

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Zusammenhang von
Serum-Aldosteron und der
linksventrikulären Struktur und Geometrie bei Patienten mit
erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion –
Ergebnisse der bevölkerungsbasierten
DIAST-CHF-Studie**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Manuela Knoke

aus

Bonn

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: PD Dr. med. F. Edelmann

II. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Dr. rer. nat. T. Meyer

III. Berichterstatterin: Prof. Dr. hum. biol. M. Schön

Tag der mündlichen Prüfung: 22. März 2016

1. Einleitung	1
<hr/>	
1.1. Übersicht	1
1.2. Aldosteron	1
1.2.1. Grundlagen	1
1.2.2. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	2
1.2.3. Aldosteronproduktion und Freisetzung	5
1.2.4. Mineralokortikoidrezeptor und Aldosteronwirkung	6
1.2.5. Messung der Aldosteronkonzentration	7
1.3. Linksentrikuläre Hypertrophie (LVH)	8
1.3.1. Definition und Diagnostik der LVH	8
1.3.2. Pathophysiologie der LVH	10
1.3.3. Epidemiologie und Ätiologie der LVH	12
1.3.4. Assoziierte Folgeerkrankungen der LVH	13
1.4. Aldosteroneinfluss auf das kardiovaskuläre System	14
1.5. Fragestellung	16
2. Material und Methoden	17
<hr/>	
2.1. Studiendesign	17
2.2. Patientenkollektiv	17
2.3. Untersuchungen	18
2.3.1. Angaben in der Anamnese	18
2.3.2. Klinische Untersuchung	19
2.3.3. Basislabordiagnostik	21
2.3.4. Spezielle Labordiagnostik	22
2.3.5. Echokardiographie	23
2.4. Statistik	27
3. Ergebnisse	29
<hr/>	
3.1. Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs	29
3.1.1. Allgemeine Charakterisierung des Patientenkollektivs	29
3.1.2. Alter	29
3.1.3. Geschlechtsverteilung	30

3.1.4.	Body-Mass-Index	30
3.1.5.	Gemessener Blutdruck und Herzfrequenz	30
3.1.6.	Glomeruläre Filtrationsrate und Elektrolytwerte	31
3.1.7.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten	31
3.1.8.	Kardiovaskuläre Medikation	32
3.2.	Echokardiographische Parameter	32
3.3.	Spezielle Labordiagnostik	36
3.4.	Analyse der LV-Struktur und Geometrie	37
3.4.1.	Geschlechtsspezifische Korrelation	37
3.4.2.	Beziehung echokardiographischer Parameter zu geschlechtsspezifischen Serum-Aldosteron-Terzilen	39
3.4.3.	Logistische Regressionsanalyse zu Aldosteron und LV-Geometrie	43
4.	Diskussion	46
<hr/>		
4.1.	Studiendesign und Patientenkollektiv	46
4.2.	Aldosteron und echokardiographische Größen der LV-Morphologie und Funktion	49
4.2.1.	Beziehung des Aldosteron-Renin-Quotienten zur LV-Struktur und Geometrie	49
4.2.2.	Beziehung von Aldosteron zur LV-Struktur	50
4.2.3.	Beziehung von Aldosteron zur diastolischen Dysfunktion	51
4.2.4.	Beziehung von Aldosteron zur LV-Geometrie	53
	Limitierung der Arbeit	57
	Zusammenfassung	58
	Abkürzungsverzeichnis	60
	Abbildungsverzeichnis	62
	Tabellenverzeichnis	63
	Literaturverzeichnis	64
	Publikation zur Dissertation	81

1. Einleitung

1.1. Übersicht

In der vorliegenden Dissertation wird die Beziehung von Serum-Aldosteron zur linksventrikulären Struktur und Geometrie bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion untersucht. In der Einleitung werden die bisherigen Erkenntnisse zu dem Hormon Aldosteron und zu den kardialen Strukturveränderungen erläutert und die Fragestellung der vorliegenden Arbeit erörtert. Des Weiteren wird die Methodik der Arbeit besprochen und die Ergebnisse sowie deren Diskussion dargestellt.

1.2. Aldosteron

1.2.1. Grundlagen

Aldosteron ist ein Mineralokortikoid und gehört als biochemischer Botenstoff zu der Gruppe der Steroidhormone (Miller 1988). Extrahiert wurde das Hormon erstmals von Simpson et al. (1953) aus der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde. Bei der weiteren Erforschung des Hormons konnte eine Biosynthese auch in anderen Organsystemen wie u.a. im Gehirn und im Myokard detektiert werden. Als Hauptsyntheseort wird jedoch weiterhin die Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gesehen (Gomez-Sanchez et al. 1997, Silvestre et al. 1998). Die Ausgangssubstanz der Aldosteronbiosynthese ist das Cholesterin, welches durch verschiedene Reaktionen über Pregnenolon, Progesteron und Corticosteron zu Aldosteron umgewandelt wird (Koolman und Röhm 2009).

Etwa 60% des sezernierten Aldosterons werden im Blut an Plasmaproteinen transportiert. Dieses geschieht zum einen durch das bindende Globulin und zum anderen durch das Albumin. Der freie, nicht-gebundene und damit aktive Anteil des Aldosterons liegt bei 30-50% (Nawroth und Ziegler 2001). Das freie Aldosteron bewirkt über die Bindung an einen Mineralokortikoidrezeptor (MR) im Wesentlichen eine Regulation des Salz- und Wasserhaushaltes. Infolgedessen wird u.a. durch eine Volumenmodulation der Blutdruck maßgeblich beeinflusst (Laragh 1973).

Eine medikamentöse Inhibition dieser Wirkung ist über eine kompetitive Hemmung am MR durch Aldosteron-Antagonisten wie Spironolacton und Eplerenon möglich (Fanestil 1968).

Die physiologische Sekretion des Mineralokortikoids kann durch unterschiedliche Mechanismen sowohl stimuliert als auch inhibiert werden. Eine stimulierte Freisetzung von Aldosteron erfolgt u.a. durch das Peptidhormon Angiotensin II, welches im Rahmen einer Volumenabnahme durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) gebildet wird (Behrends et al. 2009).

1.2.2. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Das RAAS ist ein Enzym-Hormon-System und wird kaskadenartig aktiviert. Auf verschiedenen Ebenen nimmt das aktivierte System Einfluss auf den Salz- und Wasserhaushalt des Körpers und reguliert sowohl indirekt als auch direkt den Blutdruck. Angiotensin II, das gebildete Endprodukt der Enzymkaskade, führt einerseits durch eine direkte Gefäßkonstriktion zu einer Blutdruckerhöhung und kann des Weiteren durch eine Veränderung des Volumenstatus sowie durch die stimulierte Freisetzung von Aldosteron den Blutdruck beeinflussen. Dabei erfolgt die Aldosteronfreisetzung über die Bindung von Angiotensin II an einen Angiotensin II-Rezeptor-Subtyp1 (Siegenthaler und Blum 2006). Eine vereinfachte, zusammenfassende Darstellung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist in Abbildung 1 zu sehen:

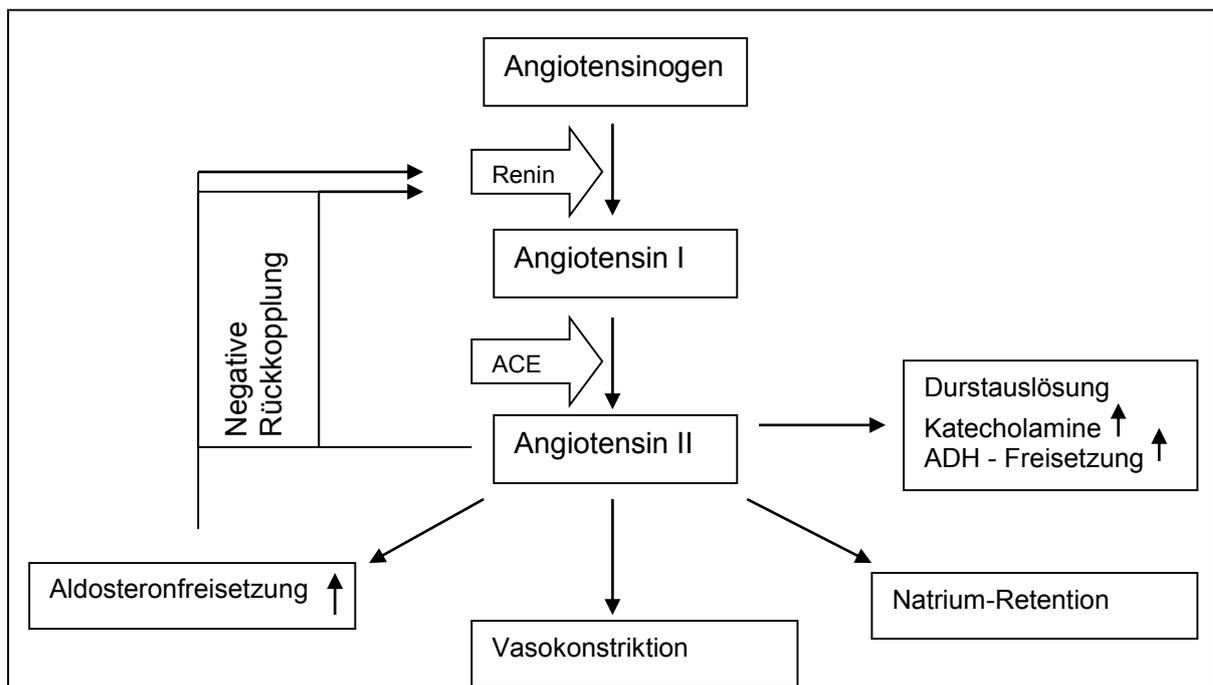


Abbildung 1: Modifizierte Darstellung des RAAS nach Peterson und Dunlap (2002), S.246.

Das RAAS wird durch die Ausschüttung des Enzyms Renin aus den Granula-Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Niere aktiviert. Als Protease bewirkt Renin im Blut die proteolytische Umwandlung des in der Leber gebildeten Angiotensinogens in das biologisch noch inaktive Angiotensin I.

Die Reninausschüttung kann durch verschiedene Mechanismen stimuliert werden. Zum einen führt eine renale Minderperfusion durch das Aktivieren von renalen Barorezeptoren in der Vas afferens zu einer Reninfreisetzung, zum anderen fördern ein Natriummangel im distalen Tubulus über die Macula densa sowie eine direkte Sympathikusaktivierung über β 1-Rezeptoren die Sekretion von Renin (Peterson und Dunlap 2002, Graefe et al. 2011).

Durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) wird die inaktive Form Angiotensin I in die aktive Form Angiotensin II (Ang II) umgewandelt, welches im Weiteren durch das Binden an einen Angiotensin II-Rezeptor-Subtyp1 u.a. die Aldosteronausschüttung stimuliert sowie eine direkte Vasokonstriktion auslöst. Neben der Bildung von Ang II katalysiert das ACE auch den Abbau des vasodilatorisch wirkenden Bradykinins. Das ACE wird in verschiedenen Organen von epithelialen und endothelialen Zellen exprimiert, wie z.B. in der Niere, im Darm, im Gehirn, in Gefäßen und in der Lunge (Ng und Vane 1970, Caldwell et al. 1976, Rix et al. 1981). Die pulmonale Enzymaktivität ist dabei am höchsten. Hauptsächlich liegt das ACE membrangebunden an Endothelzellen vor. Eine lösliche Form des ACE kann im Serum gemessen werden (Boucher et al. 1970).

Es existieren jedoch auch ACE-unabhängige Mechanismen der Ang II-Bildung. Die Enzyme Chymase und Cathepsin G wandeln im Herzen sowie in der Niere – ACE-unabhängig und ohne Inaktivierung von Bradykinin – Angiotensin I in Ang II um (Graefe et al. 2011). Zudem ist eine direkte Bildung von Ang II aus Angiotensinogen durch die Elastase und den geweblichen Plasminogenaktivator möglich (Peterson und Dunlap 2002).

Angiotensin II-Rezeptoren (AT-Rezeptor) werden in verschiedene AT-Rezeptor-Subtypen unterschieden. Als die bedeutsamsten gelten die AT1- und AT2-Rezeptor-Subtypen mit zum Teil gegensätzlichen Wirkungen. Während AT1-Rezeptoren v.a in Gehirn, Nebenniere, Herz, Gefäß und Niere exprimiert werden, spielt der AT2-Rezeptor unter physiologischen Bedingungen eine eher untergeordnete Rolle. Eine erhöhte Dichte der AT2-Rezeptoren findet sich in der Phase der fetalen Entwicklung und während pathophysiologischer Prozesse (Dinh

et al. 2001), u.a. bei einer bestehenden Herzinsuffizienz, einer Niereninsuffizienz, einem abgelaufenen Myokardinfarkt, bei zerebralen Läsionen, Gefäßverletzungen sowie in der Phase der Wundheilung (Nio 1995, Ohkubo et al. 1997, Chung und Unger 1998).

AT1-Rezeptoren vermitteln u.a. einen kardiovaskulären Umbau, entgegengesetzt dazu bewirkt das Binden an AT2-Rezeptoren eine Hemmung des kardiovaskulären Umbaus. Eine Auflistung nach Gewebe und vermittelter Wirkung des AT1- und AT2-Rezeptors gibt die folgende Tabelle wieder:

	AT1-Rezeptor	AT2-Rezeptor
Gefäße	<ul style="list-style-type: none"> – Vasokonstriktion – vaskulärer Umbau mit Hypertrophie und Proliferation glatter Myozyten – perivaskuläre Fibrose – Begünstigung einer Arteriosklerose 	<ul style="list-style-type: none"> – Vasodilatation durch vermehrte Bradykininsynthese sowie Erhöhung der Expression der endothelialen NO-Synthase
Herz	<ul style="list-style-type: none"> – positive inotrope Wirkung – kardialer Umbau (myokardiale Hypertrophie und Fibrose) 	<ul style="list-style-type: none"> – Hemmung des kardialen Umbaus
Nebenniere	<ul style="list-style-type: none"> – Synthese und Freisetzung von Aldosteron – Freisetzung von Noradrenalin und Adrenalin 	
Niere	<ul style="list-style-type: none"> – Vasokonstriktion der Vas efferens mit Erhöhung des Filtrationsdrucks – Hemmung der Reninfreisetzung – gesteigerte NaCl- und Wasser-Rückresorption im proximalen Tubulus 	<ul style="list-style-type: none"> – Hemmung der Reninfreisetzung
ZNS	<ul style="list-style-type: none"> – Auslösung eines Durstgefühls – Freisetzung von ADH / Vasopressin aus dem Hypophysenhinterlappen 	
viele Gewebe	<ul style="list-style-type: none"> – Erhöhung des oxidativen Stresses durch erhöhte Aktivität der NADH/NADPH-Oxidase 	<ul style="list-style-type: none"> – Hemmung des Zellwachstums und der Zellproliferation

Tabelle 1: AT2-Rezeptor-vermittelte Wirkungen, modifiziert nach Graefe et al. (2011).

Eine medikamentöse Inhibition der Signaltransduktion v.a. des AT1-Rezeptors ist durch die Wirkstoffgruppe der Sartane möglich. ACE-Hemmer inhibieren die enzymatische Spaltung von Angiotensin I in Angiotensin II. Direkte Reninhemmer wie Aliskiren hemmen bereits die Bildung von Angiotensin I aus Angiotensinogen.

1.2.3. Aldosteronproduktion und Freisetzung

Die Aldosteronfreisetzung kann abgesehen von einer Angiotensin II-Triggerung auch durch eine Hyperkaliämie, verschiedene Hormone und eine Sympathikusstimulation beeinflusst werden. Ferner stimuliert oxidativer Stress die Aldosteronsekretion (Funder 2005a). Die Bindung von Ang II an den AT1-Rezeptor stellt jedoch den wichtigsten Stimulus dar.

Die hormonelle Beeinflussung der Aldosteronsekretion ist u.a. bei dem adrenocorticotropen Hormon (ACTH), bei Serotonin und Östrogen vorbeschrieben (Laidlaw et al. 1962, Quinn und Williams 1988, Yamaguchi et al. 1990, White 1994). Eine hemmende Wirkung auf die Aldosteronfreisetzung konnte u.a. für das atriale natriuretische Peptid (ANP), Somatostatin und Dopamin nachgewiesen werden (De Léan et al. 1985). Die gesamten Mechanismen regeln eine tägliche Ausschüttung von etwa 50 µg- 250 µg Aldosteron bei normaler Kochsalzaufnahme (8-12 g/Tag) (Nawroth und Ziegler 2001).

