeitern zur Untersuchung der Knochendichte bei 101 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zeigte bei 43% der Patienten eine Osteopenie an der Lendenwirbelsäule und bei 42% der Patienten am Femurhals, eine Osteoporose lag bei 7% (LWS) bzw. 19% (Femurhals) der Patienten vor (Shane 1997). Weiterhin zeigten sie, dass eine niedrige Knochendichte vor Herztransplantation mit einem Trend zu einer erhöhten Frakturrate nach Herztransplantation assoziiert war (Shane 1996). Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz fanden sie bei 8.5% der Patienten Wirbelsäulenfrakturen (Shane 1996). Der deutlich höhere Prozentsatz an Frakturen im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv könnte an der durchschnittlich höheren NYHA-Klassifikation (NYHA III-IV) ihrer Patienten im Vergleich zu unseren Patienten (vor allem NYHA I-III)

gelegen haben. Nach Angabe der Autoren sind die Knochendichtewerte an der LWS durch Gefäßverkalkungen der Aorta möglicherweise falsch hoch gemessen. Dies erklärt den geringeren Prozentsatz an Osteoporose an der LWS in ihrem Patientenkollektiv.

Auch Christ und Mitarbeiter untersuchten 39 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und stellten signifikant verringerte Knochendichtewerte im Vergleich mit einem altersentsprechenden Referenzkollektiv fest. Sie fanden bei 23% der Patienten eine Osteoporose an der Lendenwirbelsäule und bei 33% am Femurhals (Christ 1996).

Im Gegensatz dazu fanden Lee und Mitarbeiter bei ihrem Studienkollektiv von nur 14 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine normale mittlere Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und nur am Femurhals eine verminderte mittlere Knochendichte im Vergleich mit einem altersentsprechenden Referenzkollektiv. Trotz der normalen Knochendichte an der Lendenwirbelsäule stellten sie jedoch bei 14% der Patienten Kompressionsfrakturen an der Wirbelsäule fest. Angesichts der geringen Patientenzahl von Lee und Mitarbeitern ist dieser Prozentsatz an Frakturen jedoch eher nicht repräsentativ.

Muchmore und Mitarbeiter haben 76 Patienten vor und nach Herztransplantation auf eine Osteopathie hin untersucht. Sie berichteten über eine 20-prozentige Reduktion der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule bei über vierzigjährigen Patienten vor Herztransplantation und eine weitere Knochendichteabnahme bei 97% der Patienten nach Herztransplantation (Muchmore 1991). Eine Querschnittsstudie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz von Werner und Mitarbeitern fand bei 39% der Patienten eine Osteopenie an der LWS und bei 27% am FH. 18% der Patienten hatten eine Osteoporose an der LWS und 8% am FH. Trotz dieser Befunde wiesen nur 4% der Patienten Frakturen als Folge der pathologischen Mineral-salzminderung auf (Werner 1999). Der höhere Anteil an Patienten mit Osteopenie/Osteoporose im Studienkollektiv von Werner und Mitarbeitern könnte am höheren Prozentsatz an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und sekundärem Hyperparathyreoidismus liegen.

Eine niedrige Knochendichte war bei unseren Patienten weniger häufig als bei Patienten mit terminaler Lungenerkrankung vor Lungentransplantation (Shane 1996). Bei diesen Patienten hatten nur 20% am FH und 35% an der LWS T-Werte über -1 .

Stefan Anker und Mitarbeiter untersuchten den Zusammenhang von Kachexie und Knochendichte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Dabei wurde Kachexie definiert als trockener Gewichtsverlust von $\geq 7.5\%$ über einen Zeitraum von \geq sechs Monaten verglichen mit vorherigem normalen Körpergewicht. Dabei stellten sie fest, dass die Knochendichte bei

kachektischen Patienten gegenüber einem altersangeglichenen Kontrollkollektiv erniedrigt war, nicht dagegen bei nicht-kachektischen Patienten (Anker 1999). Im Gegensatz zu Anker und Mitarbeitern fanden sich in unserem Patientengut bei einem durchschnittlich erhöhten BMI von 27 keine kachektischen Patienten.

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig der longitudinale Verlauf der Knochendichte bei chronischer Herzinsuffizienz dargestellt. Sowohl in der Kalziumgruppe als auch in der Gruppe ohne Osteoporoseprophylaxe nahm die Knochendichte kontinuierlich ab. Eine gleichzeitige Abnahme der Z-Werte zeigt, dass die Abnahme der Knochendichte altersunabhängig war. Signifikant war die Knochendichteabnahme in der Kalziumgruppe am FH (-2%, $p < 0.01$) nach 6 Monaten und nach 12 Monaten sowohl am FH (-2.1%, $p < 0.05$) als auch an der LWS (-0.9%, $p < 0.05$). Bei den Patienten ohne Osteoporoseprophylaxe nahm die Knochendichte an der LWS, sowohl nach sechs (-0.9%, $p < 0.05$) als auch nach 12 Monaten (-1.7%, $p < 0.01$) signifikant ab.

Weder nach sechs Monaten, noch nach zwölf Monaten konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Kalziumeinnahme und den Patienten ohne Osteoporoseprophylaxe in Bezug auf die Knochendichteabnahme festgestellt werden. Nach sechs Monaten erlitt kein Patient eine neue Fraktur. Innerhalb von zwölf Monaten trat bei 6% der Patienten eine atraumatische Fraktur auf.

Im Folgenden soll auf einzelne Einflussgrößen für den Knochenmasseverlust eingegangen werden.

5.2 Untersuchung spezifischer Knochenmarker

Die aktuelle Knochenmasse ist das Ergebnis zweier kontinuierlich gegenläufiger Prozesse, dem Knochenabbau durch Osteoklasten und dem Knochenaufbau durch Osteoblasten. Veränderungen im Knochenumbau, wie eine vermehrte Knochenresorption und/oder eine gestörte Knochenformation, spiegeln sich in der Veränderung der Konzentrationen spezifische Knochenmarker wieder.

Die vorliegenden Daten zeigen signifikant erhöhte Knochenresorptionsparameter, die mit normalen mittleren Werten für Knochenformationsmarker einhergehen. Als Ausdruck der gesteigerten Knochenresorption zeigten Pyridinolin und Deoxypyridinolin eine vierfache Erhöhung im Vergleich mit der Norm. Diese Abkopplung von Knochenformation und

-resorption ist mit für den Knochenmasseverlust verantwortlich. Wie auch Daten von Stempfle und Mitarbeitern nach Herztransplantation (Stempfle 1999) zeigten die Knochenmarker als dynamische Parameter des Knochenstoffwechsels eine hohe Variationsbreite.