Neben dem Hauptsyntheseort des Aldosterons, der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde, besteht auch eine extraadrenale Synthese des Mineralokortikoids mit einer auto- und parakrinen Wirkungsweise.

So konnte z.B. im Gehirn und in Blutgefäßen eine Aldosteronproduktion nachgewiesen werden (Takeda et al. 1995, Gomez-Sanchez et al. 1997).

Silvestre et al. (1998) entdeckten in einer tierexperimentellen Untersuchung auch Zeichen für eine Aldosteronsynthese im Myokard. Die Schlüsselenzyme der Aldosteronproduktion (11-Beta-Hydroxylase und Aldosteron-Synthase) konnten von Young et al. (2001) in humanen Myokardbiopsien isoliert werden. Interessanterweise waren in den vorbeschriebenen Studien die Schlüsselgene ausschließlich in herzinsuffizienten Herzen in einer messbaren Konzentration nachzuweisen.

Die Bedeutung der extraadrenalen Synthese ist wissenschaftlich noch nicht eindeutig geklärt, jedoch wird der lokalen de-novo-Synthese im Myokard aufgrund der geringen Produktionsmengen bisher noch kein oder nur ein sehr geringer Stellenwert in der kardialen Pathophysiologie zugeschrieben (Funder 2004).

Hinsichtlich des kardialen Remodellings konnten im Tiermodell alleine durch eine Adrenalektomie die Umbauprozesse am Herzen verhindert werden (Fiebeler et al. 2005).

1.2.4. Mineralokortikoidrezeptor und Aldosteronwirkung

Aldosteron wirkt durch die Bindung an Mineralokortikoidrezeptoren (MR) in unterschiedlichen Organen. Das Hauptzielorgan ist die Niere, hier beeinflusst es maßgeblich den Salz- und Wasserhaushalt des Körpers. Auch in extrarenalen Organen konnten MR nachgewiesen werden, wie z.B. sowohl im epithelialen Gewebe von Colon, Leber, Speichel- und Schweißdrüsen als auch im nicht-epithelialen Gewebe wie im Herzen und im Gehirn (Funder 2005b).

Die Signalübermittlung nach Bindung von Aldosteron an einen Rezeptor erfolgt zum einen durch einen genomischen Mechanismus mit einem messbaren Effekt innerhalb von Stunden und zum anderen über einen nicht-genomischen Wirkungsmechanismus. Bei letzterem tritt die Wirkung auf zellulärer Ebene innerhalb weniger Minuten ein.

Der genomische Effekt wird durch die Bindung an den MR und nachfolgender Regulation der Genexpression hervorgerufen. In der Niere werden infolgedessen die de-novo-Synthese von Natriumkanälen (ENaC), Kaliumkanälen (ROMK) und Natrium-Kalium-Pumpen in den Epithelzellen der Sammelrohre stimuliert. Dadurch kann Natrium aus dem Tubuluslumen zurückresorbiert und Kalium vermehrt ausgeschieden werden (Behrends et al. 2009).

Eine Blockade des Mineralokortikoidrezeptors durch Wirkstoffe wie Spironolacton oder Eplerenon kann diesen Wirkungsmechanismus hemmen.

Die nicht-genomischen Effekte werden durch einen Plasmamembran-Rezeptor ausgelöst, der mit Hilfe eines second messengers wie Kalzium und einer zytosolischen pH-Werterhöhung oder über die Proteinkinase C und Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) zunächst den Na⁺/H⁺-Austauscher aktiviert und nachfolgend durch eine erhöhte intrazelluläre Natriumkonzentration eine Aktivierung der Natrium-Kalium-Pumpe bewirkt (Wehling et al. 1992, Doolan und Harvey 1996, Lüllmann et al. 2010).

Auch im interstitiellen Gewebe werden Aldosteron-induzierte Effekte beschrieben. So konnte im Rahmen einer tierexperimentellen Untersuchung ein fibrotischer und hypertropher Effekt von Aldosteron am Myokard nachgewiesen werden (Brilla und Weber 1992b). Die beschriebenen kardialen Veränderungen können u.a. durch eine Stimulation der Kollagenbiosynthese erklärt werden (Brilla und Rupp 1994).

Dem Mineralokortikoid wird in der Pathophysiologie des renokardialen Systems bereits eine große Bedeutung zugeschrieben z.B. als Effektor einer endothelialen

Dysfunktion, einer Inflammation oder eines Remodellings (McCurley und Jaffe 2011).

Der MR ist nicht spezifisch und bindet mit gleicher Affinität auch Kortisol. Dieses liegt jedoch in 1000-fach höherer Konzentration im Plasma vor als Aldosteron (Pippal und Fuller 2008). Zur Vermeidung einer dauerhaften Bindung von Kortisol an den MR wird das Kortisol in aldosteronsensitiven Zellen durch eine 11-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11 β HSD2) zu Kortison inaktiviert (Alikhani-Koopaei et al. 2004). Eine Mutation oder ein Fehlen der 11 β HSD2 geht mit einer unkontrollierten MR-Aktivierung durch Glukokortikoide einher und führt konsekutiv zu einer Hypertonie und wird als „Syndrom des apparenten Mineralokortikoid-exzesses“ beschrieben (Mune et al.1995). Zudem wird bei erhöhtem oxidativen Stress z.B. bei der Entstehung eines Gewebeschadens oder einer erhöhten Salzzufuhr die 11 β HSD2 gehemmt. Dieses kann wiederum zu einer Steigerung der entzündlichen, fibrotischen Vorgänge und der endothelialen Dysfunktion führen sowie weiteren oxidativen Stress bewirken (Funder 2009).

1.2.5. Messung der Aldosteronkonzentration

Die Aldosteronkonzentration kann im Blut sowie im Urin gemessen werden, dabei ist zu berücksichtigen, dass die Aldosteronkonzentrationen einer Tagesrhythmik unterliegen, mit höheren Werten am frühen Morgen und niedrigeren Konzentrationen am späten Abend (Cugini und Lucia 2004).

Der Aldosteronspiegel wird u.a. auch durch Elektrolytveränderungen, Lakritzkonsum und durch verschiedene Medikamente wie z.B. nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Betablocker, Diuretika, ACE-Hemmer, Sartane, Kalziumkanalblocker und Laxantien beeinflusst. Des Weiteren ist bei der Bestimmung der Aldosteron-Blutkonzentration die Körperlage (stehend/ liegend) während der Blutabnahme entscheidend, da auch die Veränderung der Körperlage durch eine Orthostasereaktion die Aldosteron- sowie die Reninkonzentration im Blut beeinflussen kann (Reck et al. 1975).

Die Referenzbereiche gelten als methoden- und verfahrensabhängig. Daher ist ein Vergleich der Aldosteronkonzentrationen von unterschiedlichen Messlaboren nur bedingt aussagekräftig.

Für eine genaue Beurteilung der Aldosteronkonzentrationen sollten die genannten Parameter bedacht werden und die Reninkonzentration als Aldosteron/Renin-

Quotient (ARQ) im Blut mituntersucht werden. Durch diesen Quotienten ist eine Unterscheidung zwischen dem Vorliegen eines primären Aldosteronexzesses und einer eher durch Renin-vermittelten Aldosteronausschüttung möglich. Der ARQ wird z.B. im Screening eines primären Hyperaldosteronismus angewendet (Stowasser und Gordon 2004).

1.3. Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH)

1.3.1. Definition und Diagnostik der LVH

Als eine linksventrikuläre Hypertrophie wird eine Gewebemassenzunahme des linken Ventrikels bezeichnet, die zu einer Einengung (konzentrische LVH) oder aber auch zu einer Dilatation (exzentrische LVH) des Kavums führen kann.

Grundsätzlich ist die physiologische Form der Hypertrophie, die durch übermäßiges körperliches Training induziert wird, wie etwa bei Langstreckenläufern von der pathologischen Form zu unterscheiden, die z.B. durch einen arteriellen Hypertonus entstehen kann oder im Rahmen einer hypertrophen Kardiomyopathie besteht.

Im Gegensatz zur pathologischen LVH ist die Zunahme der LV-Masse bei der physiologischen Hypertrophie nicht mit einer systolischen oder diastolischen Funktionseinschränkung assoziiert, sondern stellt lediglich einen physiologischen Anpassungsprozess dar (Pluim et al. 2000).

Zur Differenzierung ist die Anamnese und die echokardiographisch gemessene Mitralanulusgeschwindigkeit ausschlaggebend. Während bei einer pathologischen LVH eine Verlangsamung der systolischen und frühen diastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit registriert werden kann, zeigen Sportler mit einer physiologischen Hypertrophie keine abnormen Veränderungen der Mitralanulusgeschwindigkeit (Colan 1997, Pluim et al. 1998).

LVH-Diagnostik:

Elektrokardiographische Methode:

Bei der Diagnostik der LVH sind verschiedene Methoden zu unterscheiden. Sokolow und Lyon (1949) definierten eine indirekte Messung der LVH anhand eines Elektrokardiogramms über die Ausprägung der S- und R-Zacke in den Brustwandableitungen.

Sokolow-Lyon-Index:

$$S \text{ in } V1 + R \text{ in } V5/V6 > 3,5 \text{ mV} = \text{LVH}$$

Einen weiteren Index zur Bestimmung einer LVH im EKG stellt z.B. der Cornell-Index dar. Dieser hat im Vergleich zum Sokolow-Lyon-Index, welcher sensitiver bei Männern ausfällt, eine höhere Sensitivität bei Frauen (Gasperin et al. 2002).

Cornell-Index:

$$R \text{ in } aVL + S \text{ in } V3 > 2,8 \text{ mV bei Männern/} \\ > 2,2 \text{ mV bei Frauen} = \text{LVH}$$

Echokardiographische Methode:

Die direkte echokardiographische Definition einer LVH von Devereux et al. (1986) bezieht sich auf die Hinterwand- und Septumdicke sowie auf die Kammergröße, die in Form des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers gemessen wird. Ein LV-Masse-Index $> 125 \text{ g/m}^2$ bei Männern und $> 110 \text{ g/m}^2$ bei Frauen weist dabei auf eine LVH (exzentrischer oder konzentrischer Form) hin.

Devereux:

$$LVM [g] = 0,8 \times (1,04 \times (LVEDD + IVS + PWD)^3 - LVEDD^3) + 0,6g$$

Formel für die Errechnung des **LV-Masse-Indexes (LVMI)**:

$$LVMI [g/m^2] = LVM / \text{Körperoberfläche (KOF)} [m^2]$$

$$KOF = \sqrt{\frac{\text{Größe[cm]} \times \text{Gewicht[kg]}}{3600}}$$

Die **relative Wanddicke** kann durch die folgende Formel errechnet werden:

$$RWD = 2 \times \text{enddiastolische Hinterwanddicke} / \text{LV enddiastolischer Durchmesser}$$

Bei dieser Berechnung gilt ein Wert $> 0,44$ als pathologisch (Savage et al. 1987).

Anhand des LV-Masse-Indexes (LVMI) und unter Berücksichtigung der relativen Wanddicke (RWD) ist eine geometrische Einteilung in ein konzentrisches Remodelling, eine konzentrische und exzentrische Hypertrophie möglich.

Eine erhöhte relative Wanddicke bei normalem LV-Masse-Index wird als *konzentrisches Remodelling* definiert.

Ein erhöhter LV-Masse-Index mit einer normwertigen relativen Wanddicke gilt als *exzentrische Hypertrophie*.

Sind sowohl die relative Wanddicke als auch der LV-Masse-Index erhöht, liegt eine *konzentrische Hypertrophie* vor (Ganau et al. 1992).

1.3.2. Pathophysiologie der LVH

Grundsätzlich unterscheidet man zunächst eine genetisch determinierte LVH, z.B. in Form einer hypertrophen Kardiomyopathie von einer sekundären LVH, die im Rahmen kardialer Anpassungsprozesse entsteht. Letztere LVH soll im Zusammenhang dieser Arbeit näher erläutert werden.

Die LVH ist zunächst ein Kompensationsmechanismus bei einer chronischen Überbelastung des linken Ventrikels. Je nach Art der Belastung werden pathophysiologisch eine konzentrische Hypertrophie bei Druckbelastung und eine exzentrische Hypertrophie bei Volumenbelastung unterschieden.

Zu einer chronischen Druckbelastung des linken Ventrikels kann es klassischerweise durch eine Aortenklappenstenose oder einen arteriellen Hypertonus kommen. Pathophysiologisch entsteht dabei eine verringerte Durchflusskapazität, die durch eine Erhöhung des systolischen linksventrikulären Drucks kompensiert wird. Die Zunahme des linksventrikulären Drucks führt im Verlauf zu einer konzentrischen Wandverdickung. Dabei kommt es zunächst zu einer Myozytenhypertrophie mit Steigerung der Muskelfaserdicke ohne Zunahme der Muskelfaserlänge (Böcker et al. Pathologie 2008). Dieser Mechanismus bewirkt nach dem Laplace-Gesetz durch die Zunahme der Wanddicke eine Normalisierung der Wandspannung.

$$\text{Laplace-Gesetz: } \sigma = p \times r / 2h$$

$$\sigma \text{ (Wandspannung)}, p \text{ (Druck)}, r \text{ (Radius)}, h \text{ (Wanddicke)}$$

Die Kontraktionskraft verhält sich umgekehrt proportional zur Wandspannung, dadurch kann zunächst die systolische linksventrikuläre Pumpfunktion aufrechterhalten werden.

Die Kapillardichte des Myokards bleibt trotz zunehmender intramyokardialer Diffusionsstrecke unverändert, sodass mit zunehmender Muskelmasse eine relative

Koronarinsuffizienz resultiert (Baenkler et al. 2001). Die verlängerte Diffusionsstrecke führt insbesondere im Innenschichtbereich zu Hypoxien mit nachfolgender Myokardschädigung und Muskelzellnekrosen, die im Verlauf im Rahmen myokardialer Umbauprozesse durch kollagenes Bindegewebe ersetzt werden. Dieser Vorgang wird als „Remodelling“ bezeichnet (Böcker et al. Pathologie 2008).

Auf zellulärer Ebene entsteht eine myokardiale Hypertrophie durch eine veränderte Proteinexpression der Myozyten, die durch verschiedene Signaltransduktionswege bei biomechanischem (Drucküberlastung) oder neurohumeralem Stress (Angiotensin II, Katecholamine, Endothelin u.a.) beeinflusst werden (Heineke und Molckentin 2006).

Eine Hypertrophie geht stets mit einer kollagenen Bindegewebsvermehrung einher. Eine krankhafte Vermehrung des Bindegewebes in einem Organ wird als Fibrose bezeichnet.

Bei der kardialen Fibrose wird die reparative von der reaktiven Fibrose unterschieden. Die reparative Fibrose ersetzt abgestorbene Myozyten, die im Rahmen einer Myokardischämie entstanden sind. Die beeinflussenden Faktoren für die reaktive Fibrose sind derzeit noch Gegenstand der Forschung. Diskutiert werden neben mechanischem Stress u.a. auch der Einfluss von Angiotensin II, Aldosteron und von oxidativem Stress (Brilla und Weber 1992b, Kai et al 2006, Creemers und Pinto 2011). Eine zunehmende interstitielle Fibrose geht mit einer Abnahme der Dehnbarkeit und Elastizität (Compliance) einher und führt zu einer gestörten LV frühdiastolischen Relaxation sowie zu einer verspäteten frühdiastolischen Ventrikelfüllung.

Die durch die zunehmende interstitielle Fibrose bedingte Ventrikelsteifigkeit und Compliance-Störung wird als diastolische Dysfunktion bezeichnet (Erdmann 2011). Bei anhaltender Druckbelastung kommt es zu einer Muskelfaservermehrung mit Zunahme der Muskelfaserlänge. Damit wird das Gefüge des Herzmuskels gestört und es entsteht eine Kammerdilatation. Infolgedessen erhöht sich die Wandspannung proportional zur Zunahme des Kavums, während die systolische Pumpfunktion abnimmt. Diese Form der LV-Geometrie wird als „exzentrische Hypertrophie“ bezeichnet, die mit einer zunehmenden Linksherzinsuffizienz einhergehen kann.

Eine exzentrische Hypertrophie kann jedoch auch primär infolge einer chronischen Volumenbelastung entstehen z.B. bei Klappeninsuffizienzen oder Shunts. Auch hier kann z.B. durch eine relative Koronarinsuffizienz ein interstitieller Kollageneinbau (Remodelling) entstehen mit der Folge einer zunehmenden Herzinsuffizienz (Böcker et al. 2008).

1.3.3. Epidemiologie und Ätiologie der LVH

Die LV-Hypertrophie ist eine häufige kardiale Strukturveränderung des linken Ventrikels. Die echokardiographische Prävalenz lag in der Framingham-Studie bei 19% bzw. 16% bei den Frauen und Männern in der Altersgruppe der 17-bis 90-Jährigen (Levy et al. 1988). Eine ähnlich hohe Prävalenz zeigte u.a. auch die Monica/Kora-Studie (bei 25-bis 75-Jährigen) mit einer echokardiographisch messbaren LVH bei 18,5% der Frauen und 17,5% der Männer (Kuch et al. 2005). Die Prävalenz unterliegt einer starken Altersabhängigkeit. Sie steigt bei ≥ 70 -Jährigen auf 49% bei den Frauen bzw. 33% bei den Männern an (Levy et al. 1988). Der im Verhältnis größere relative Anstieg der Prävalenz bei den Frauen >70 Jahre (von 19% auf 49%) im Vergleich zu den Männern (16% auf 33%) steht am ehesten im Zusammenhang mit einem postmenopausal häufigeren Auftreten eines metabolischen Syndroms und Entstehung eines arteriellen Hypertonus (Fisman et al. 2002).

Auch die Prävalenz des arteriellen Hypertonus ist alters- sowie geschlechtsabhängig. Bei Männern <60 Jahre liegen im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen zunächst höhere Blutdruckwerte vor. Dieses Verhältnis dreht sich ab dem 59. Lebensjahr um und Frauen weisen durchschnittlich höhere Blutdruckwerte auf als Männer (August und Oparil 1999).

In multivariat angelegten Analysen sind folgende Faktoren bei beiden Geschlechtern unabhängig mit der LVH assoziiert: Alter, Blutdruck (syst. >140 mmHg), Adipositas, Vitien und ein abgelaufener Herzinfarkt. Der Faktor Adipositas war dabei eher mit einer exzentrischen LVH, das Bestehen einer arteriellen Hypertonie eher mit der Form der konzentrischen LVH assoziiert (Kuch et al. 1998).

Als typische begünstigende Faktoren zur Entwicklung einer LVH werden zudem diese weiteren in der folgenden Tabelle aufgezählten Faktoren gesehen:

LVH begünstigende Faktoren
Hypertonie
höheres Alter
männliches Geschlecht
steiler morgendlicher Blutdruckanstieg
Angiotensin II-Spiegel
Angiotensinogen-Gen-Polymorphismus
Angiotensin II-Rezeptor-Gen-Polymorphismus
Vorerkrankungen wie Diabetes und Adipositas
erhöhte Kochsalzaufnahme

Tabelle 2: Aufzählung von Faktoren, die eine LVH begünstigen können (Middeke 2008).

1.3.4. Assoziierte Folgeerkrankungen der LVH

Bereits 1969 zeigte sich in der Framingham-Studie eine erhöhte Mortalitätsrate bei Patienten mit einer bestehenden LVH (Kannel et al. 1969). Nach Kannel und Cobb (1992) zählen der Schlaganfall und die Entwicklung einer systolischen oder diastolischen Herzinsuffizienz sowie die KHK zu den mit der LVH am stärksten assoziierten Erkrankungen.

Klinisch kann eine LVH unterschiedlich in Erscheinung treten. Die Patienten können Zeichen einer Herzinsuffizienz entwickeln und aufgrund einer relativen Koronarinsuffizienz pektanginöse Beschwerden haben oder ganz und gar asymptomatisch sein.

Auch Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern zeigen eine Assoziation zu einer erhöhten LV-Masse (Verdecchia et al. 2003). Verringert sich eine Hypertrophie, so verringert sich auch das Risiko des Neuauftretens eines Vorhofflimmerns (Okin et al. 2006).

Die LVH und das damit verbundene Risiko einer kardiovaskulären Morbidität und Mortalität kann durch eine entsprechende antihypertensive Therapie signifikant reduziert werden. Eine Untersuchung von 9193 Patienten mit einem arteriellen Hypertonus, welche im Studienzeitraum antihypertensiv behandelt worden sind, zeigte eine signifikante Abnahme der LVH (elektrokardiographisch gemessen). Zudem konnte bei nachgewiesener LVH-Regression eine Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität dokumentiert werden (Okin et al. 2004).

Mit der Entstehung der Hypertrophie entwickelt sich u.a. auch eine interstitielle Fibrose, die zu einer erhöhten Steifigkeit und gleichzeitig zu einer verminderten Dehnbarkeit des Ventrikels führt. Hieraus kann eine diastolische Dysfunktion (DD) resultieren.

Dabei ergaben sich in einer Untersuchung von Masugata et al. (2011) unterschiedliche Beziehungen zwischen den geometrischen Formen der Hypertrophie und dem Schweregrad einer DD. Patienten mit einer konzentrischen Hypertrophie wiesen signifikant häufiger eine schwerere DD auf als Studienteilnehmer mit einer exzentrischen Hypertrophie. Dieser Unterschied blieb auch bei einem identischen LV-Masse-Index konstant.

1.4. Aldosteroneinfluss auf das kardiovaskuläre System

Aldosteron kann durch verschiedene Mechanismen Einfluss auf das kardiovaskuläre System nehmen, v.a. auf den Blutdruck.

Durch die Bindung von Aldosteron an renale MR wird eine Wasserretention bewirkt, die zu einer Vor- und Nachlasterhöhung des Herzens führt. Die Aktivierung der vaskulären MR führt zu einer Vasokonstriktion, dies führt wiederum zu einer Blutdruckerhöhung und damit zu einer Nachlasterhöhung.

Funder et al. (2008) untersuchten hypertensive Patienten auf das Vorliegen eines primären Hyperaldosteronismus. Dabei wurden bei 5-10% aller hypertensiven Patienten und bei 17-23% der Patienten mit einem therapieresistenten arteriellen Hypertonus ein absoluter Aldosteronüberschuss registriert. Dieser Überschuss ist im Falle eines primären Hyperaldosteronismus nicht nur mit einer arteriellen Hypertonie assoziiert, sondern auch mit Aldosteron-induzierten Folgeschäden wie z.B. einer Nierenschädigung, einer linksventrikulären Hypertrophie, zerebrovaskulärer Ereignisse und einem Myokardinfarkt (Young et al. 2007).

Ein chronischer Aldosteron-Überschuss bewirkt nicht nur ein kardiales strukturelles Remodelling, sondern korreliert auch mit einem elektrischen Remodelling, welches mit einem erhöhten Risiko für maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen einhergeht. Dartsch et al. (2011) konnten diesbezüglich bei Ratten nach einer 4-wöchigen chronischen Aldosteronüberladung eine linksventrikuläre Hypertrophie nachweisen, die mit verlängerten QT-Intervallen im EKG sowie einem häufigeren Vorkommen von ventrikulären Extrasystolen und nicht anhaltenden ventrikulären

Tachykardien einherging. Eine gleichzeitige Behandlung mit Aldosteron-antagonisten konnte bei den betroffenen Ratten die genannten Veränderungen inhibieren.

Des Weiteren konnte bei erhöhten Aldosteronkonzentrationen eine Assoziation mit viszeraler Adipositas (Goodfriend et al. 1998) und eine Beziehung zum metabolischen Syndrom nachgewiesen werden (Ingelsson et al. 2007, Ritz und Tomaschitz 2009).

Auch in Abwesenheit eines primären Hyperaldosteronismus bei einer normwertigen Serum-Aldosteronkonzentration (<150 ng/l) und unabhängig von Angiotensin II hat Aldosteron eine zunehmende Bedeutung als direkter kardiovaskulärer Risikofaktor. Tomaschitz et al. (2010) wiesen in der „Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health“ (LURIC)-Studie mit 3153 Patienten eine starke Korrelation zwischen steigenden Aldosteronkonzentrationen und einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit, tödlichen Insulten und dem plötzlichen Herztod nach.

Aldosteron-Antagonisten sind bereits Bestandteil der Therapie einer systolischen Herzinsuffizienz. Diesbezüglich zeigte Pitt et al. (1999) in der placebokontrollierten Interventionsstudie RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study Investigation) bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) eine Reduktion der 2-Jahresmortalitätsrate von 46% auf 35% durch eine medikamentöse Behandlung mit einem niedrig dosierten Aldosteron-Antagonisten. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die EPHEsus-Studie (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) bei Post-Infarkt-Patienten. In der beschriebenen Patientengruppe wurde durch eine Eplerenonbehandlung eine Mortalitätssenkung von 16,7% auf 14,4% beobachtet (Pitt et al. 2003).

Der Einfluss von Aldosteron auf die diastolische Dysfunktion ist nicht eindeutig geklärt. Iwashima et al. (2002) konnten eine negative Korrelation zwischen der Aldosteronkonzentration und dem echokardiographisch gemessenen E/A-Verhältnis nachweisen. Mit Zunahme der Aldosteronkonzentration nahm das E/A-Verhältnis ab, als Hinweis für eine Zunahme der diastolischen Dysfunktion.

Zudem zeigte sich bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF eine positive Auswirkung einer Eplerenontherapie auf den Kollagenumbau und Verbesserung der diastolischen Dysfunktion. Eine Steigerung der maximalen Leistungsfähigkeit konnte jedoch unter MR-Blockade bisher noch nicht nachgewiesen werden (Deswal et al. 2011, Edelmann et al. 2013).

Die Spironolacton-Einnahme bei symptomatischer Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF konnte im Rahmen der TOPCAT-Studie (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität und der allgemeinen Hospitalisierungsrate im Vergleich zur Placebo-kontrollierten Gruppe zeigen (Pitt et al. 2014).

1.5. Fragestellung

Der Zusammenhang von Aldosteron zu echokardiographischen Parametern des Herzens wurde bereits in verschiedenen Studien teilweise kontrovers diskutiert. Bislang existieren noch keine Studienergebnisse einer bevölkerungsbasierten Risikokohorte zu dieser Thematik. Daher sollen in der vorliegenden Arbeit die Forschungsergebnisse hinsichtlich der Bedeutung von Aldosteron in einem typischen kardiovaskulären Risikokollektiv mit einer erhaltenen LV-Ejektionsfraktion untersucht werden. Insbesondere wird der Zusammenhang von Serum-Aldosteron sowie dem Aldosteron-Renin-Quotienten zu linksventrikulären geometrischen, strukturellen und funktionellen Veränderungen geprüft.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Das untersuchte Patientenkollektiv dieser Arbeit besteht aus Studienteilnehmern der Studie „Prävalenz und Verlauf der Patienten mit diastolischer Dysfunktion und diastolischer Herzinsuffizienz“ (Diast-CHF) und wurde u.a. an der Universitätsklinik in Göttingen durchgeführt. Die Diast-CHF-Studie ist das Teilprojekt 7 „Diastolische Dysfunktion“ des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI). Dabei handelt es sich um eine prospektive und multizentrische Kohortenstudie zur Untersuchung epidemiologischer Daten. Neben Göttingen erfolgte die Datenerhebung in den Studienzentren Berlin, Lübeck, Marburg, Würzburg und Essen. 1728 von insgesamt 1935 Patienten der DIAST-CHF-Studie wurden in Göttingen und Berlin rekrutiert.

Die Rekrutierungszeit erstreckte sich vom 05.07.2004 bis 22.12.2006 und wurde anhand festgelegter Einschlusskriterien über Praxisdaten von Hausärzten beziehungsweise über den Basisdatensatz der Allgemeinmedizin durchgeführt. Die Auswahl der Patienten erfolgte durch einen anonymisierten Datenreport unter Berücksichtigung der festgelegten Einschlusskriterien.

Die Studie erfüllt die ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen nach der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2008).

Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen lag zum Rekrutierungszeitpunkt vor. Alle Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

2.2. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus Frauen und Männern zwischen 50 und 85 Jahren. Als Einschlusskriterium wurde das Bestehen von mindestens einem Risikofaktor für die Entstehung einer diastolischen Dysfunktion oder eine bereits ärztlich gestellte Diagnose der Herzinsuffizienz festgelegt.

Als Risikofaktoren wurden diesbezüglich definiert: eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, ein Schlafapnoe-Syndrom sowie Zeichen einer Arteriosklerose.

Als Zeichen einer bestehenden Arteriosklerose wurden eine angiographisch nachgewiesene koronare Herzerkrankung, ein stattgehabter Myokardinfarkt, eine Karotisstenose, ein Apoplex oder eine symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) gewertet.

Patienten, die aufgrund von Kommunikationsschwierigkeiten oder Krankheiten nicht einwilligungsfähig waren, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Des Weiteren wurden potenzielle Studienteilnehmer ausgeschlossen, die aufgrund von geographischen Gründen verhindert waren an der Studie teilzunehmen.

Für die aktuelle Analyse wurden Studienteilnehmer mit einer systolischen Dysfunktion (EF < 50%) sowie Patienten, bei denen die diastolische Funktion echokardiographisch nicht einwandfrei beurteilbar war, wie beispielsweise bei Vorliegen von Vorhofflimmern, ausgeschlossen. Die Aldosteronbestimmung im Serum der Studienteilnehmer erfolgte nur bei den Teilnehmern, die die beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien für die vorliegende Analyse erfüllten.

2.3. Untersuchungen

2.3.1. Angaben in der Anamnese

Vor der klinischen Untersuchung wurden die Studienteilnehmer zunächst anamnestiziert. Die erhobenen Daten umfassten sowohl die Krankengeschichte als auch die aktuelle Symptomatik. Zudem wurde anhand eines standardisierten Fragebogens die Lebensqualität sowie die Sozial- und Familienanamnese erhoben. Während der Befragung wurde die Anzahl der Besuche beim Hausarzt und beim Kardiologen sowie die Aufenthalte in einem Krankenhaus oder Rehabilitationsklinik dokumentiert, die im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz entstanden.

Im Einzelnen wurden die Patienten zu folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren befragt:

Diabetes mellitus
arterielle Hypertonie
Hyperlipidämie
Myokardinfarkt vor dem 60. LJ in der Familie
Raucherstatus [pack years]
Alkoholkonsum in [drinks per week]
bisherige kardiovaskuläre Interventionen

Tabelle 3: Auflistung von dokumentierten Risikofaktoren in der Eigenanamnese.

Als kardiale Vorerkrankungen wurden eine koronare Herzerkrankung (KHK), ein Z.n. Myokardinfarkt, primäre Herzklappenerkrankungen, angeborene sowie erworbene Herzfehler und Kardiomyopathien mit ihrer Ätiologie erfasst.

Des Weiteren wurde das Vorliegen von folgenden Erkrankungen dokumentiert: pAVK (klassifiziert nach Fontaine), zerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Schlafapnoe-Syndrom, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), pulmonale Hypertonie, Depression, HIV-Infektion, chronische Hepatitis B oder C, Leberzirrhose oder Malignome. Bei Frauen wurde zusätzlich das Jahr der Menopause erfasst.

Die zum Befragungszeitpunkt regelmäßig eingenommenen Medikamente wurden mit Wirkstoff und Tagesdosis in mg protokolliert.

In dieser Arbeit wurde die Einnahme von folgenden auf das kardiovaskuläre System wirkenden Pharmaka analysiert: ACE-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptorblocker, Betablocker, Kalziumkanalblocker, Diuretika, Mineralokortikoid-Antagonisten und Statine.

2.3.2. Klinische Untersuchung

Zu Beginn der Untersuchung wurde die Körpergröße, der Hüft- und Taillenumfang der Studienteilnehmer in cm gemessen und das Körpergewicht erfasst. Daraus wurde zum einen die Körperoberfläche nach Mosteller (1987) bestimmt und zum anderen der Body-Mass-Index (BMI) – als Gewicht in kg dividiert durch die Körpergröße in m² – errechnet. Der Body-Mass-Index wurde nach folgender Tabelle eingeteilt.