Bisherige Daten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zeigten ähnliche Daten. Die erwähnte Studie von Christ und Mitarbeitern zeigte bei herzinsuffizienten Patienten eine verminderte Knochenformation bei erhöhter Knochenresorption. Erhöhte Deoxypyridinolinwerte lagen bei 76% und eine erhöhte Kalziumausscheidung bei 18% der Patienten vor, wobei 56% der Patienten ein vermindertes Osteocalcin aufwiesen (Christ 1996).

Auch Schleithoff und Mitarbeiter fanden bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz niedrige Spiegel von intaktem Osteocalcin als Marker der Knochenformation. Bei herzinsuffizienten Patienten war das intakte Osteocalcin 44.5% niedriger ($p < 0.01$) als in einer Kontrollgruppe (Schleithoff 2003).

Ähnlich stellten Shane und Mitarbeiter in ihrer Querschnittstudie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sehr hohe Knochenresorptionsmarker Pyridinolin, Deoxypyridinolin und Hydroxyprolin fest. In dieser Studie zeigte sich als indirekter Marker des Knochenstoffwechsels eine normale Kalziumausscheidung. Während männliche herzinsuffiziente Patienten ein leicht erhöhtes Osteocalcin aufwiesen, war in allen übrigen Gruppen keine Erhöhung des Markers nachweisbar.

In einer Querschnittsstudie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz fanden Werner und Mitarbeiter signifikant erhöhte Knochenresorptionsmarker (Pyridinolin, Deoxypyridinolin). Die Knochenformationsmarker waren im Normbereich (Werner 1999).

In der vorliegenden Studie zeigte sich sowohl nach sechs als auch nach zwölf Monaten eine nicht signifikante Zunahme der Knochenformations- und resorptionsparameter bei allen Patienten.

Es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen der Veränderung der Knochenmarker PYD, DPD und KAPH mit der Knochendichteveränderung an der LWS und am FH nachgewiesen werden.

Nach Herztransplantation konnten Shane und Mitarbeiter eine direkte Assoziation zwischen der Knochendichteabnahmerate und den Werten der Knochenresorptionsparameter zeigen (Shane 1997 (B)).

Ähnlich stellten Seibel und Mitarbeiter bei Patienten mit Osteoporose eine biochemisch nachgewiesene gesteigerte Knochenresorption (Pyridinium-Crosslinks) gegenüber Patienten ohne Osteoporose fest. Folglich haben Patienten mit biochemisch nachgewiesener, gesteigerter

Knochenresorption ein höheres Risiko für einen Knochendichteverlust (Seibel 1992 und 1994). Zusätzlich zeigten van Daele et al. eine Assoziation zwischen Pyridinium-Crosslinks und dem Frakturrisiko an der Hüfte (van Daele 1996).

5.3 Biochemische Untersuchungen des Knochenstoffwechsels

5.3.1 Rolle einer Niereninsuffizienz in Bezug auf den Knochenstoffwechsel

55% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zeigten eine eingeschränkte Nierenfunktion. Vergleichbar mit unseren Daten stellten auch Christ und Mitarbeiter bei 53% der herzinsuffizienten Patienten eine Niereninsuffizienz fest (Christ 1996).

Es ist bekannt, dass die chronische Herzinsuffizienz mit einer gestörten Nierenfunktion assoziiert ist (Dzau 1987). Eine erniedrigtes Herzminutenvolumen sowie die Gabe von Schleifen-diuretika und Vasodilatoren führt zu einer Verminderung des arteriellen Blutvolumens, der renalen Perfusion und folglich der glomerulären Filtrationsrate.

Folge der renalen Minderperfusion ist die verminderte Konversion von 25-OH-Vitamin-D zu 1,25-OH-Vitamin-D und ein Abfall des 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (Llach 1995). Dies führt durch eine Verminderung der Plasmakalziumkonzentration und wahrscheinlich vor allem durch Wegfall des inhibitorischen Effektes von 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D auf die Nebenschilddrüse zu einem Anstieg der Parathormon-Ausschüttung (Llach 1995, Slatopolsky 1984). Dies scheint zum Teil auch auf den Wegfall des negativen Einflusses von Vitamin-D auf die Parathormon (PTH) Gen Transkription zurückzugehen (Goltzmann 1995).

Reichel und Mitarbeiter (Reichel 1991) zeigten, dass ein sekundärer Hyperparathyreodismus schon im frühen Stadium der Niereninsuffizienz und auch bei normalen Serum- Kalzium- und Phosphatwerten vorkommt. Sie fanden bei Patienten mit leichter chronischer Niereninsuffizienz signifikant erhöhte iPTH-Spiegel und verminderte Vitamin-D-Spiegel (Reichel 1991). Auch die Daten von Glendenning und Mitarbeitern legen nahe, dass iPTH ansteigt, wenn die Kreatininclearance unter 70 ml/min fällt, bevor Veränderungen des Plasmakalziums, Phosphats oder Bikarbonats auftreten (Glendenning 1999). Weitere Studien belegten diese Ergebnisse (Fajtova 1995).

Der katabole Effekt von iPTH bewirkt die Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen. Dies führt zur erhöhten Konzentration von Kalzium und Phosphat im Serum und im Urin. Dieser Prozess scheint durch Osteoklasten vermittelt zu sein; der Mechanismus der

Osteoklastenstimulation durch Parathormon ist allerdings noch unklar (Goltzmann 1995). Daten von Mc Sheehy et al. deuten an, dass iPTH erst eine vermehrte Bildung von Osteoblasten bewirkt, die im Folgenden eine Knochenresorption durch Osteoklasten stimulieren (Mc Sheehy 1986).

In der vorliegenden Studie zeigte sich der Zusammenhang der Nierenfunktion mit der Knochendichte in der positiven Korrelation zwischen der Kreatininclearance und der Knochendichte am FH. Ein signifikanter Unterschied in der Knochendichteabnahme nach sechs und zwölf Monaten zwischen Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz konnte allerdings nicht gezeigt werden.

In der Studie von Kersch-Schindl und Mitarbeitern zeigte sich bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sowie Herztransplantierten eine verminderte Kreatininclearance, und bei letzteren eine positive Korrelation zwischen Kreatininclearance und Knochendichte (Kersch-Schindl 2003). Dieser Zusammenhang wurde bisher schon bei Nierentransplantierten festgestellt (Heaf 2000, Kokado 2000).

Wie oben erläutert, kann eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu einem sekundären Hyperparathyreodismus führen. Dieser Zusammenhang konnte in der negativen Korrelation zwischen der Kreatininclearance und dem iPTH gezeigt werden.

Des Weiteren wurde in dieser Studie der sekundäre Hyperparathyreodismus als ursächlicher Faktor für den Knochendichteverlust bei chronischer Herzinsuffizienz bestätigt. 54% der Patienten zeigten einen sekundären Hyperparathyreodismus zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung. Auch Shane sowie Christ und Mitarbeiter zeigten bei 30% bzw. 46% ihrer herzinsuffizienten Patienten einen sekundären Hyperparathyreodismus (Christ 1996, Shane 1997 (A)). Die steigernde Wirkung von iPTH auf die Knochenresorption zeigte sich in der signifikant positiven Korrelation zwischen Serum iPTH und dem Knochenresorptionsparameter DPD. Weiterhin konnte zur Basisuntersuchung eine signifikant negative Korrelation zwischen iPTH und der Knochendichte am Femurhals festgestellt werden, sowie nach 12 Monaten auch zwischen der Veränderung von iPTH und der Knochendichteabnahme an der LWS.

5.3.2 Auswirkungen eines 25-OH-Vitamin-D-Mangels auf die Knochendichte

Vergleichbar mit anderen Studien lag bei 14% der Patienten ein 25-OH-Vitamin-D-Mangel vor (Christ 1996, Shane 1997). Es zeigte sich keine Korrelation zwischen 25-OH-Vitamin-D

und der Knochendichte an der LWS und am FH. Weiterhin konnte weder nach sechs noch nach zwölf Monaten ein signifikanter Unterschied in der Knochendichteabnahme an der LWS und am FH zwischen Patienten mit 25-OH-Vitamin-D-Mangel und Patienten mit normalen 25-OH-Vitamin-D-Werten gezeigt werden.

Bisherige Studien haben gezeigt, dass die Herzinsuffizienz zu verminderter Beweglichkeit führt (Kriegsmann 1997, Albanese 1999). Immobilität wiederum führt zu geringerer Sonnenlichtexposition und folglich zu verminderter 25-OH-Vitamin-D-Synthese. Zusätzlich zeigte sich bei immobilere Patienten eine vermehrte Knochenresorption (Bischoff 1999, Krolner 1983, Leblanc 1990). Auch andere Studien zeigten, dass eine Verminderung der Vitamin-D-Metaboliten mit höheren Resorptionsparametern und einer stärkeren Knochendichteabnahme einhergehen (Henderson 1995).

5.3.3 Rolle des Hypogonadismus in Bezug auf den Knochenmetabolismus

Als weitere Ursache für Knochendichteverlust bei der terminalen Herzinsuffizienz liegt ein Hypogonadismus bei 28% der männlichen Studienpopulation vor. Dies übertrifft den Normalbereich des altersassoziierten Hypogonadismus (Kaufmann 1998) und wurde auch von Christ und Mitarbeitern bei 26% der herzinsuffizienten Patienten festgestellt (Christ 1996). Viele chronische systemische Erkrankungen verursachen einen Hypogonadismus, sowohl über eine direkte testikuläre Wirkung, als auch über eine Verminderung der Gonadotropinsekretion. Ein Hypogonadismus wurde bisher bei der chronischen Niereninsuffizienz (Holdsworth 1977) sowie Leberzirrhose (Baker 1976) beschrieben. Im Zusammenhang mit der chronischen Herzinsuffizienz liegen bisher noch keine Daten vor.

Auch in der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Testosteronwerten und der Knochendichte bei herzinsuffizienten Patienten gezeigt werden. Der Testosteronspiegel nahm in der nicht Osteoporose-prophylaktisch therapierten Gruppe nach sechs Monaten ab. Die Abnahme war allerdings nicht signifikant und könnte auch in der pulsatilen täglichen Ausschüttung von Testosteron begründet sein, die zu überproportional häufigen Messungen im Tal oder Gipfelbereich geführt haben könnte.

Trotz guten körperlichen Zustands der meisten Patienten mit einem durchschnittlichen NYHA-Klassifikationsgrad II war ein Hypogonadismus in diesem Patientengut häufig. Östrogene und Androgene hemmen über spezifische Rezeptoren die IL-6-Gen Transkription (Bellido 1993, Girasole 1992). Unter einem Sexualhormonmangel kommt es daher zu einer gesteigerten IL-6 Produktion, wodurch die Bildung von Osteoklasten und die

Knochenresorption stimuliert wird (Girasole 1992, Jilka 1992). Darüber hinaus kann eine Verminderung der Sexualhormone die Sensitivität der Zellen gegenüber iPTH verstärken (Orimo 1972). Obwohl eine Hormonersatztherapie günstige Wirkungen zeigen könnte, ist die vorzugsweise intramuskuläre Injektion von Testosteron auf Grund der Antikoagulation bei der terminalen Herzinsuffizienz oft kontraindiziert. Neue Applikationen in Form von Gel können möglicherweise das Problem lösen (Rhoden 2004).

5.4 Einfluss hämodynamischer Parameter auf den Knochenstoffwechsel

Der Zusammenhang der Knochendichte mit hämodynamischen Parametern zeigte sich in der signifikant positiven Korrelation zwischen der Veränderung der Ejektionsfraktion und der Veränderung der Knochendichte am Femurhals ($R=0.605$; $p=0.01$) nach sechs Monaten.

Es gibt bisher keine Längsschnittstudien, die einen Zusammenhang zwischen der Abnahme der Knochendichte und hämodynamischen Parametern nachweisen konnte. Nur in einer kleinen Querschnittsstudie (Christ 1996) wurde bereits eine schwach negative Korrelation zwischen der Ejektionsfraktion und der Knochendichte am Femurhals beschrieben.

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme mit der Knochendichte an der LWS bzw. am FH gezeigt werden. Die maximale Sauerstoffaufnahme stellt einen guten Kurzzeit- und Langzeit-Prediktor für kardiale Dekompensationen sowie Mortalität bei schwerer Herzinsuffizienz dar (Mancini 1991). Eine verminderte kardiopulmonale Leistung kann über eine geringere Mobilität einen Verlust an Knochensubstanz bewirken. Insgesamt ist eine signifikante Korrelation auch zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme und der Knochendichte wahrscheinlich, könnte aber auf Grund der hohen Variationsbreite des Parameters, einer hohen Variabilität der Messmethode und vielschichtiger Ursachen des Knochendichteverlusts schwer nachzuweisen sein.

5.5 Medikamente als Risikofaktoren für einen Knochendichteverlust

Eine Therapie mit Schleifendiuretika erfolgte bei 78% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Knochendichteabnahme zwischen Patienten mit Schleifendiuretika-einnahme und denjenigen ohne diese Therapie.