Gewichtsklassifikation	BMI [kg/m ²]
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 25,0
Übergewicht	> 25
Präadipositas	25,0 – 30,0
Adipositas Grad I	30,0 – 35,0
Adipositas Grad II	35,0 – 40,0
Adipositas Grad III	> 40

Tabelle 4: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI nach (WHO 2000).

Der Blutdruck wurde in der Baseline-Untersuchung unter standardisierten Bedingungen von erfahrenen Untersuchern gemessen. Dokumentiert wurde ein arterieller Hypertonus, sofern bei der Messung der systolische/diastolische Blutdruck über 140/90 mmHg lag – wie nach dem JNCVII Bericht (Seventh Report of the Joint National Committee for Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of Hypertension) – oder eine Einnahme von antihypertensiven Medikamenten vorlag.

	syst. RR in [mmHg]	diastol. RR in [mmHg]
optimal	120	80
normal	120-129	80-84
hochnormal	130-139	85-89
Grad 1 (mild)	140-159	90-99
Grad 2 (moderat)	160-179	100-109
Grad 3 (schwere)	>180	>110
isolierte syst. Hypertension	>140	<90

Tabelle 5: Klassifikation des arteriellen Hypertonus nach (Cifkova et al. 2003).

Es wurde eine orientierende abdominelle Untersuchung mit Prüfung auf Aszites und Hepatomegalie durchgeführt sowie das mögliche Vorliegen einer symptomatischen Herzinsuffizienz anhand der Major- und Minorkriterien der Framingham-Definition (Ho et al. 1993) beurteilt.

Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz galt als wahrscheinlich, wenn zwei Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium plus zwei Nebenkriterien vorhanden waren und eine andere klinische Diagnose aufgrund der vorhandenen Symptome ausgeschlossen werden konnte.

Majorkriterien der Herzinsuffizienzkriterien nach Framingham
paroxysmale nächtliche Dyspnoe
Orthopnoe
Jugularvenenstauung
positiver hepatojugulärer Reflux
radiologischer Nachweis einer Herzvergrößerung
akutes Lungenödem
dritter Herzton

Tabelle 6: Framingham Major-Kriterien (McKee et al. 1971).

Minor-Kriterien der Herzinsuffizienz kriterien nach Framingham
beidseitige Knöchelödeme
nächtlicher Husten
Dyspnoe bei geringer Belastung
Hepatomegalie
Pleuraerguss
Herzfrequenz > 120 Schläge/min

Tabelle 7: Framingham Minor-Kriterien (McKee et al. 1971).

Bei den Studienteilnehmern wurde eine bestehende Nykturie erfasst und die Häufigkeit des nächtlichen Wasserlassens in Anzahl pro Nacht dokumentiert.

2.3.3. Basislabordiagnostik

Bei jedem Patienten erfolgte eine Blutabnahme zur Bestimmung der Basislaborparameter. Das Basislabor umfasste die Parameter des Blutbildes mit Bestimmung des Hämoglobins, der Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl. Zudem wurden die Gerinnungsparameter Fibrinogen, Quick-Wert und International Normalized Ratio (INR) gemessen. Des Weiteren wurde das Serumkreatinin, Harnsäure und Harnstoff, Albumin, Natrium und Kalium sowie die Leberwerte Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT) und Gammaglutamyltransferase (γ -GT) bestimmt. Ferner wurden die Herzenzyme (Kreatinkinase (CK) mit der Unterform Muscle-Brain (CK-MB) und das Troponin) sowie das Glykohämoglobin (HbA_{1c}) gemessen. Das C-reaktive Protein (CRP in mg/l) wurde als Entzündungsparameter gemessen und durch einen neuen CRP hoch-sensitiven Assay von OBAS INTEGRA® (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) bestimmt. Das Gesamtcholesterin wurde mit seinen Unterformen high-density-lipoprotein (HDL) und low-density-lipoprotein (LDL) im Blut gemessen, das LDL Cholesterol [mg/dl] durch eine selektive direkte Einzelmessung durch die LDL-C Select FS Methode (DiaSys Diagnostic System GmbH, Holzheim, Germany) bestimmt, das HDL-Cholesterol [mg/dl] durch einen in-vitro-Assay (Wako Chemical GmbH, Neuss, Deutschland) gemessen.

Das basale Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH, μ U/ml) ist durch einen Elektrochemilumineszenz-Assay im Blut der Studienteilnehmer bestimmt worden.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde nach der vereinfachten Formel der MDRD-Studie von (Levey 2000) berechnet:

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times \text{Serum-Kreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203}$$

[x 0,742 bei Frauen]

[x 1,21 bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe].

2.3.4. Spezielle Labordiagnostik

Während der Studienvisite wurde den Patienten nach 30-minütiger Entspannung im Liegen Blut abgenommen. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Blutentnahme nicht nüchtern. Für die Blutentnahme wurden Ethylendiamintetraessigsäure-Röhrchen (EDTA-Röhrchen) verwendet, diese wurden im Anschluss unverzüglich mit einer Eppendorf Zentrifuge 5702R für 10 Minuten zentrifugiert. Daraufhin wurde das Plasma abpipettiert und bei -80°C eingefroren. Für die notwendigen Transporte wurde stets gewährleistet, dass die Kühlkette nicht unterbrochen wurde. Somit wurde ein Auftauen und erneutes Einfrieren bis zur definitiven Analyse vermieden. Die Messungen wurden verblindet zu den Ergebnissen aus der Echokardiographie und den klinischen Untersuchungsbefunden durchgeführt.

Bestimmung von NT-proBNP

Das NT-proBNP (pg/ml;Konversionsfaktor:mpg/ml x 0,118=pmol/l) im Blut der Patienten wurde mit Hilfe eines Tests, genannt Elecsys® proBNP, der Firma Roche Diagnostics (Mannheim, Deutschland) bestimmt. Im Testverfahren wird ein nicht-kompetitiver Elektrochemilumineszenz-Immunoassay mit spezifischen polyklonalen Antikörpern gegen bestimmte Regionen des zu bestimmenden Peptids verwendet. Die Aminosäuren 1-21 stellen das N-terminale Epitop dar und ein weiteres Epitop wird durch die zentralen Aminosäuren 39-50 gebildet (Karl et al. 1999). Der Capture-Antikörper bindet sein Epitop in der Aminosäuresequenz 1-21 und ist an Biotin gekoppelt, während der Antikörper gegen die Aminosäuren 39-50 als Detection-Antikörper dient und an einen Ruthenium-Komplex gekoppelt ist.

Durch den Einsatz von Antikörpern mit zwei Epitopen werden kleinere Spaltprodukte nicht erfasst, sodass bei dieser Messmethode von präzisen Ergebnissen ausgegangen werden kann (Mueller et al. 2003). Laut Hersteller liegt der Messbereich des Assays bei 5-35000 pg/ml.

Bestimmung von Aldosteron

Die Bestimmung der Aldosteronwerte (pmol/l; Konversionsfaktor pg/ml x 2,744 pmol/l) im Serum der Patienten erfolgte anhand eines Aldosteron-ELISAs, DB52001 der Firma IBL (Hamburg, Deutschland).

Das Testverfahren mit den polyklonalen Antikörpern gegen Aldosteron folgt dem klassischen Prinzip des kompetitiven Bindungsverhaltens von Enzymimmunoassays.

Der Variationskoeffizient dieses Assays lag bei 4,1 – 10,4 und 9,4 – 9,7 %. Laut Hersteller beträgt die Sensitivität (untere Nachweisgrenze) des Aldosteron-ELISAs ca. 10 pg/ml.

Bestimmung von Renin

Die Plasma-Renin Konzentration ($\mu\text{IU/ml}$) wurde durch einen vollautomatischen chemilumineszenz Immunoassay für das direkte Renin bestimmt. (LIAISON® Direct Renin, DiaSorin, Saluggia, Italien).

Dieser neu entwickelte Assay hat nach Herstellerangaben eine getestete funktionale Sensitivität von unter 2mU/l (Messgrenze: $0,5\text{-}500\ \mu\text{IU/ml}$).

Die analytische Sensitivität und funktionelle Sensitivität lag bei $0,5\ \mu\text{IU/ml}$ und bei $< 1,96\ \mu\text{IU/ml}$.

Der Aldosteron-Renin-Quotient (Serum-Aldosteron in pmol/l / Plasma-Renin in $\mu\text{IU/ml}$) ist nach der empfohlenen Screening Methode für primären Hyperaldosteronismus berechnet worden. Eine veröffentlichte Evaluation von Screening-Grenzwerten für die Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus bei Benutzung des oben beschriebenen Immunoassays (Diasorin, LIAISON®) zeigte eine 100%ige Sensitivität und 93%ige Spezifität für die Grenzwerte des Aldosteron-Renin-Quotienten bei $35\ \text{pmol}/\mu\text{IU/ml}$ und $>300\ \text{pmol/l}$ bei der Konzentration des Serum-Aldosterons (Dorrian et al. 2010).

2.3.5. Echokardiographie

Bei allen Studienteilnehmern wurde eine transthorakale echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Dabei erfolgten die Messungen bei den Patienten nach einer mindestens 10-minütigen Ruhephase in der klassischen Linksseitenlage mit einem 30° angehobenen Oberkörper und einem hinter den Kopf gelagerten linken

Arm. Als Echokardiographiegerät wurde das Philips Sonos 5500 (Hewlett-Packard, Andover, MA, USA) verwendet.

Die Untersuchung wurde durch einen erfahrenen Arzt gemäß den Kriterien der American Society of Cardiology (ASE) (Schiller et al. 1989, Cheitlin et al. 2003) durchgeführt.

Archiviert wurden die Befunde durch gebräuchliche Systeme und Medien wie Videobänder und Ausdrücke.

Die Patienten wurden mittels B-Bild, kontinuierlichem (cw) und gepulstem (pw) Doppler sowie Gewebedoppler und M-Mode umfassend echokardiographisch untersucht.

LV-Ejektionsfraktion und LV-Volumina

Anhand der Scheibchensummationsmethode (modifizierte Simpson-Methode) wurde im zweidimensionalen Vier-Kammer-Blick von apikal sowohl das LV-enddiastolische und endsystolische Volumen (LVEDV und LVESV) als auch die Ejektionsfraktion (EF) bestimmt. Die Messung erfolgte durch das Nachzeichnen der enddiastolischen und endsystolischen Ventrikelkonturen. Die weitere Berechnung der LVEF nach Tortoledo (1983) wurde durch folgende Formel durch das Echokardiographiegerät selbst errechnet.

$$EF (\%) = (LVEDV - LVESV) / LVEDV \times 100$$

Wanddicken und LV-Durchmesser

Mittels M-Mode wurden die enddiastolische interventrikuläre Septumdicke (IVS), die enddiastolische LV posteriore Wanddicke (PWD) sowie der LV-enddiastolische und endsystolische Durchmesser (LVEDD und LVESD) bestimmt. Aus den Werten der posterioren Wanddicke und des enddiastolischen Durchmessers wurde anschließend die relative Wanddicke (RWD) mit der folgenden Formel errechnet:

$$RWD = PWD \times 2 / LVEDD$$

Bezüglich der relativen Wanddicken wurde ein Wert größer als 0,44 als pathologisch dokumentiert (Savage et al. 1987).

LV-Masse

Die LV-Masse (LVM [g]) wurde nach der Devereux-Formel berechnet und zusätzlich als LV-Masse-Index (LVMI [g/m²]) unter Berücksichtigung der Körperoberfläche dargestellt (Devereux et al. 1986).

Devereux-Formel:

$$LVM [g] = 0,8 \times (1,04 \times (LVEDD + IVS + PWD)^3 - LVEDD^3) + 0,6g$$

$$LVMI [g/m^2] = LVM / KOF$$

$$KOF = \sqrt{\frac{\text{Größe[cm]} \times \text{Gewicht[kg]}}{3600}}$$

Als linksventrikuläre Hypertrophie wurde ein LV-Masse-Index von > 110g/m² bei Frauen und >125g/m² bei Männern definiert.

LV-Geometrie

Anhand der erhobenen Messwerte und Berechnungen konnte des Weiteren die geometrische Struktur bestimmt werden.

So galt eine veränderte Herzstruktur mit einer erhöhten relativen Wanddicke bei einem normalen geschlechtsspezifischen LV-Masse-Index als ein konzentrisches Remodelling.

Eine konzentrische Hypertrophie wurde diagnostiziert, sofern sowohl die relative Wanddicke als auch der geschlechtsspezifische LV-Masse-Index erhöht waren.

Ein erhöhter geschlechtsspezifischer LV-Masse-Index bei einer normwertigen relativen Wanddicke wurde als exzentrische Hypertrophie beschrieben (Ganau et al. 1992).

Bestimmung der LV-Geometrie		
konzentrisches Remodelling	relative Wanddicke (↑)	LV-Masse-Index (n)
konzentrischen Hypertrophie	relative Wanddicke (↑)	LV-Masse-Index (↑)
exzentrische Hypertrophie	relative Wanddicke (n)	LV-Masse-Index (↑)

Tabelle 8: Bestimmung der LV-Geometrie

Diastolische Dysfunktion

Die diastolische Dysfunktion wurde nach Stahrenberg (2010) wie im Studienprotokoll definiert:

	Normal	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
E/A	≥ 1	< 1	≥ 1 und < 2 sowie 1 von 3 Kriterien	≥ 2	≥ 2
E/A(Valsalva)	≥ 1		< 1	< 1 sowie 1 von 2 weiteren Kriterien	≥ 1
E/e'(lateral)	< 10		≥ 10	≥ 10	≥ 10
S/D	≥ 1		< 1	< 1	< 1

Tabelle 9: Bestimmung der diastolischen Funktion nach Stahrenberg (2010).

Als normales Füllungsmuster (Grad 0) wurden die echokardiographischen Befunde bezeichnet, welche die Kennzeichen eines normalen linksventrikulären Einstroms und Pulmonalvenenflusses erfüllten.

Mit Hilfe des gepulsten (PW) Dopplers platziert auf Höhe der Mitralklappenspitze, konnte durch die Spektraldarstellung der Mitraleinfluss anhand der E- und A-Welle untersucht werden. Sofern in der frühdiastolischen Phase (E) eine identische oder schnellere Einstromgeschwindigkeit im Vergleich zur Vorhofkontraktionsphase (A) über der Mitralklappe gemessen werden konnte und dieses auch während des Valsalvamanövers konstant war, wurden die Kriterien E/A und E/A(Valsalva) ≥ 1 erfüllt.

Mittels Gewebedoppler am lateralen Mitralanulus wurde die Mitralflussgeschwindigkeit gemessen. Diese wurde anhand der Spektraldarstellung mit einer anterograden systolischen Welle und zwei retrograden Wellen (e'-und a') abgebildet. Das Verhältnis zwischen maximaler frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe (E) und der frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenrings im Gewebedoppler (e') sollte physiologisch unterhalb des Schwellenwertes 10 liegen (E/e' < 10).

Zuletzt wurde der Pulmonalvenenfluss im Vierkammerblick durch den PW-Doppler untersucht. In der Spektraldarstellung der Pulmonalvene konnte eine systolische (S) und eine diastolische (D) Welle gemessen werden, durch deren Berechnung das Verhältnis von S/D ermittelt werden konnte.

Dabei sollte physiologisch der maximale pulmonalvenöse Fluss systolisch (S) größer oder gleich dem diastolischen Fluss (D) sein (S/D ≥ 1).

2.4. Statistik

Die klinischen und anthropometrischen Merkmale der Studienpopulation wurden innerhalb von Serum-Aldosteron-Terzilen in Prozent für kategoriale Daten und als Median mit Interquartilbereich oder als Mittelwerte mit Standardabweichung für kontinuierliche Daten dargestellt.

Mit dem Chi-Quadrat-Test wurden Häufigkeitsverteilungen innerhalb der Serum-Aldosteron-Terzile von verschiedenen Variablen untersucht und mit einem p-Wert als Signifikanzwert der Ergebnisse dargestellt.