Der nicht signifikante Unterschied liegt wohl in der geringen Patientenzahl unseres Studienkollektivs begründet.

Aus bisherige Daten ist bekannt, dass die regelmäßige Einnahme von Schleifendiuretika eine vermehrte Ausscheidung von Kalzium im Urin bewirkt und folglich über einen sekundären Hyperparathyreodismus (Leblanc 1990) zur Knochendichteabnahme führt (Ooms 1993). Um die Serum-Kalzium-Konzentrationen im Normalbereich zu halten, kommt es bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, zu vermehrter Parathormonsynthese, die eine wesentliche Ursache des Knochendichteverlustes darstellt (Rejnmark 2001). Folglich kann die vermehrte Kalziumausscheidung und der erhöhte Parathormonspiegel bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auch durch die Wirkung der Schleifendiuretika erklärt werden.

Tromp und Mitarbeiter stellten fest, dass Patienten mit Schleifendiuretika-Therapie im Gegensatz zu Patienten ohne diese Therapie ein höheres Risiko für osteoporotische Frakturen haben sowie eine signifikant niedrigere Knochendichte an der Hüfte aufweisen (Tromp 2000). Auch Heidrich und Mitarbeiter zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen der Einnahme von Schleifendiuretika und Frakturen an der Hüfte (Heidrich 1991). Zusätzlich kann die Therapie mit starken Schleifendiuretika das Plasmavolumen verringern und folglich die Nierendurchblutung drosseln, sowie die glomeruläre Filtrationsrate verringern (Packer 1986).

Neben den Schleifendiuretika beeinflussen auch Antikoagulantien den Knochenmineralhaushalt. In der vorliegenden Studie erhielten 73% der Patienten auf Grund einer niedrigen Ejektionsfraktion Marcumar. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Knochendichteabnahme an der LWS und am FH zwischen den Gruppen mit Marcumartherapie und ohne diese Therapie, was möglicherweise auch an der geringen Fallzahl liegt. Marcumar, ein Vitamin-K-Antagonist, vermindert die Vitamin-K-abhängige Karboxylierung des Osteokalzin, das im vollständig carboxylierten Zustand für die Knochenformation zuständig ist. Die daraus folgende Einschränkung der Knochenformation kann eine Osteopenie bewirken. Philip und Mitarbeiter konnten bei ihrem Patientengut unter Marcumartherapie einen Knochendichteverlust von 10% an der Lendenwirbelsäule und in 9% am Radius nachweisen (Philip 1995).

5.6 Prävention der Osteoporose bei der chronischen Herzinsuffizienz mit Kalzium

In unserer Studie zeigte sich in der Gruppe mit Kalziumtherapie nach sechs Monaten eine signifikante Abnahme der Knochendichte am FH und nach zwölf Monaten sowohl am FH als

auch an der LWS. Bei den Patienten ohne Osteoporoseprophylaxe nahm die Knochendichte an der LWS sowohl nach sechs als auch nach zwölf Monaten signifikant ab.

Weder nach sechs Monaten, noch nach zwölf Monaten konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Kalziumeinnahme und den Patienten ohne Osteoporoseprophylaxe festgestellt werden. Dagegen zeigte sich nach zwölf Monaten unter Kalziumsubstitution eine signifikante Abnahme des iPTH (Hyperparathyreodismus: Basis: 35%, nach zwölf Monaten: 6%), das ohne Therapie weiter stieg (Hyperparathyreodismus: Basis: 53%:, nach zwölf Monaten: 56%).

Eine hemmende Wirkung von Kalzium auf die Knochenresorption konnte anhand der Knochenresorptionsmarker festgestellt werden. Ohne Osteoporoseprophylaxe kam es schon nach sechs Monaten zu einer signifikanten Zunahme der Knochenresorptionsparameter Pyridinolin und Deoxypyridinolin. Der Unterschied zwischen den Gruppen war für Deoxypyridinolin sogar signifikant, welches in der Kalziumgruppe eine Abnahme zeigte.

Folglich zeigte sich in der vorliegenden Studie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unter Kalziumtherapie, trotz der hemmenden Wirkung auf die Knochenresorption und den sekundären Hyperparathyreodismus, nach wie vor eine signifikante Knochendichteabnahme.

Bisher gibt es keine Präventionsstudie der Osteoporose bei der chronischen Herzinsuffizienz. Es ist bekannt, dass eine niedrige diätetische Kalziumaufnahme einen Risikofaktor für niedrige Knochendichte und Hüftfrakturen darstellt (Huuskonen 2000, Holbrook 1988). Folglich wird Kalzium in der Prävention und der Behandlung der Osteoporose häufig eingesetzt. Eine Studie von Bendich und Mitarbeitern zeigte, dass eine tägliche Kalziumsubstitution von 1200 mg das Auftreten von osteoporotischen Hüftfrakturen signifikant reduziert (Bendich 1999). Andere Studien zeigten eine günstige Wirkung von Kalzium bei der postmenopausalen und glukokortikoid-induzierten Osteoporose. Bei gesunden postmenopausalen Frauen konnte die tägliche Einnahme von 1g Kalzium die Knochendichteabnahme und die Frakturnrate verringern (Reid 1995). Bei rheumatologischen Patienten, die mit Kortikoiden behandelt wurden, konnte ein leichter Anstieg der Knochenmasse unter Kalzium und Vitamin-D-Therapie festgestellt werden, wobei Vitamin-D keine zusätzliche Wirkung zeigte (Bijlsma 1988).

Einerseits könnte die Studienzeit von zwölf Monaten zu kurz gewesen sein, um eine günstige Wirkung von Kalzium auf die Knochendichte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu zeigen. Andererseits kann Kalzium allein die multifaktoriell negativen Einflüsse auf die Knochendichte wohl nicht ausgleichen.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersuchte die Veränderung des Knochenmineralhaushalts in einer Querschnittsanalyse bei 101 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Darüber hinaus wurde die prophylaktische Gabe von 1 g Kalzium pro Tag versus keiner Osteoporoseprophylaxe in Bezug auf die Frakturrate, den Knochenmineralhaushalt und die Knochendichte in einer prospektiven Längsschnittstudie über einen Zeitraum von zwölf Monaten untersucht.

Bei Einschluss in die Studie hatten nach den WHO-Kriterien 30% der 101 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine Osteopenie an der Lendenwirbelsäule und 18% am Femurhals. Eine Osteoporose lag bei weniger Patienten vor: in 15% an der Lendenwirbelsäule und in 7% am Femurhals. Mehr als die Hälfte der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz hatten pathologische Knochendichtewerte. Die erniedrigten Knochendichtewerte waren in einem geringen Prozentsatz (4%) mit atraumatischen Wirbelkörperfrakturen verbunden.

Die Dynamik des Knochenstoffwechsels wurde anhand der Resorptionsparameter Pyridinolin, Desoxypyridinolin und des Formationsmarkers Knochenspezifische Alkalische Phosphatase untersucht. Die Resorptionsmarker waren im Vergleich zum Formationsmarker zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung stark erhöht. Pyridinolin und Desoxypyridinolin zeigten als Hinweis auf eine pathologisch gesteigerte Knochenresorption eine vierfache Erhöhung im Vergleich zur Norm, während die Knochenformationsmarker normale Werte aufwiesen. Dies entspricht einer Abkopplung von Knochenformation und -resorption.

Die vorliegende Studie zeigt, dass folgende Faktoren dabei eine Rolle spielen:

Bei 54% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz liegt ein sekundärer Hyperparathyreodismus mit erhöhtem Parathormonspiegel vor. Als Ursache für diesen Anstieg ist bei 55% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz die Verschlechterung der Nierenfunktion, die durch eine verminderte renale Perfusion bei erniedrigter kardialer Auswurfraction bedingt ist, und die Gabe von Schleifendiuretika anzusehen. Dies wird durch die signifikant negative Korrelation zwischen Kreatininclearance und iPTH belegt.

Der negative Einfluss von Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreodismus auf die Knochendichte bestätigte sich in der signifikant positiven Korrelation der Kreatininclearance sowie der signifikant negativen Korrelation des iPTH mit der Knochendichte am FH. Bei 14% der Patienten lag ein 25-OH-Vitamin-D-Mangel und bei 28% der Patienten ein Hypogonadismus vor. Hämodynamisch zeigte sich bei 28% der Patienten eine verminderte FS (<13%), bei 66% eine verminderte EF (<30%) und bei 44% ein verminderter maximaler Sauerstoff-

verbrauch (<14 ml/min/kg). Vitamin-D- und Testosteronkonzentration, sowie hämodynamische Parameter zeigten in der Basisuntersuchung keine signifikante Korrelation mit der Knochendichte.

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig der longitudinale Verlauf der Knochendichte bei chronischer Herzinsuffizienz dargestellt. Sowohl in der Patientengruppe mit Kalziumtherapie, als auch in der Gruppe ohne Prophylaxe nahm die Knochendichte kontinuierlich ab. Eine gleichzeitige Abnahme der Z-Werte zeigt, dass die Abnahme der Knochendichte altersunabhängig war. Weder nach sechs, noch nach zwölf Monaten konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Kalziumeinnahme und denen ohne Prophylaxe in Bezug auf die Abnahme der Knochendichte festgestellt werden.

Nach sechs Monaten erlitt kein Patient eine neue Fraktur. Im Laufe der folgenden zwölf Monate kam es bei 6% der Patienten zu einer atraumatischen Fraktur.

Die Knochenresorptionsmarker Pyridinolin und Deoxypyridinolin und der Knochenformationsmarker KAPH zeigten tendenziell eine Zunahme nach sechs und zwölf Monaten.

Die knochenresorptionssteigernde Wirkung von iPTH zeigte sich in der signifikant positiven Korrelation zwischen der Veränderung von iPTH und der Veränderung von Deoxypyridinolin. Es konnten allerdings keine Korrelationen zwischen PYD, DPD und KAPH mit der Abnahme der Knochendichte an LWS und FH nachgewiesen werden.

Die biochemischen Parameter beeinflussten die Knochendichteabnahme folgendermaßen:

Nach zwölf Monaten zeigte sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen iPTH und der Knochendichteveränderung an der LWS. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der 25-OH-Vitamin-D-Konzentration, dem Testosteronspiegel und der Abnahme der Knochendichte an LWS und FH festgestellt werden.

Der Anteil der herzinsuffizienten Patienten unter Antikoagulation betrug 73%, und unter Schleifendiuretikatherapie 78%. Bisherige Studien haben gezeigt, dass diese Medikamente zu einer Abnahme der Knochendichte führen. Ein negativer Einfluss der Einnahme von Schleifendiuretika bzw. Marcumar auf die Knochendichte konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Der Zusammenhang zwischen der Knochendichte und hämodynamischen Parametern konnte für die LVEF nachgewiesen werden. Es bestand eine signifikant positive Korrelation der LVEF mit der Veränderung der Knochendichte am FH nach sechs Monaten. Korrelationen

zwischen der FS bzw. des maximalen Sauerstoffverbrauchs und der Knochendichte konnten nicht gezeigt werden.

Die Kalziumgabe hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Abnahme der Knochendichte. In unserer Studie zeigte die Gruppe mit Kalziumtherapie nach wie vor eine signifikante Abnahme der Knochendichte. Unter Kalziumtherapie zeigte sich allerdings eine signifikante Verminderung des sekundären Hyperparathyreodismus. Eine hemmende Wirkung von Kalzium auf die Knochenresorption konnte anhand der Knochenresorptionsmarker festgestellt werden. Ohne Osteoporoseprophylaxe kam es schon nach sechs Monaten zu einer deutlichen Zunahme von Pyridinolin und Deoxypyridinolin. Der Unterschied zwischen den Gruppen war für den Knochenresorptionsparameter Deoxypyridinolin sogar signifikant, der in der Kalziumgruppe eine Abnahme zeigte.

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unter Kalziumtherapie von 1000 mg/Tag, trotz der hemmenden Wirkung auf die Knochenresorption und den sekundären Hyperparathyreodismus, nach wie vor eine signifikante Knochendichteabnahme. Abhängig von der individuellen Knochendichte empfiehlt es sich daher, bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine antiresorptive Therapie mit Vitamin-D-Präparaten und/oder Bisphosphonaten durchzuführen, insbesondere bei Patienten vor Herztransplantation mit folgender Immunsuppressiva-induzierter Osteoporose. Eine Hormonersatztherapie bei hypogonaden Patienten könnte eine zusätzlich günstige Wirkung auf die Knochendichte haben. Weitere Studien müssen jedoch noch die Wirksamkeit dieser Therapien bei der chronischen Herzinsuffizienz zeigen.