Alle stetigen Variablen, die von einer Normalverteilung abwichen, wie Plasma-Renin-Konzentration, Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), CRP, TSH, NT-proBNP und die LV-Masse (LVM), wurden zunächst in logarithmische Werte umgewandelt, bevor die Daten in den parametrischen statistischen Arbeitsschritt miteinbezogen wurden.

Zur Überprüfung eines linearen Zusammenhangs zwischen Serum-Aldosteronkonzentration, ARQ und den echokardiographischen Variablen der LV-Struktur und Funktion erfolgte die Berechnung anhand der Pearson Korrelationsanalyse. Dabei zeigten Werte von +1 bzw. -1 einen vollständigen positiven bzw. negativen linearen Zusammenhang an. Bei einem Korrelationskoeffizient von 0 wurde ein linearer Zusammenhang ausgeschlossen.

Zum Vergleich der Mittelwerte von LVM, LVMI, relativer Wanddicke (RWD), posteriorer Wanddicke (PWD) und dem interventrikulären Septum (IVD) innerhalb der geschlechtsspezifischen Serum-Aldosteron-Terzile, wurde die Kovarianzanalyse ANCOVA (analysis of covariance) mit dem Bonferroni's post-hoc-Test angewendet.

Zur Darstellung der geschlechtsspezifischen Beziehung zwischen Aldosteronkonzentration und der LVM, LVMI, RWD, PWD sowie der IVD wurden die Patientendaten in geschlechtsspezifische Serum-Aldosteron-Terzile eingeteilt und Modelle gebildet, die hinsichtlich der relevanten Schlüsselemente der zu betrachtenden Variablen adjustiert wurden (Alter, Geschlecht, BMI, HDL, LDL, systolischer Blutdruck, Natrium, Kalium, NT-proBNP, bestehende antihypertensive Medikamenteneinnahme (ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Beta-blocker, Kalziumkanalblocker, Diuretika, Statine und Mineralokortikoid-Antagonisten), GFR, Diabetes mellitus, KHK, CRP, Raucherstatus, TSH,

Alkoholabusus, Herzfrequenz, maligne Erkrankungen in der Anamnese, Schlafapnoe-Syndrom, COPD und Reninkonzentration).

Des Weiteren wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, dabei wurde der Zusammenhang von Aldosteron bei Patienten mit pathologischen Mustern zu den einzelnen LV-Geometrien (konzentrisches LV-Remodelling, konzentrische LV-Hypertrophie und exzentrische LV-Hypertrophie) untersucht.

Die logistische Regressionsanalyse erfolgte stufenweise, mit Beginn aller Variablen und schrittweiser Elimination von nicht signifikanten Variablen.

Es wurde jeweils das zweite und dritte geschlechtsspezifische Terzil mit dem ersten geschlechtsspezifischen Terzil verglichen. Die Analyse erfolgte im Gesamten und geschlechtsspezifisch für Frauen und Männer.

Die relative Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer pathologischen LV-Geometrie im zweiten und dritten Serum-Aldosteron-Terzil im Vergleich zum ersten Serum-Aldosteron-Terzil wurde mit der Odds-Ratio (OR) dargestellt.

Bei einer Odds-Ratio von 1 waren keine Unterschiede zwischen den Serum-Aldosteron-Terzilen erkennbar. Die OR wurde mit einem 95%-igen Konfidenzintervall (95%CI) berechnet.

Entsprechend der Anpassung der wichtigsten Störvariablen wurden drei Modelle errechnet:

Modell 1	ohne Adjustierung
Modell 2	altersadjustiert
Modell 3	multivariate Adjustierung (Alter, Geschlecht, BMI, HDL- und LDL-Cholesterin, syst. Blutdruck, Natrium, Kalium, NT-proBNP, ausführliche antihypertensive Medikamenteneinnahme (ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Betablocker, Kalziumkanalblocker, Diuretika, Statine und Mineralokortikoid-Antagonisten), eGFR, Diabetes, KHK, CRP, Raucherstatus, TSH, Alkoholabusus, Herzfrequenz, maligne Erkrankungen, Schlafapnoe-Syndrom, COPD und Plasma-Reninkonzentration)

Der p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant erachtet. Alle durchgeführten statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Die Daten wurden durch das SPSS 17.0 statistical package (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) analysiert.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

3.1.1. Allgemeine Charakterisierung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 1935 Patienten in die DIAST-CHF-Studie eingeschlossen. Von diesem Studienkollektiv wurden bei 1575 Patienten (78,8%) mit erhaltener LV-Pumpfunktion und messbarer diastolischer Dysfunktion das Serum-Aldosteron in der Baseline-Untersuchung gemessen und für die kommende Analyse verarbeitet. Die folgende Tabelle stellt die klinischen Daten in Bezug zu den definierten Serum-Aldosteron-Terzilen mit p-Wert dar. Eine signifikante Beziehung wurde durch eine dickere Schrift hervorgehoben.

	Terzil 1 (<164,8 pmol/l) n=525	Terzil 2 (164,8-224,8 pmol/l) n=525	Terzil 3 (>224,8 pmol/l) n=525	p-Wert
Alter [Jahre]	65,9 ± 8,4	65,3 ± 8,4	64,8 ± 8,4	0,238
weibliches Geschlecht [%]	67,6	52	42,1	0,001
BMI [kg/m ²]	28,7 ± 5,0	28,8 ± 4,8	28,7 ± 4,6	0,880
syst. Blutdruck [mmHg]	147 ± 21	147 ± 21	146 ± 23	0,520
diast. Blutdruck [mmHg]	82 ± 11	84 ± 12	84 ± 12	0,046
Herzfrequenz [1/min]	66 ± 10	67 ± 11	67 ± 12	0,170
eGFR ml/min per 173 m ²	75,6 (64,5-88,1)	74,7 (65,1-86,5)	71,4 (63,3-82,1)	0,018
Serum Natrium mmol/l	140,5 ± 2,4	140,5 ± 2,4	140,3 ± 2,7	0,397
Serum Kalium mmol/l	4,3 ± 0,5	4,3 ± 0,5	4,4 ± 0,7	0,119
CRP ml/l	1,7 (0,8-4,1)	1,7 (0,9-3,4)	1,6 (0,8-3,5)	0,685
TSH µU/ml	0,97 (0,62-1,47)	1,01 (0,66-1,60)	1,07 (0,73-1,45)	0,170

Tabelle 10: Allgemeine Charakterisierung des Patientenkollektivs bezogen auf die Aldosteron-Terzile; Mittelwert mit Standardabweichung bzw. Median mit 25. und 75. Perzentile.

3.1.2. Alter

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation lag bei 65 Jahren und wies keine signifikanten Beziehungen zu den Serum-Aldosteron-Terzilen auf.

3.1.3. Geschlechtsverteilung

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 1575 Studienteilnehmern, davon waren 846 Frauen (53,9%) und 746 Männer (46,1%).

Bei der Betrachtung der Geschlechtsverteilung fiel im ersten Terzil eine relative Mehrheit an weiblichen Patienten (67,6%) auf, im zweiten Terzil war die Verteilung nahezu ausgeglichen und im dritten Terzil lag der weibliche Anteil bei 42%, sodass mit Zunahme der Aldosteronkonzentration der prozentuale Anteil der Männer zunahm.

Insgesamt ist festzustellen, dass ca. 25% der Frauen in der Studienkohorte einen Aldosteronwert > 224.8 pmol/l aufwiesen. Bei den Männern lag der entsprechende Anteil bei 41%.

3.1.4. Body-Mass-Index

Der durchschnittliche Body-Mass-Index der gesamten Studienpopulation, gemessen in $[\text{kg}/\text{m}^2]$, lag bei $29 \text{ kg}/\text{m}^2$. Demzufolge war der Durchschnitt der Studienteilnehmer nach WHO präadipös (WHO 2000). Eine signifikante Beziehung von BMI zu den Serum-Aldosteron-Terzilen war jedoch nicht erkennbar.

3.1.5. Gemessener Blutdruck und Herzfrequenz

Im Durchschnitt ergab sich bei den Studienteilnehmern ein systolischer Blutdruck von 147 mmHg, ein diastolischer Blutdruck von 83 mmHg und eine Herzfrequenz von 71/min.

Der diastolische Blutdruckwert lag bei den Studienteilnehmern durchschnittlich im Normbereich.

Im Zusammenhang mit den Serum-Aldosteron-Terzilen zeigte sich eine signifikante Assoziation mit dem diastolischen Blutdruckwert. Im Vergleich vom ersten Serum-Aldosteron-Terzil nahm der diast. Blutdruck im dritten Serum-Aldosteron-Terzil durchschnittlich um 2 mmHg auf 84 mmHg zu.

Eine signifikante Assoziation von systolischem Blutdruckwert oder Herzfrequenz zu den Serum-Aldosteron-Terzilen war nicht nachzuweisen.

3.1.6. Glomeruläre Filtrationsrate und Elektrolytwerte

Auch die glomeruläre Filtrationsrate (in ml/l per 173 m²), berechnet nach der vereinfachten Formel der MDRD-Studie von (Levey et al. 2000), ergab eine signifikante Assoziation mit den Serum-Aldosteron-Terzilen. Dabei lag im dritten Serum-Aldosteron-Terzil die berechnete GFR durchschnittlich mit 72 ml/min 3 ml/min niedriger als im ersten und zweiten Terzil.

Beim Vergleich der Elektrolyte, des C-reaktiven Proteins und des TSH-Wertes lagen die durchschnittlichen laborchemischen Parameter im Normbereich und es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Serum-Aldosteron-Terzile.

3.1.7. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten

In diesem Abschnitt werden die Angaben zu kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen aufgeführt.

Zu den hier erfassten und anamnestisch erfragten Risikofaktoren und Komorbiditäten gehören die koronare Herzkrankheit (KHK), ein arterieller Hypertonus, eine Hyperlipidämie, ein Diabetes mellitus, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), ein bestehendes Schlafapnoe-Syndrom, aktives Rauchen sowie eine Krebserkrankung in der Eigenanamnese.

Eine Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-Ejektionsfraktion wurde bei 5,3% der Studienteilnehmer erfasst.

Die folgende Tabelle zeigt die Analyse der Ergebnisse. Angegeben sind die prozentualen Zahlen hinsichtlich des Auftretens in einem Serum-Aldosteron-Terzil.

	Terzil 1 (<164,8 pmol/l) n=525	Terzil 2 (164,8-224,8 pmol/l) n=525	Terzil 3 (>224,8 pmol/l) n=525	p-Wert
KHK %	15,6	14,1	15,4	0,931
Hypertonie %	77,1	77,3	79,2	0,413
Hyperlipidämie %	39,8	39,8	36,8	0,311
Diab. Mellitus II %	22,7	24,8	21,9	0,770
COPD %	7,2	8,2	5,3	0,224
Raucher %	10,9	14,1	10,1	0,774
Krebserkrankung %	9,1	7,0	7,4	0,303
Schlaf-Apnoe-Syndrom %	5,1	5,7	6,5	0,355

Tabelle 11: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen in Prozent bezogen auf die Aldosteron-Terzile.

Eine signifikante Beziehung zu den gebildeten Serum-Aldosteron-Terzilen bestand bei den erhobenen Komorbiditäten und Risikofaktoren nicht.

3.1.8. Kardiovaskuläre Medikation

In der folgenden Tabelle wurde die Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Medikation zwischen den Serum-Aldosteron-Terzilen verglichen. Folgende Medikamente wurden erfasst: Betablocker, Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor (ACE-Hemmer) und Angiotensin-Rezeptorblocker (AT1-Blocker), Diuretika, Kalziumkanalblocker sowie Statine.

	Terzil 1 (<164,8 pmol/l) n=525	Terzil 2 (164,8-224,8 pmol/l) n=525	Terzil 3 (>224,8 pmol/l) n=525	p-Wert
Betablocker (%)	39,8	40,8	44,1	0,164
ACE-Hemmer (%)	36,7	37,9	39,8	0,301
AT1-Blocker (%)	16,5	14,6	15,9	0,778
Diuretika (%)	36,2	44,4	46,7	0,001
Kalziumkanalblocker (%)	17,7	17,1	18,8	0,648
Statine (%)	28,1	23,7	25,1	0,271

Tabelle 12: Prozentuale Einnahme von bestimmten kardiovaskulären Medikamenten bezogen auf die Aldosteron-Terzile.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den aufgeführten Medikamenten und den Serum-Aldosteron-Terzilen ergab sich lediglich bei Patienten mit einer diuretischen Therapie. 46,7% der Studienteilnehmer im dritten Serum-Aldosteron-Terzil nahmen regelmäßig Diuretika ein. Dieses waren in etwa 10,5% mehr Diuretika-Einnahmen als im ersten Serum-Aldosteron-Terzil.

3.2. Echokardiographische Parameter

In der folgenden Darstellung wurden die Parameter der echokardiographischen Untersuchung mit Mittelwerten und Standardabweichungen bezogen auf die Serum-Aldosteron-Terzile dargestellt. Das Vorliegen einer bestimmten LV-Geometrie wurde in Prozent angegeben.

Im Einzelnen wurden gemessen: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD), linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD), links-

ventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV), linksventrikuläres endsystolisches Volumen (LVESV), linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), interventrikuläre Septumdicke (IVS) und Hinterwanddicke des linken Ventrikels, linksventrikuläre Masse, linksventrikulärer Masse-Index (LVMI), relative Wanddicke. Eine veränderte LV-Geometrie wurde weiter unterteilt in ein konzentrisches Remodelling sowie in eine konzentrische und exzentrische Hypertrophie.

	Terzil 1 (<164,8 pmol/l) n=525	Terzil 2 (164,8-224,8pmol/l) n=525	Terzil 3 (>224,8 pmol/l) n=525	p-Wert
LVEDD[mm]	48,2±5,5	49,0±5,6	49,0±5,7	0,032
LVESD [mm]	29,9±5,3	30,5±5,4	30,4±5,5	0,182
LVEDV [ml]	110,4±28,3	114,7±29,9	115,1±29,5	0,033
LVESV[ml]	36,4±15,9	38,2±16,1	38,1±16,9	0,182
LVEF [%]	61,6±6,2	61,8±6,2	61,5±6,1	0,675
IVS [mm]	11,7±1,9	12,1±1,8	12,2±2,0	<0,001
LV-Hinterwand [mm]	10,9±1,6	11,3±1,7	11,4±1,7	<0,001
LV-Masse [g]	124,5(85,5-180,1)	146,8(98,1-205,4)	149,1(101,2-217,5)	<0,001
LVMI [g/cm ²]	109,4±24,3	116,9±25,9	116,7±26,6	<0,001
relative Wanddicke	0,46±0,1	0,47±0,1	0,47±0,1	0,046
LV-Hypertrophie				
LV normal %	68,5	62,7	62,9	<0,001
LV konzentrisches Remodelling %	14,4	15,9	15,7	0,567
LV konzentrische Hypertrophie %	4,2	4,4	5,5	0,377
LV exzentrische Hypertrophie %	12,9	16,9	15,9	0,308

Tabelle 13: Echokardiographische Parameter bezogen auf die Aldosteron-Terzile; Mittelwert mit Standardabweichung bzw. Median mit 25. und 75. Perzentile.

Signifikante Assoziationen ($p < 0,001$) zeigten sich zwischen den Serum-Aldosteron-Terzilen und der Hinterwand -und Septumdicke, der LV-Masse und dem LV-Masse-Index sowie bei der relativen Häufigkeit des Vorliegens einer LVH.

Des Weiteren waren die relative Wanddicke sowie die LV-enddiastolischen Durchmesser und Volumina mit den Serum-Aldosteron-Terzilen assoziiert ($p < 0,05$).

Interventrikuläres Septum [mm]

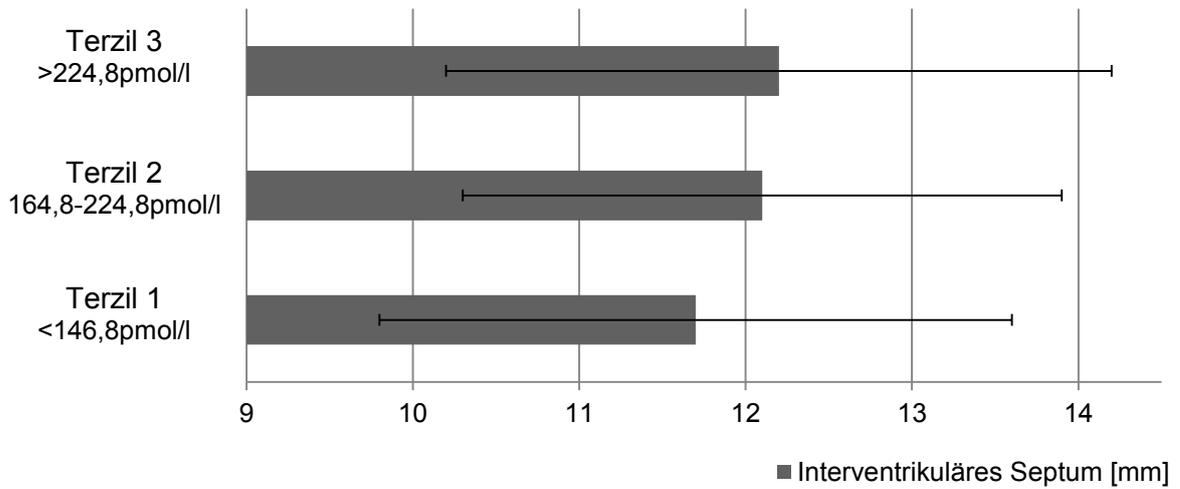


Abbildung 2: Interventrikuläre Septumdicke als Balken mit Mittelwert und Standardabweichung (schwarzer Strich) im Verhältnis zu den Serum-Aldosteron-Terzilen. ($p < 0,001$)

LV Hinterwand [mm]

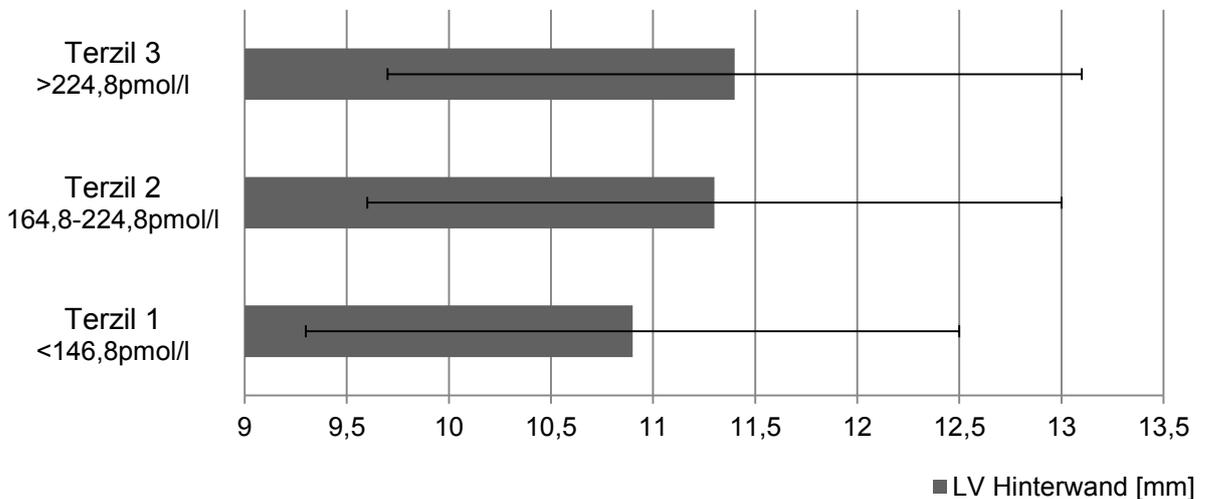


Abbildung 3: LV-Hinterwand als Balken mit Mittelwert und Standardabweichung (schwarzer Strich) im Verhältnis zu den Serum-Aldosteron-Terzilen. ($p < 0,001$)

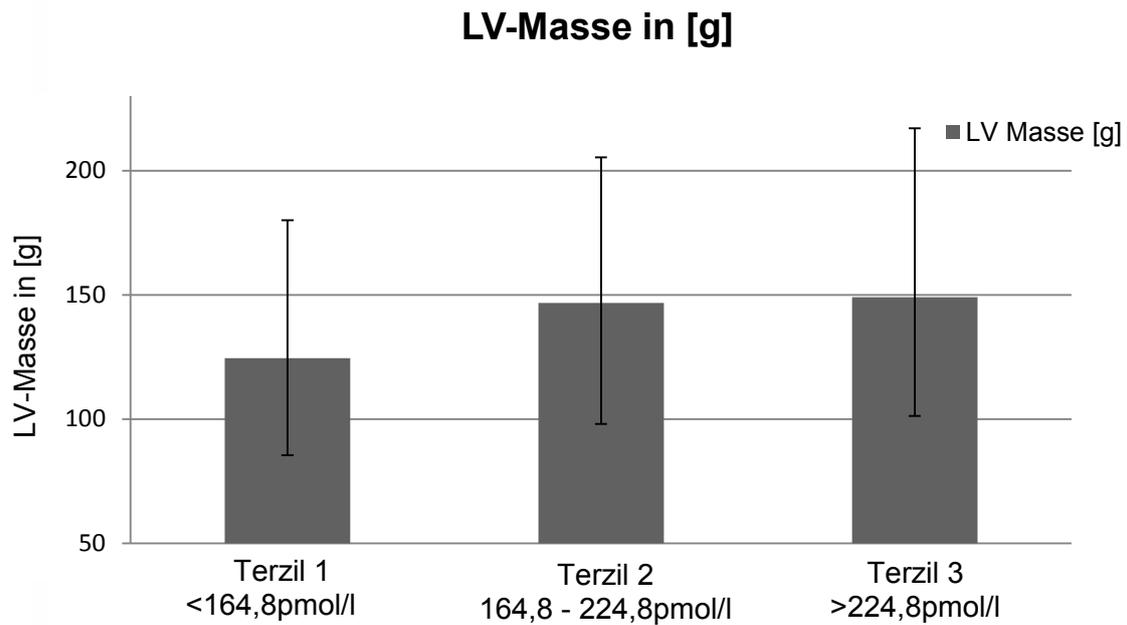


Abbildung 4: LV-Masse als Säule mit Median und Interquartilbereich (schwarzer Strich) bezogen auf die Aldosteron-Terzile. ($p < 0,001$)

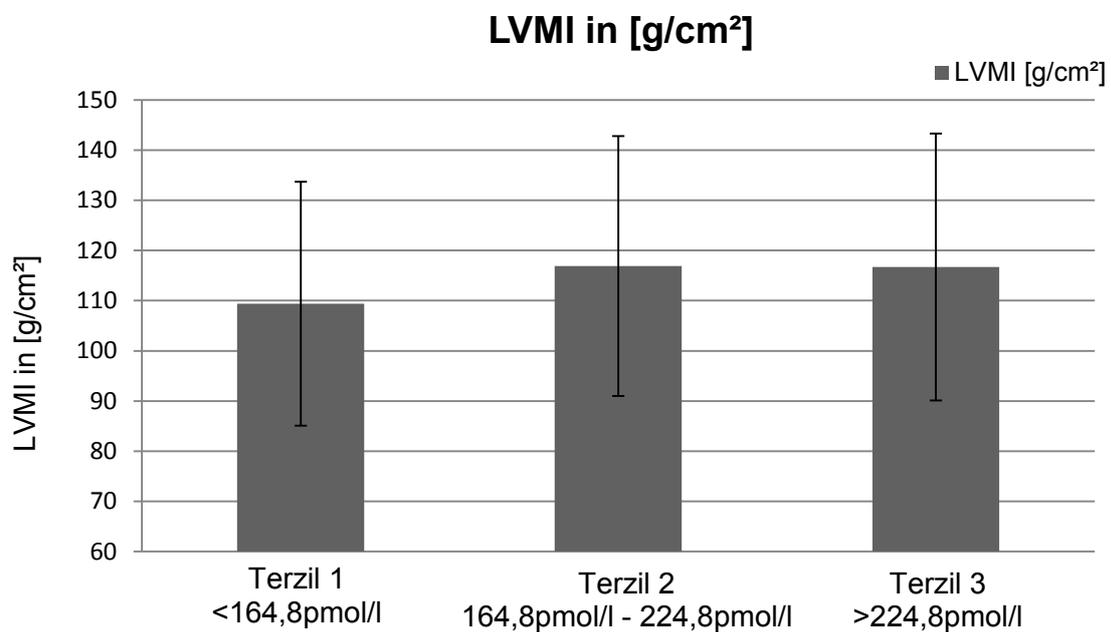


Abbildung 5: LV-Masse-Index als Säule mit Standardabweichung (schwarzer Strich) bezogen auf die Aldosteron-Terzile. ($p < 0,001$)

Studienteilnehmer ohne LV-Hypertrophie in (%)

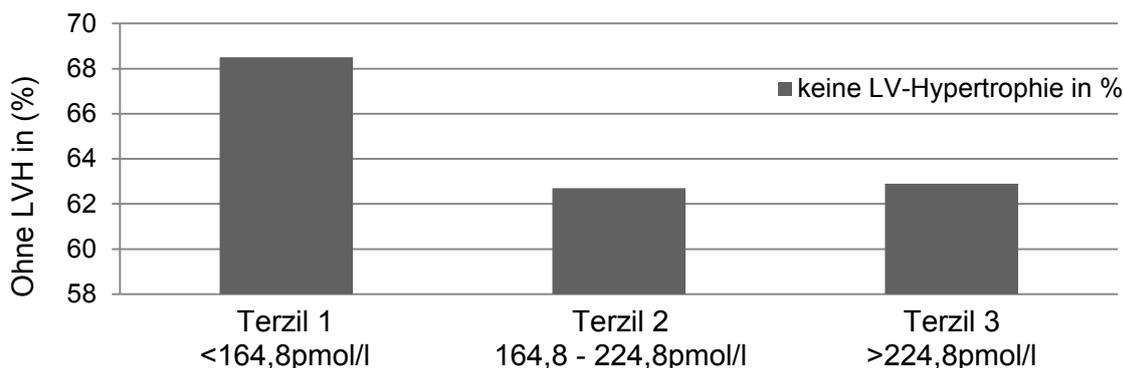


Abbildung 6: Säulendiagramm des Kollektivs ohne LV-Hypertrophie in Prozent bezogen auf die Aldosteron-Terzile. ($p < 0,001$)

Es wurde zudem ein möglicher Zusammenhang von den Serum-Aldosteron-Terzilen zu der diastolischen Dysfunktion untersucht. Dabei ergaben sich jedoch keine signifikanten Assoziationen. Die Ergebnisse der Analyse wurden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Grad der DD	Terzil 1 (<164,8 pmol/l) n=525	Terzil 2 (164,8-224,8 pmol/l) n=525	Terzil 3 (>224,8 pmol/l) n=525	p-Wert
keine DD %	20,2	18,1	23,2	0,810
mild %	60,0	60,4	56,5	
moderat %	19,6	21,4	20,1	
schwer %	0,2	0,2	0,2	

Tabelle 14: Bestehen und Grad einer diastolischen Dysfunktion bezogen auf die Aldosteron-Terzile.

3.3. Spezielle Labordiagnostik

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der speziellen Laboranalytik von Plasma-Renin und dem zugehörigen Aldosteron-Renin-Quotienten sowie von NT-proBNP in Beziehung zu den Serum-Aldosteron-Terzilen dargestellt.

In der folgenden Tabelle sind die Werte dieser Parameter als Median mit Interquartilbereich angegeben.

	Terzil 1 (<164,8 pmol/l) n=525	Terzil 2 (164,8-224,8 pmol/l) n=525	Terzil 3 (>224,8 pmol/l) n=525	p-Wert
Serum-Aldosteron Konzentration [in pmol/l]	139 (116,3-152,3)	193,1 (179,4-206,1)	287,9 (249,0-320,9)	
Plasma-Renin Konzentration [in µIU/ml]	13,6 (6,4-33,8)	16,5 (7,5-43,1)	19,0 (8,6-54,7)	0,001
Aldosteron-Renin Quotient	9,4 (3,6-19,8)	11,7 (4,5-25,4)	15,9 (6,0-42,0)	<0,001
NT-proBNP [in pg/ml]	102,0 (57,3-187,4)	82,4 (44,4-154,7)	83,9 (43,2-165,4)	0,005

Tabelle 15: Spezielle Laborwerte mit Median und Interquartilbereich mit 25. und 75. Perzentile bezogen auf die Aldosteron-Terzile.

Die tabellarisch dargestellten Messwerte sowohl von NT-proBNP und Renin als auch der Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) zeigten eine starke Assoziation zu den Serum-Aldosteron-Terzilen.

Von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines primären Hyperaldosteronismus wurde ab einem ARQ von >35pmol/l/µIU/ml und einer Serum-Aldosteronkonzentration von >300pmol/L ausgegangen. Dieses traf auf 76 Patienten (4,8%) des Kollektivs zu.

3.4. Analyse der LV-Struktur und Geometrie

3.4.1. Geschlechtsspezifische Korrelation

Bei der durchgeführten Korrelationsanalyse stellte der Korrelationskoeffizient „r“ nach Bravais-Pearson ein Maß für die lineare Abhängigkeit zwischen zwei untersuchten Variablen dar. Diese wurde in diesem Fall angewendet um die Korrelationen zwischen dem Serum-Aldosteronkonzentrationen (SAK) bzw. dem Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) mit den tabellarisch aufgelisteten Variablen zu errechnen.

Variablen	Gesamt (n=1575)		Frauen (n=849)		Männer (n=726)	
	SAK	ARQ	SAK	ARQ	SAK	ARQ
SAK	-					
ARQ	0,236**		0,231**		0,257**	
NT-proBNP	-0,085*	0,132**	-0,067	0,092**	-0,054	0,168**
LV-EF	-0,035	-0,009	-0,004	-0,027	-0,034	0,010
LVM	0,133**	-0,020	0,076*	-0,012	0,015	-0,017
LVMI	0,109**	0,040	0,063	0,043	0,034	0,076
RWD	0,060*	-0,027	0,075*	-0,040	0,044	-0,010
IVS	0,107**	0,017	0,058	0,071	0,050	0,067
LVPWD	0,125**	-0,030	0,096**	-0,033	0,038	-0,018
LVEDD	0,061*	0,007	-0,004	0,030	-0,028	-0,009
LVESD	0,052*	0,002	0,020	0,017	-0,006	-0,006
LVEDV	0,060*	0,008	-0,004	0,031	-0,027	-0,009
LVESV	0,052*	0,003	-0,021	0,019	-0,006	-0,006

Tabelle 16: Korrelation zwischen Aldosteronkonzentration (SAK) / Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) und echokardiographischen Parametern sowie NT-proBNP im gesamten Patientenkollektiv bei Frauen und bei Männern. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Im Gesamtkollektiv korrelierten sämtliche tabellarisch dargestellten echokardiographischen Werte mit der Serum-Aldosteronkonzentration mit Ausnahme der LV-Ejektionsfraktion. Eine starke positive lineare Korrelation ($p < 0,001$) ergab sich bei der LV-Masse und dem LV-Masse-Index sowie der Septum- und Hinterwanddicke.

Bei der Betrachtung der geschlechtsspezifischen Analyse fiel bei den weiblichen Studienteilnehmern hinsichtlich der Parameter LV-Masse, relative Wanddicke und LV-Hinterwand eine signifikante Korrelation auf.

Bei den männlichen Studienteilnehmern konnte zu keinen echokardiographischen Messwerten eine signifikante lineare Beziehung zu der Aldosteronkonzentration oder zu dem Aldosteron-Renin-Quotient nachgewiesen werden.

Der Aldosteron-Renin-Quotient korrelierte weder in der geschlechtsspezifischen Analyse noch in der Gesamtkohorte mit echokardiographischen Messwerten.

Bei beiden Geschlechtern ergab sich ein negativer Korrelationskoeffizient bei der Betrachtung der Beziehung zwischen NT-proBNP und der Serum-Aldosteronkonzentration. Eine signifikante positive Korrelation konnte von NT-proBNP und dem Quotient aus Aldosteron und Renin nachgewiesen werden.