7 Literaturverzeichnis

Abrahamsen B, Hansen TB, Jensen LB, Hermann AP, Eiken P. Site of osteodensitometry in perimenopausal women: correlation and limits of agreement between anatomic regions. *J Bone Miner Res* 1997;12:1471-9

Albanese MC, Plewka M, Gregori D, Fresco C, Avon G, Caliandro D, Grassi L, Rossi P, Udiana P, Bulfoni A, Colle R, Cuzzato AL, Fioretti PM. Use of medical resources and quality of life of patients with chronic heart failure: a prospective survey in a large Italian community hospital. *Eur J Heart Fail* 1999;1:411-7

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

Anker SD, Clark AL, Teixeira MM, Hellewell PG, Coats AJS. Loss of bone mineral in patients with cachexia due to chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:612-615 (1)

Anker SD, Coats AJS. Cardiac Cachexia- A syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine Activation. *Chest* 1999;115:836-847 (2)

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

Baker HWG, Burger HG, DeKretser DM. A study of the endocrine manifestations of hepatic cirrhosis. *QJM* 1976;45:145

Bellido T, Girasole G, Jilka RL, Crabb D, Manolagas SC. Demonstration of androgen receptors in bone marrow stromal cells and their role in the regulation of transcription from the human interleukin-6 (IL-6) gene promoter. *J Bone Miner Res* 1993;8 Suppl 1:131 S

Bendich A, Leader S, Muhuri P. Supplemental calcium for the prevention of hip fracture: potential health economic benefits. *Clin Ther* 1999;21:1058-72

Bijlsma JWJ, Raymakers JA, Mosch C, Hoekstra A, Derksen RHW, Baart de la Faille H, Duursma SA. Effect of oral calcium and vitamin D on glucocorticoid-induced osteopenia. *Clin Exp Rheumatol* 1988;6:113-119

Bonneaux L, Barendregt JJ, Meeter K. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future risk of heart failure. *Am J Public Health* 84: 20-28

Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Edouard C, Chapuy MC, Meunier PJ. Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1984;1:1091-1093

Cheng XG, Lowet G, Boonen S, Nicholson PHF, Van der Perre G, Dequeker J. Prediction of vertebral and femoral strength in vitro by bone mineral density at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1998;13:1439-1443

Christ E, Linka A, Junga G, Odermatt M, Steinert H, Kiowski W, Schmid Ch. Knochendichte und Laborparameter des Knochenstoffwechsels bei Patienten mit terminaler Herzerkrankung. *Schw Med Wochenschr* 1996; 126:1553-1559

Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:30

Consensus Development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991;90:107-10

Dawson-Hughes B, Dallal GE. Effect of radiographic abnormalities on rate of bone loss from the spine. *Calcif Tissue Int* 1990; 46:280-1

Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:1-18

Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 1987;31:1402-15

Eastell R, Cedel SL, Wahner HW, Riggs BI, Melton III LJ. Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 1991;6:207-215

Eastell R, Robins SP, Colwell T, Assiri AM, Riggs BL, Russel RG. Evaluation of bone turnover in Type I Osteoporosis using biochemical markers specific for both bone formation and bone resorption. *Osteoporos Int* 1993;3:255-260

Eyre D. Collagen Crosslinking amino-acids. *Methods Enzymol* 1987;144:115-39

Fajtova VT, Sayegh M, Hickey N, Aliabaldi P, Lazarus JM, LeBoff MS. Intact parathyroid hormone levels in renal insufficiency. *Calcif Tissue Int* 1995;57:329-335

Fischer M, Baessler A, Holmer SR, Muscholl M, Bröckel U, Luchner A, Hense HW, Döring A, Riegger G, Schunkert H. Epidemiologie der linksventrikulären systolischen Dysfunktion in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands. Ergebnisse echokardiografischer Untersuchungen einer großen Bevölkerungsstichprobe. *Z Kardiol* 2003; 92:294-302

Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D, Schott AM, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 1998; 8: 563-569

Garnero P, Delmas PD. Assessment of the serum levels of bone alkaline Phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1046-1053

Girasole G, Jilka RL, Passeri G, Boswell S, Boder G, Williams DC, Manolagas SC. 17 β -Estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow derived stroma cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 1992;89:883-891

Glendenning P, Kent NG, Adler BD, Matz L, Watson I, Driscoll GJO, Hurley DM. High prevalence of osteoporosis in cardiac transplant recipients and discordance between biochemical turnover markers and bone histomorphometry. *Clin Endocrinol* 1999;50:347-355

Goltzmann D, Hendy GN. Parathyroid Hormone. In: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, Second Edition. Becker KL (Hrsg.); J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1995: 455-467

Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease. *Clin Transplant* 2000;14:457-63

Heidrich FE, Stergachis A, Gross KM. Diuretic drug use and the risk of hip fracture. *Ann Intern Med* 1991;115:1-6

Henderson NK, Sambrook PN, Kelly PJ, Macdonald P, Keogh AM, Spratt P, Eismann JA. Bone mineral loss and recovery after cardiac transplantation. *Lancet* 1995;346(8979):905

Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A

Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. *Lancet* 1988;2(8619):1046-9

Holdsworth S, Atkins RC, de Kretser DM. The pituitary-testicular axis in men with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1977;296:1245

Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988;81:1804-1809

Hui SL, Slemenda CW, Johnston Jr CC. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Intern Med* 1989;111:355-361

Huuskonen J, Vaisanen SB, Kroger H, Jurvelin C, Bouchard C, Alhava E, Rauramaa R. Determinants of bone mineral density in middle aged men: a population-based study. *Osteoporos Int* 2000;11:702-8

Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas C. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science*.1992;257(5066):88-91

Johnston CC, Slemenda CW, Melton LJ. Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 1991;324:1105-1109

Jones G, Sambrook PN. Drug-induced disorders of bone metabolism. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf* 1994;10:480-489

Jong, P, Vowinckel, E, Liu, PP, et al. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1689

Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C 3rd, Johnston CC, Khaltsev N. Perspective. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-1141

Katz AM, Katz PB. Diseases of the heart in the works of Hippocrates. *Br Heart J* 1962;24:257-64

Katz IA, Epstein S. Posttransplantation bone disease. *J Bone Miner Res* 1992;7:123-126

Kaufmann JM, Vermeulen A. Androgens in male senescence. Testosterone: action, deficiency, substitution. Heidelberg: Springer 1998 (2nd ed.):437-472

Kersch-Schindl K, Strametz-Juranek J, Heinze G, Grampp S, Bieglmayer C, Pacher R, Maurer G, Fialka-Moser V, Pietschmann P. Pathogenesis of bone loss in heart transplant candidates and recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:843-850

Kokado Y, Takahara S, Ichimaru N, Toki K, Kyo M, Permpongkosol S, Kojima Y, Inove T, Wang JD, Okuyama A. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. *Transpl Int* 2000;13:S431-5