3.4.2. Beziehung echokardiographischer Parameter zu geschlechtsspezifischen Serum-Aldosteron-Terzilen

Durch eine Kovarianzanalyse wurde die Beziehung von den echokardiographischen Parametern LVM, LVMI und RWD zu den geschlechtsspezifischen Serum-Aldosteron-Terzilen mit Adjustierung der folgenden Merkmale und Faktoren analysiert: Alter, Geschlecht, BMI, HDL, LDL, systolischer Blutdruck, Natrium, Kalium, NT-proBNP, bestehende antihypertensive Medikamenteneinnahme (ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Betablocker, Kalziumkanalblocker, Diuretika, Statine und Mineralokortikoidhemmer), GFR, Diabetes mellitus, KHK, CRP, Raucherstatus, TSH, Alkoholabusus, Herzfrequenz, maligne Erkrankungen in der Anamnese, Schlafapnoe-Syndrom, COPD und Reninkonzentration.

In den folgenden Abbildungen wurde unter Berücksichtigung der beschriebenen Adjustierung, die Beziehung von den Serum-Aldosteron-Terzilen zur LVM, zum LVMI sowie zur relativen Wanddicke graphisch dargestellt. Signifikante Unterschiede wurden mit einem Stern (*) markiert.

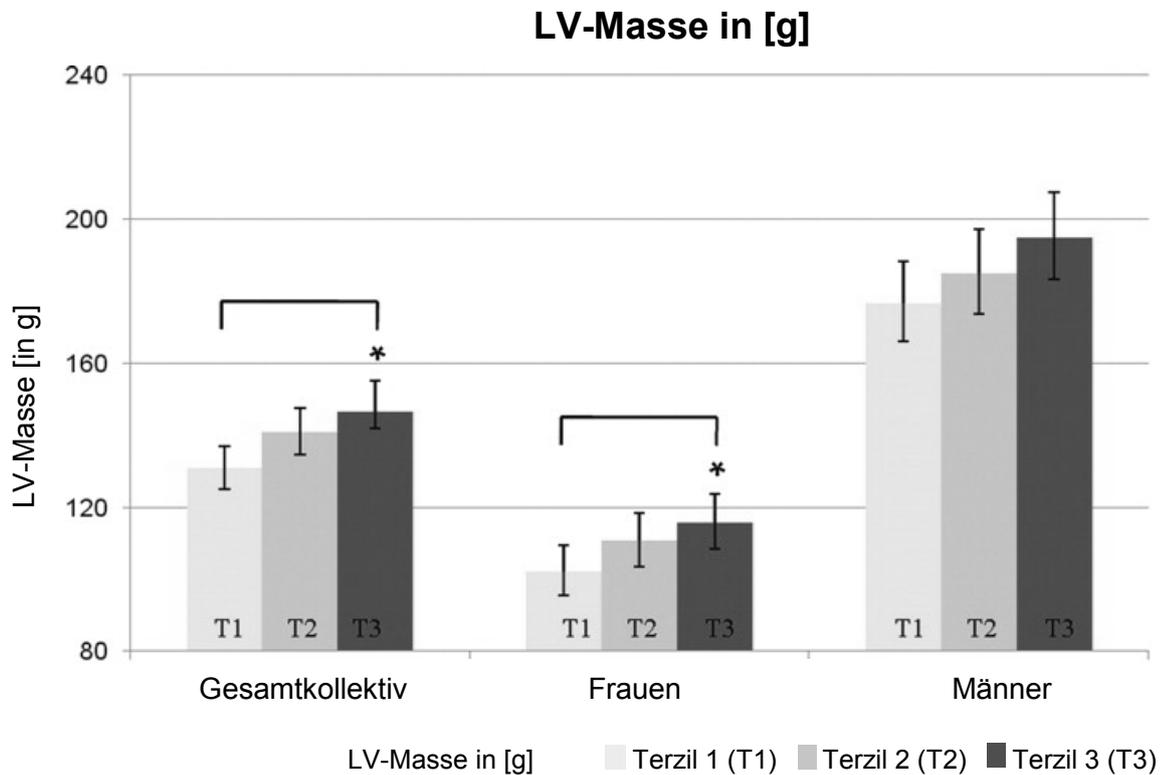


Abbildung 7: LVM als Säule bezogen auf die Aldosteron-Terzile im Gesamtkollektiv bei Frauen und Männern im ANCOVA-Modell. ($p < 0,05$)

In der Abbildung 7 wurde ein signifikanter Unterschied der LV-Masse zwischen den einzelnen Serum-Aldosteron-Terzilen sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei den weiblichen Studienteilnehmern ersichtlich. So zeigten Patienten mit Aldosteronspiegeln über 224,8 pmol/l eine signifikant höhere LV-Masse als Patienten mit Aldosteronkonzentrationen unterhalb von 146,8 pmol/l.

Bei der männlichen Studienpopulation konnte diesbezüglich keine signifikante Assoziation nachgewiesen werden.

LV-Masse-Index in [g/cm²]

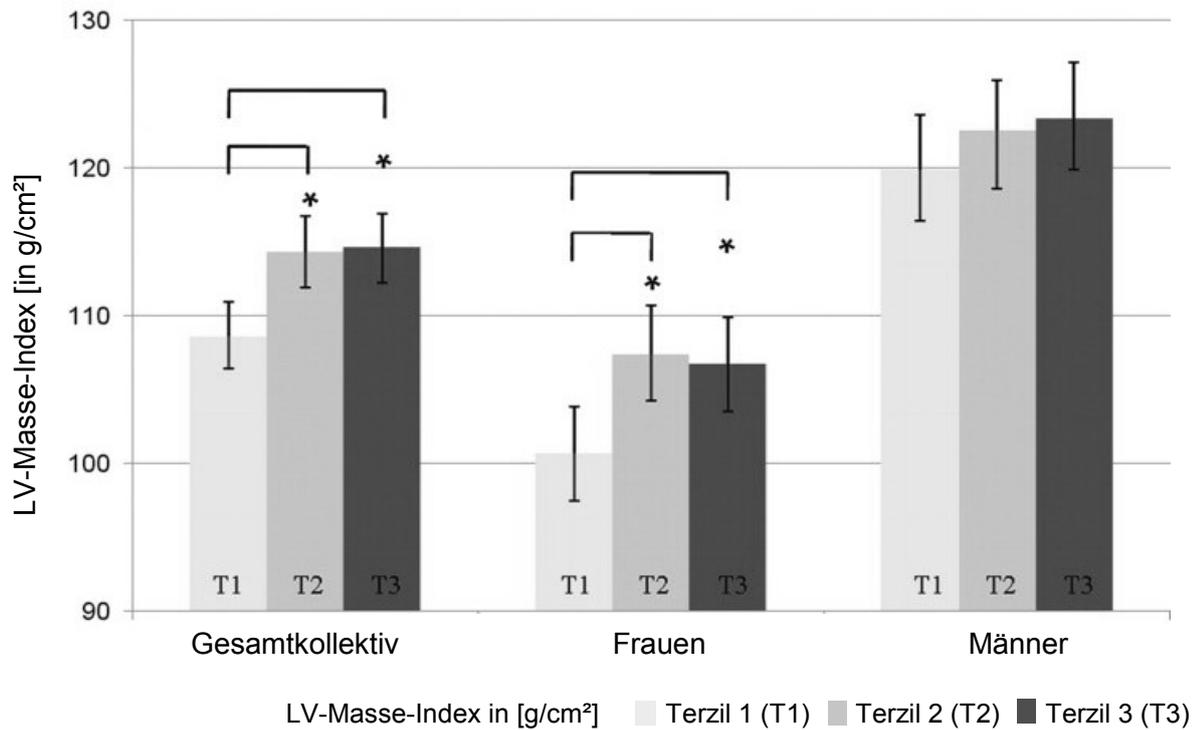


Abbildung 8: LVMI als Säule bezogen auf die Aldosteron-Terzile im Gesamtkollektiv, bei Frauen und Männern im ANCOVA-Modell. ($p < 0,05$)

Bezüglich des LV-Masse-Indexes zeigte sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der weiblichen Kohorte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Terzilen III und I. Ferner war auch die Differenz des LVMI zwischen den Terzilen II und I signifikant.

Auch hier konnte keine signifikante Beziehung bei den männlichen Studienteilnehmern nachgewiesen werden.

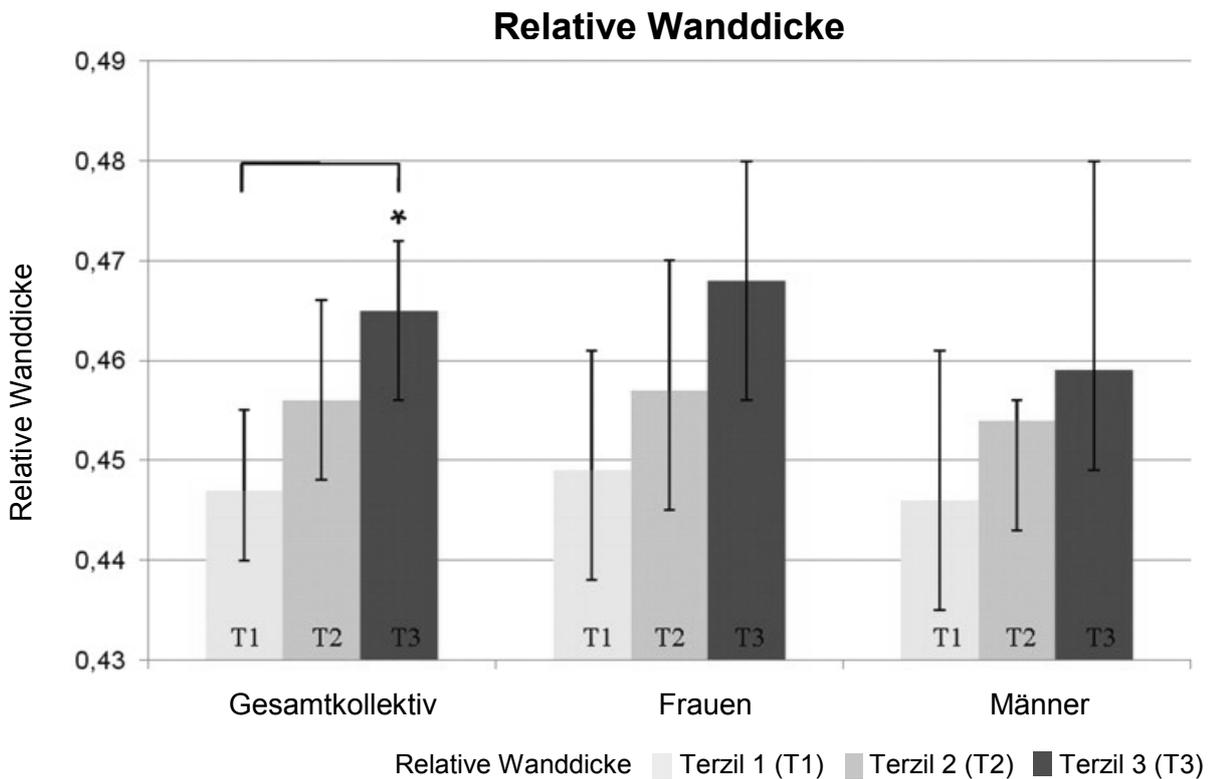


Abbildung 9: Relative Wanddicke als Säule bezogen auf die Aldosteron-Terzile im Gesamtkollektiv bei Frauen und Männern im ANCOVA-Modell. ($p < 0,05$)

Die Analyse der relativen Wanddicke ergibt ausschließlich für das Gesamtkollektiv eine signifikante Zunahme zwischen Terzil I und Terzil III.

Ferner bestand auch bei Betrachtung der Septumdicke im Gesamtkollektiv eine signifikante Zunahme vom ersten zum dritten Terzil ($p < 0,001$).

Sowohl bei Frauen ($p = 0,008$) als auch bei Männern ($p = 0,046$) konnte eine signifikante Zunahme der LV-Hinterwand nachgewiesen werden.

Bei der Untersuchung des Aldosteron-Renin-Quotienten konnte weder im Gesamtkollektiv noch geschlechtsspezifisch eine signifikante Beziehung zu den untersuchten echokardiographischen Parametern beobachtet werden.

3.4.3. Logistische Regressionsanalyse zu Aldosteron und LV-Geometrie

In der folgenden Tabelle wurden die Ergebnisse durch eine schrittweise logistische Regressionsanalyse errechnet, um mögliche Assoziationen von der Serum-Aldosteronkonzentration zu pathologischen LV-Geometrien (konzentrisches LV-Remodelling, konzentrische LV-Hypertrophie und exzentrische LV-Hypertrophie) zu untersuchen.

Die Odds-Ratio (OR) wurde mit einem 95%-igen Konfidenzintervall (95%CI) berechnet bezogen auf die verschiedenen pathologischen LV-Geometrien in den geschlechtsspezifischen Serum-Aldosteron-Terzilen. Dabei wurde das zweite und dritte geschlechtsspezifische Terzil mit dem ersten geschlechtsspezifischen Terzil verglichen. Diese Berechnung wurde sowohl für das Gesamtkollektiv als auch geschlechtsspezifisch analysiert.

Entsprechend der Anpassung der wichtigsten Störvariablen wurden die Ergebnisse zunächst in einem Modell ohne Adjustierung (Modell 1), in einem altersadjustierten Modell (Modell 2) sowie in einem Modell mit multivariater Adjustierung (Modell 3) dargestellt.

LV-geometrische Muster	Gesamt (n=1575)		Frauen (n=849)		Männer (n=726)	
	OR (95%CI) Vergleich von SATII zu SATI	OR (95%CI) Vergleich von SATIII zu SATI	OR (95%CI) Vergleich von SATII zu SATI	OR (95%CI) Vergleich von SATIII zu SATI	OR (95%CI) Vergleich von SATII zu SATI	OR (95%CI) Vergleich von SATIII zu SATI
Konzentrisches Remodelling						
Modell 1	1,01 (0,77-1,34)	0,95 (0,72-1,26)	0,99 (0,68-1,45)	1,05 (0,72-1,53)	1,04 (0,69-1,56)	0,84 (0,55-1,29)
Modell 2	1,02 (0,77-1,35)	0,96 (0,72-1,27)	0,99 (0,69-1,45)	1,04 (0,71-1,52)	1,05 (0,70-1,58)	0,84 (0,55-1,29)
Modell 3*	0,91 (0,65-1,24)	0,84 (0,60-1,18)	0,96 (0,59-1,56)	0,94 (0,58-1,52)	0,92 (0,56-1,51)	0,80 (0,49-1,31)
Konzentrische Hypertrophie						
Modell 1	1,49 (1,10-2,02)	1,74 (1,28-2,35)	1,07 (1,12-2,58)	1,77 (1,17-2,67)	1,29 (0,82-2,01)	1,70 (1,10-2,65)
Modell 2	1,52 (1,12-2,07)	1,75 (1,29-2,36)	1,69 (1,11-2,57)	1,74 (1,15-2,63)	1,35 (0,86-2,11)	1,76 (1,13-2,75)
Modell 3*	1,63 (1,14-2,35)	1,87 (1,31-2,86)	1,56 (0,94-2,57)	1,62 (0,98-2,67)	1,72 (1,01-2,92)	2,06 (1,23-3,46)
Exzentrische Hypertrophie						
Modell 1	0,94 (0,67-1,32)	0,80 (0,56-1,13)	1,23 (0,76-2,01)	0,91 (0,55-1,52)	0,73 (0,45-1,16)	0,72 (0,44-1,16)
Modell 2	0,94 (0,67-1,32)	0,80 (0,56-1,13)	1,23 (0,76-2,01)	0,91 (0,55-1,52)	0,73 (0,45-1,16)	0,72 (0,45-1,16)
Modell 3*	1,08 (0,73-1,61)	0,86 (0,58-1,29)	1,53 (0,87-2,69)	0,93 (0,51-1,69)	0,64 (0,36-1,12)	0,69 (0,39-1,20)

Tabelle 17: Logistische Regressionsanalyse von Serum-Aldosteron-Terzilen und pathologischen linksventrikulären Mustern. Modell 1: ohne Adjustierung, Modell 2: altersadjustiert, Modell 3: multivariat adjustiert (Alter, Geschlecht, BMI, HDL- und LDL-Cholesterin, syst. Blutdruck, Natrium, Kalium, NT-proBNP, antihypertensive Medikamenteneinnahme (ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Betablocker, Kalziumkanalblocker, Diuretika, Statine und Mineralokortikoid-Antagonisten), eGFR, Diabetes, KHK, CRP, Raucherstatus, TSH, Alkoholabusus, Herzfrequenz, maligne Erkrankungen, Schlafapnoe-Syndrom, COPD und Plasma-Reninkonzentration).*

Nach einer multivariaten Adjustierung im Modell 3 ergab sich im Gesamtkollektiv für das dritte Serum-Aldosteron-Terzil im Vergleich zum ersten Serum-Aldosteron-Terzil ein 1,9-fach erhöhtes Risiko eine konzentrische LV-Hypertrophie zu entwickeln (adjustierte Odds Ratio [OR]: 1,87, 95%-iges Konfidenzintervall [KI] 1,31-2,68).