Kriegsmann DM, Deeg DJ, van-Eijk JT, Pennix BW, Boeke AJ. Do disease specific characteristics add to the explanation of mobility limitations in patients with different chronic diseases? *J Epidemiol Community Health* 1997;51:676-85

Krolner B, Toft B. Vertebral Bone Loss: an unheeded side effect of therapeutic bed rest. *Clin Sci* 1983;64:537-40

Lange PE, Onnash D, Farr FL, Heintzen PH. Angiographic left ventricular volume determination. Accuracy, as determined from human casts, and clinical application. *Eur J Cardiol* 1978;8:449-476

Leblanc AD, Schneider VS, Evans HJ. Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest. *J Bone Miner Res* 1990;38:843-850

Lee AH, Mull RM, Keenan GF, Callegari PE, Dalinka MK, Eisen HJ, Mancini DM, Diesa VJ, Attie MF. Osteoporosis and bone morbidity in cardiac transplant recipients. *Am J Med* 1994;96:35-41

Lian JB, Gundberg CM. Osteocalcin. Biochemical considerations and clinical applications. *Clin Orthop* 1988;226:267-291

Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995;25:663

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

Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodelling. *N Engl J Med* 1995;332:305-311

Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-137

Mazess R, Collick B, Trempe J, Barden H, Hanson J. Performance Evaluation of a Dual-Energy X-Ray Bone Densitometer. *Calcif Tissue Int* 1989;44:228-232

McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83:596-602

McSheehy PMJ, Chambers TJ. Osteoblastic cells mediate osteoclastic responsiveness to parathyroid hormone. *J Endocrinol* 1986;118:824-828

Melton LJ III, Thamer M, Ray NF, Chan JK, Chestnut CH III, Einhorn TA, Johnston CC, Raisz LG, Silverman SL, Siris ES. Fractures attributable to osteoporosis: Report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:16-23

Muchmore JS, Cooper DKC, Ye Y, Schlegel V, Pribil A, Zuhdi N. Prevention of loss of vertebral bone density in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:959-64

Muchmore JS, Cooper DKC, Ye Y, Schlegel VT, Zudhi N. Loss of vertebral bone density in heart transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23:1184-5

National Kidney Foundation. Kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI). Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266

Ooms ME, Lips P, van Lingen A, Valkenburg HA. Determinants of bone mineral density and risk factors for osteoporosis in healthy elderly women. *J Bone Miner Res* 1993;8:669-75

Orimo H, Fujita T, Yoshikawa M. Increased sensitivity of bone to parathyroid hormone in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1972;90:760-3

Orwoll ES, Oviatt SK, Biddle JA. Precision of Dual-Energy X-ray Absorptiometry: Development of quality control rules and their application in longitudinal studies. *J Bone Miner Res* 1993;8:693-699

Orwoll ES, Oviatt SK, Mann T. The impact of osteophytic and vascular calcifications on vertebral mineral density measurements in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1202-7

Packer M, Lee WH, Kessler PD. Preservation of glomerular filtration rate in human heart failure by activation of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1986;74:766-74

Philip WJ, Martin JC, Richardson JM, Reid DM, Webster J, Douglas AS. Decreased axial and peripheral bone density in patients taking long-term warfarin. *QJM* 1995;88:635-40

Porayko MK, Wiesner RH, Hay JE, Krom RAF, Dickson ER, Beaver S, Schwermann L. Bone disease in liver transplant recipients: incidence, timing and risk factors. *Transplant Proc* 1991;23:1462-1465

Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:162-9

Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995;98:331-335

Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Loop diuretics alter the diurnal rhythm of endogenous parathyroid hormone secretion. A randomized-controlled study on the effects of loop- and thiazide-diuretics on the diurnal rhythm of calcitropic hormone and biochemical bone markers in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 2001;31:764-72

Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482-492

Riis B J. Biochemical Markers of Bone Turnover II: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;95 (suppl5A):17-21

Ross PS, Wasnich RD, Vogel JM. Detection of prefracture spinal osteoporosis using bone mineral absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1988; 3:1-11.

Sambrook P, Kelly P, Eisman J. Bone mass and ageing. *Baillieres Clin Rheumatol* 1993;7:445-57

Sandler H, Dodge HT. The use of single plane angiocardiograms for the calculation of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 1968;75:325-334

Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367

Schleithoff SS, Zittermann A, Stuttgen B, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low serum levels of intact osteocalcin in patients with congestive heart failure. *Bone Miner Metab* 2003;21:247-52

Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Urinary Pyridinium crosslinks of collagen: specific markers of bone resorption in metabolic bone disease. *Trends Endocrinol Metab* 1992; 3:263-270

Seibel M, Zipf A, Ziegler R. Pyridinium-Crosslinks im Urin. *Dtsch Med Wochenschr* 1994;119:923-929 (A)

Seibel MJ, Woitge H, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, Duncan A, Nicol P, Ziegler R, Robins SP. Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen in population-based screening for overt vertebral osteoporosis: results of a pilot study. *J Bone Miner Res* 1994;9: 1433-40 (B)

Shane E, Mancini D, Aaronson K, Silverberg SJ, Seibel MJ, Addesso V, McMahon MJ. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med* 1997;103:197-207 (A)

Shane E, Rivas M, Mc Mahon DJ, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Mancini D, Michler RE, Aaronson K, Addesso V, Lo SH. Bone loss and turnover after cardiac transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:1497 (B)

Shane E, Rivas M, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Kuiper J, Mancini D, Addesso V, Michler RE, Factor-Litvak P. Fracture after cardiac transplantation: A prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1740-1746

Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, Papadopoulos A, Staron RB, Addesso V, Jorgesen B, Mc Gregor C, Schulmann L. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996;101:262-69

Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984;74:2136

Stempfle HU, Werner C, Echtler S, Wehr U, Rambeck WA, Siebert U, Überfuhr P, Angermann CE, Theisen K, Gärtner R. Prevention of osteoporosis after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation* 1999;68:523-30

Thomas L. Labor und Diagnose. Marburg: Medizinische Verlagsgesellschaft 1995:1

Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* 2000;11:134-40

van Daele PL, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, van Leeuwen JP, Birkenhager JC, Pols HA. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study. *Br Med J* 1996;312(7029):482-3

Werner C, Assum T, Sytsch J, Überfuhr P, Angermann CE, Theisen K, Gärtner R, Stempfle HU. Disturbances in Bone and Mineral Metabolism in Patients with Chronic Heart Failure. J Am Coll Cardiol 1999;33:199A

WHO Study Group, Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. Osteoporos Int 1994;4:368-81

Wahner HW. Measurements of bone mass and bone density. Endocrinol Metab Clin North Am 1989;18:995-1012

8 Anhang

8.1 Normwerte

Serum

Kreatinin 0,7-1,2 mg/dl

Harnstoff-N 9-24 mg/dl

Kalzium 2,1-2,6 mmol/l

Phosphat 2,5-4,8 mg/dl

Magnesium 0,65-1,2 mmol/l

iPTH 10-55 pg/ml

25-Hydroxy-Vitamin D3 50-300 nmol/l

Alkalische Phosphatase 40-190 U/l

Knochenalkalische Phosphatase 10-80 U/l

Pyridinolin 18-24 nmol/mmol Cr

Deoxypyridinolin 4,5-6 nmol/mmol Cr

Eiweiß 6,1-8,2 g/dl

Albumin 3,5-5,0 g/dl, 55-70 % der Gesamteiweißkonzentration

TSH 0,4-4 µU/ml

fT3 2,3-4,3 pg/ml

fT4 0,8-1,8 ng/dl

17- Östradiol für Männer: <40 pg/ml

Testosteron für Männer: 300-1000 ng/dl

FSH für Männer: 1-14 mU/ml

LH für Männer: 1,5-9,2 mU/ml

Prolaktin <500 µE/ml

Urin

Kreatininausscheidung 0,6-2,1 g/24 h

Kalziumausscheidung <7,5-10 mmol/24h

Phosphatausscheidung <1000 mg/24h

Kreatininclearance nach Cockroft and Gault > 80 ml/ min

8.2 Abkürzungsverzeichnis

ACE-Inhibitoren Angiotensin Converting Enzym-Inhibitoren

AT2-Blocker Angiotensin II-Blocker

AP Alkalische Phosphatase

BMD Engl. Bone Mineral Density, Knochenmineralsalzdichte

Ca= Kalzium

Calcitriol 1,25 Dihydroxy-Vitamin D3

Cr Kreatinin

CrCl Kreatininclearance

dCMP dilatative Kardiomyopathie

DPD Deoxypyridinolin

DEXA Engl. Dual-Energy X-ray Absorptiometry, Doppel-Energie-Absorptiometrie

FH Femurhals

FS Fractional Shortening

FSH Follikelstimulierendes Hormon

GFR Glomeruläre Filtrationsrate

Harnstoff-N Harnstoff-Stickstoff

iCMP ischämische Kardiomyopathie

IL-6 Interleukin 6

iPTH Intaktes Parathormon

KAPH Knochenspezifische Alkalische Phosphatase

LH Luteinisierendes Hormon

LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LWS Lendenwirbelsäule

n.s. Nicht signifikant

NYHA I-IV New York Heart Association Stadien I-IV

PTH Parathormon

PYD Pyridinolin

SD Standardabweichung

SHBG Sex Hormon Bindendes Globulin

Sv Sievert

fT3 Freies Trijodthyronin

fT4 Freies Tetrajodthyronin

TSH Thyroid stimulating hormone, Thyreotropin

VO₂max maximaler Sauerstoffverbrauch

WHO World Health Organisation

8.3 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn PD Dr. med. H.U. Kreider-Stempfle für die Überlassung des Themas und die wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Frau Dr. C. Werner und Herrn Dr. med. R.J.A. Frost danke ich für die wohlwollende Unterstützung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. K. Theisen danke ich für die großzügige Arbeitsmöglichkeit in seiner Abteilung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. R. Gärtner für die fachlichen Anregungen bei der Anfertigung der Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik-Innenstadt des Klinikums der Universität München für die freundliche Atmosphäre und ihr hilfreiches Entgegenkommen bedanken.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Prof. Dr. med. W.A. Rambeck der Tierärztlichen Fakultät der Universität München für die Bestimmung der Knochenresorptionsparameter und für die gute Zusammenarbeit.

Dem emeritierten Herrn Prof. Dr. med. h.c. P.C. Scriba und seinem Nachfolger, dem kommissarischen Direktor Herrn Prof. Dr. med. D. Schlöndorff, danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit in ihrer Klinik erstellen zu können.

Schließlich möchte ich mich bei den Probanden für ihre Bereitwilligkeit bedanken, an dieser klinischen Untersuchung teilzunehmen.

8.4 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Carolin Sonne
Geburtsdatum/-ort: 17.06.1976 in München
Familienstand: ledig

Ausbildung

Seit 6/2004 Facharztausbildung, Innere Medizin:
University of Chicago Hospitals, Chicago

1/2004- 5/2004 Ärztin im Praktikum:
Medizinische Poliklinik- Innenstadt, München

04/ 2002- 03/ 2003 Praktisches Jahr:
Innere Medizin (USA):
University of Nebraska Medical Center
Brigham and Women`s Hospital, Harvard Medical School
Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School
Chirurgie (Australien):
Royal Children`s Hospital, University of Melbourne
Epworth Hospital, Affiliate of University of Melbourne
Neurologie (Deutschland):
Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität

11/ 1996- 06/ 2003 Studium der Humanmedizin:
Ludwig-Maximilians-Universität, München

11/ 1995- 06/ 1996 Studium der Rechtswissenschaften:
Ludwig-Maximilians-Universität, München

09/ 1986- 07/ 1995 Albert-Einstein-Gymnasium, München

Sonstiges

Sprachen: Englisch, Französisch, Italienisch; Schulkenntnisse in Latein
Interessen: Sport (Skifahren, Tennis, Laufen)
Reisen (z.B. Asien, Südafrika, Nordamerika, Australien)

8.5 Publikationsliste

Publikationen (in Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit)

Frost RJ, **Sonne C**, Theisen K, Gärtner R, Stempfle HU. Bone Loss and Prevention of Osteoporosis in Congestive Heart Failure. In Vorbereitung. (Paper)

Stempfle HU, Frost R, **Sonne C**, Theisen K, Gaertner R. Bone loss and prevention of osteoporosis in congestive heart failure. J Heart Lung Transplant 2002;21(1):158

Frost RJ, **Sonne C**, Rambeck W, Theisen K, Gärtner R, Stempfle HU. Bone loss and prevention of osteoporosis in congestive heart failure. JACC 2002;39:165-166 suppl

R.J.A. Frost, **C. Sonne**, C. Werner, R. Gärtner, K. Theisen, H.U. Stempfle. Prävention der Osteoporose bei terminaler Herzinsuffizienz. Z Kardiol 2001; 90 (S5): 347

C. Sonne, R.J.A. Frost, C. Werner, R. Gärtner, K. Theisen, H.U. Stempfle Veränderungen des Knochen- und Mineralhaushaltes bei der terminalen Herzinsuffizienz. Z Kardiol 2001; 90 (S5): 348