Auch in der geschlechtsspezifischen Analyse war mit zunehmender Aldosteronkonzentration ein erhöhtes Risiko der Entstehung einer konzentrischen Hypertrophie bei Männern nachzuweisen.

Auch nach Ausschluss von 76 Patienten (4,8%) mit Verdacht auf einen primären Hyperaldosteronismus (PH) änderte sich die Signifikanz der Werte nicht. Das Risiko eine konzentrische Hypertrophie zu entwickeln blieb mit einer OR von 1,7 bestehen ($p=0,012$).

Bei der Untersuchung des konzentrischen Remodellings und der exzentrischen Hypertrophie konnten keine signifikanten Assoziationen zu den Serum-Aldosteron-Terzilen gesehen werden.

Des Weiteren war bezüglich des Aldosteron-Renin-Quotienten zu keinen LV-geometrischen Mustern eine signifikante Beziehung zu beobachten.

4. Diskussion

Bereits vorangegangene Untersuchungen ergaben Hinweise auf eine Beziehung zwischen Aldosteronkonzentrationen innerhalb der Normgrenzen und der LV-Struktur und Geometrie. Diese Hinweise konnten in dieser Arbeit erstmals anhand einer großen Patientenkohorte (1575 Studienteilnehmer) mit einem definierten kardiovaskulären Risikoprofil und einer erhaltenen LV-Pumpfunktion genauer untersucht werden.

Studienergebnisse aus früheren Untersuchungen waren oft uneinheitlich bezüglich der Assoziationen zwischen den jeweiligen echokardiographischen Messparametern und der LV-Geometrie und zeigten meist unterschiedliche Ergebnisse in geschlechtsspezifischen Analysen. Viele Studien untersuchten zudem nur kleine Kollektive oder stark vorselektierte Patientenpopulationen mit einer dadurch eingeschränkten Aussagekraft.

Die Veränderung einer LV-Geometrie im Rahmen einer LV-Hypertrophie ist ein bedeutender unabhängiger Risikofaktor bei der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen einschließlich der Entstehung einer Herzinsuffizienz und geht mit einer erhöhten Mortalitätsrate einher (Harjai 1999, Kannel et al. 1969).

Im Folgenden werden die einzelnen relevanten Ergebnisse dieser Arbeit bewertet und im Zusammenhang des aktuellen Wissenstandes der Forschung diskutiert.

4.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Ergebnisse dieser Arbeit basieren auf den Daten einer prospektiven und multizentrischen Kohortenstudie – DIAST-CHF-Studie: „Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz“ – Teilprojekt 7 (Diastolische Dysfunktion) des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI).

Als Einschlusskriterien wurden das Vorhandensein von mindestens einem Risikofaktor für die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion oder eine bereits ärztlich gestellte Diagnose einer Herzinsuffizienz definiert. In die Studie DIAST-CHF konnten insgesamt 1935 Patienten eingeschlossen werden. Bei Studienteilnehmern mit einer LVEF \geq 50% und dem Fehlen eines Vorhofflimmerns wurde das Serum-Aldosteron in der Baseline-Untersuchung bestimmt. So konnten schlussendlich von 1575 Studienteilnehmern die erhobenen Daten bezüglich der Serum-

Aldosteronkonzentrationen in der vorliegenden Arbeit analysiert und bewertet werden.

Über die Praxis-EDV von Hausärzten sowie über den Basisdatensatz der Abteilung Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Göttingen erfolgte die Rekrutierung der Studienteilnehmer.

Die untersuchte Studienpopulation stellte ein Risikokollektiv dar und unterschied sich somit vom Patientenkollektiv der vorausgegangenen Framingham Offspring Study von Vasan et al. (2004a), die in dieser Arbeit zitiert und zum Teil vergleichend diskutiert wird. In der Arbeit von Vasan et al. (2004a) wurden Patienten mit einem relevanten Myokardinfarkt, einer Herzinsuffizienz oder einer bestehenden Niereninsuffizienz von der Studie ausgeschlossen.

Die Studienteilnehmer der DIAST-CHF-Studie waren im Vergleich zur Framingham-Studie durchschnittlich älter und wiesen höhere Blutdruckwerte auf. Zudem bestand bei den Teilnehmern in der DIAST-CHF-Studie häufiger ein Diabetes mellitus (bei ca. 23% der Studienteilnehmer) als in der Studienpopulation von Vasan et al. (ca. 9% der Studienteilnehmer).

Das mittlere Alter in der DIAST-CHF lag bei 65 Jahren. Signifikante Altersunterschiede zwischen den Serum-Aldosteron-Terzilen waren nicht nachweisbar. Im Gegensatz dazu stehen vorangegangene Studienergebnisse, die eine signifikante altersbezogene Abnahme der Aldosteronsekretion in einem Patientenkollektiv mit 20- bis 80-Jährigen nachwiesen (Crane und Harris 1976). Dabei betrug die Aldosteronsekretion bei Patienten in der siebten Lebensdekade nur noch 55% der Aldosteronsekretion der Patienten, die sich in der zweiten Lebensdekade befanden.

Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Verteilung der Serum-Aldosteron-Terzile war ein prozentual häufigeres Vorkommen von Frauen in Bereich von niedrigeren Aldosteronkonzentrationen zu beobachten. Bereits in früheren Studien konnten geschlechtsspezifische Unterschiede in der Aldosteronkonzentration nachgewiesen werden, u.a. auch im Urin (Bourgeois und Richards 2010). Die geschlechtsspezifischen Konzentrationsunterschiede werden zum Teil mit einer Interaktion von Sexualhormonen (Östrogen/ Progesteron) erklärt.

Dabei zeigen Frauen in der Prämenopause im Durchschnitt eher niedrigere Aldosteronkonzentrationen als Männer. Durch Östrogene wird die Angiotensin II-getriggerte Aldosteronsekretion inhibiert und somit auch Aldosteron-bedingte Veränderungen reduziert. Progesteron bindet direkt an Mineralokortikoidrezeptoren und verhindert somit die Bildung eines Aldosteron-Rezeptor-Komplexes. Mit sinkendem Östrogenspiegel nach der Menopause nähern sich die Aldosteronkonzentrationen bei Frauen und Männern wieder an (Komukai et al. 2010).

Zur Verbesserung der Screeninguntersuchung auf einen primären Hyperaldosteronismus wurde bereits über alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte diskutiert (Hannemann et al. 2010).

Bei einem durchschnittlichen systolischen Blutdruck von 147 mmHg lag in der Studienpopulation nach der European Society of Hypertension (ESH) eine isolierte arterielle Hypertonie vor (Cifkova et al. 2003).

Der diastolische Blutdruck lag im Durchschnitt in der Norm (83mmHg) und stieg mit steigender Aldosteronkonzentration signifikant an. Diesbezüglich konnten keine vergleichenden Daten in der bisherigen Forschung gefunden werden. Die Ergebnisse sind jedoch zum Teil durch die physiologische Wirkung von Aldosteron zu erklären.

Die eGFR korrelierte signifikant mit den Serum-Aldosteron-Terzilen, wobei niedrige glomeruläre Filtrationsraten mit hohen Aldosteronkonzentrationen einhergingen ($p=0,018$). Dieses Ergebnis wird durch eine vorangegangene Studie gestützt, in der hypertensive Patienten mit höheren Aldosteronkonzentrationen eine geringere GFR aufwiesen (Roldán et al. 2010).

Dem Mineralokortikoid werden auch ohne Vorliegen eines primären Hyperaldosteronismus sowohl das Verursachen von kardialen als auch renalen Schäden zugeschrieben (Vasan et al. 2004b). Im Rahmen einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz und dem dadurch aktivierten RAAS kommt es u.a. zu einer Erhöhung der Aldosteronkonzentration, die wiederum den bestehenden renalen Schaden vergrößern und einen Circulus vitiosus auslösen kann (Roldán et al. 2010).

Eine erniedrigte GFR steht wiederum im Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalitäts- und Hospitalisationsrate sowie einer Zunahme von kardiovaskulären Ereignissen (Go et al. 2004).

Durch das Zusammenkommen von einer erhöhten Aldosteronkonzentration und einer erniedrigten GFR steigt das Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse und plötzliche Herztode deutlich an (Tomaschitz et al. 2011a).

4.2. Aldosteron und echokardiographische Größen der LV-Morphologie und Funktion

4.2.1. Beziehung des Aldosteron-Renin-Quotienten zur LV-Struktur und Geometrie

Die Untersuchung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) innerhalb der Korrelationsanalyse konnte keine Beziehung zu den echokardiographischen Parametern nachweisen. Diverse vorangegangene Untersuchungen ergaben jedoch ein konträres Ergebnis. Dabei zeigte sich z.B. eine positive Korrelation des ARQ zu der LVM (Choi et al. 2008). In der Framingham-Studie war der ARQ sowohl mit einer exzentrischen als auch konzentrischen LVH assoziiert (Velagaleti et al. 2008).

Der Grund für das abweichende Ergebnis in dieser Arbeit bezüglich der ARQ-Assoziation könnte eine unterschiedliche Prävalenz von Komorbiditäten und Langzeitmedikationen sein. Ein niedriger Aldosteron-Renin-Quotient, der sowohl durch hohe Reninwerte als auch durch niedrige Aldosteronwerte gebildet wird, könnte auch als starke Wirkung auf die Einnahme von ACE-Hemmern gewertet werden (Tomaschitz et al. 2010). Innerhalb der Patientenpopulation lag die Medikation mit einem ACE-Hemmer bei 37-40%.

Bei Velagaleti et al. (2008) wurden zur Vermeidung dieser beeinflussenden Faktoren Patienten mit einer Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz ausgeschlossen.

Ein direkter Vergleich der Studien ist aufgrund der verschiedenen Labormethoden zur Messung der Aldosteron- und Reninwerte nur eingeschränkt möglich (Tomaschitz und Pilz 2010).

4.2.2. Beziehung von Aldosteron zur LV-Struktur

Bei der Betrachtung der Gesamtkohorte in den Serum-Aldosteron-Terzilen ließen sich signifikante Assoziationen zwischen Aldosteron und der LV-Struktur nachweisen.

Es zeigten sich Korrelationen von der Aldosteronkonzentration zu sämtlichen gemessenen echokardiographischen Parametern (LV-Masse, LV-Masse-Index, posteriore, septale und relative Wanddicke, LV-enddiastolische Durchmesser und Volumina) mit Ausnahme der LV-Ejektionsfraktion.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der LVEF und der Aldosteronkonzentration bzw. dem ARQ konnte bisher auch in vorangegangenen Studien noch nicht nachgewiesen werden.

Auch unter Adjustierung folgender Faktoren im ANCOVA-Modell (Alter, Geschlecht, BMI, HDL, LDL, systolischer Blutdruck, Natrium, Kalium, NT-pBNP, antihypertensive Medikamenteneinnahme (ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Betablocker, Kalziumkanalblocker, Diuretika, Statine und Mineralokortikoidhemmer), GFR, Diabetes mellitus, KHK, CRP, Raucherstatus, TSH, Alkoholabusus, Herzfrequenz, maligne Erkrankungen in der Anamnese, Schlafapnoe-Syndrom, COPD und Reninkonzentration), blieb ein signifikanter Zusammenhang bestehen.

In der geschlechtsspezifischen ANCOVA-Analyse ergaben sich bei den Frauen signifikante Assoziationen mit zunehmender Serum-Aldosteronkonzentration hinsichtlich der LV-Masse, dem LV-Masse-Index, der relativen und der septalen Wanddicke. Sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Studienteilnehmern konnte eine signifikante Zunahme der LV-posterioren Wanddicke vom ersten zum dritten Serum-Aldosteron-Terzil nachgewiesen werden.

Die bisher veröffentlichten Studien bezüglich der Beziehung von Aldosteron zu kardialen Strukturparametern ergaben uneinheitliche Ergebnisse. In der Arbeit von Schunkert et al. (1997) konnte auch bei männlichen Studienteilnehmern eine signifikante Korrelation von septaler und posteriorer Wanddicke zu Aldosteron nachgewiesen werden. Eine signifikante Beziehung zu dem LVMI und der LV-Hypertrophie bestand jedoch nur bei der weiblichen Studienpopulation.

Im Vergleich von hypertensiven Frankokanadiern (n=109) und dunkelhäutigen Amerikanern (n=73) konnten El-Gharbawy et al. (2001) ausschließlich bei

dunkelhäutigen Amerikanern eine signifikante Korrelation von Aldosteron zu den kardialen Strukturparametern (LVMI, LVPWD, IVS) finden.

Die angeführten Studien bestanden aus verhältnismäßig kleinen Studienpopulationen und haben daher eine eingeschränkte Aussagekraft.

Eine geschlechtsspezifische Analyse in einer größeren Studienpopulation erfolgte in der Framingham-Studie von Vasan et al. (2004a). Diese analysierte den Zusammenhang von Aldosteron-Quartilen zu den folgenden echokardiographischen Parametern (LVM, LV-Dimensionen, LV-posteriore und relative Wanddicke sowie Durchmesser des linken Atriums). Unter der Berücksichtigung von Alter, Größe, Gewicht, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, antihypertensive Therapie, Diabetes, Geschlecht, Raucher, Gesamt-Cholesterol und HDL ergab sich bei den Männern keine signifikante Assoziation. Lediglich im weiblichen Kollektiv zeigte die Verteilung von LVEDD, PWD und RWD signifikante Unterschiede zwischen den Aldosteron-Quartilen. Die LV-Masse ergab unter Berücksichtigung der genannten Faktoren weder bei den männlichen noch bei den weiblichen Studienteilnehmern eine Beziehung zur Aldosteronkonzentration.

In der Zusammenfassung zeigten die unterschiedlichen Studien einen deutlichen Zusammenhang zwischen Aldosteron und den echokardiographischen Parametern. Jedoch ergaben sich dabei geschlechtsspezifische Unterschiede sowie uneinheitliche Ergebnisse bezüglich der einzelnen echokardiographischen Messwerte.

4.2.3. Beziehung von Aldosteron zur diastolischen Dysfunktion

Die diastolische Dysfunktion steht in einer engen pathophysiologischen Beziehung zu der LVH. Die Prävalenz der LVH wurde bei 17-90-Jährigen in der Framingham-Studie mit 16-19% angegeben (Levy et al. 1988).

Velagati et al. (2014) teilten 4768 Studienteilnehmern hinsichtlich der LV-Geometrie in vier verschiedene Gruppen ein (mit normaler LV-Geometrie, exzentrischer LVH, konzentrischer LVH und konzentrischem Remodelling). In der gesamten Studienpopulation entwickelten 9,6% der Patienten – nach im Durchschnitt 21 Jahren – eine Herzinsuffizienz.

Bei 6,9% der herzinsuffizienten Patienten lag eine normale LV-Geometrie, bei 8,67% ein konzentrisches Remodelling und bei 13,38% bzw. 15,27% eine konzentrische bzw. exzentrische Hypertrophie vor. Eine exzentrische LVH ging mit einem erhöhten Risiko für eine systolische Herzinsuffizienz einher.

Patienten mit einer konzentrischen Hypertrophie entwickelten signifikant häufiger eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (Velagati et al. 2014).

Eine Zunahme der linksventrikulären Masse geht mit einer Verschlechterung der diastolischen Funktion einher (Esper et al. 1993). Eine zunehmende LV-Masse korreliert wiederum mit einer steigenden Aldosteronkonzentration. Aufgrund dieser Beziehung und der Fibrose-induzierenden Wirkung von Aldosteron ist ein Zusammenhang der diastolischen Dysfunktion (DD) mit dem RAAS, insbesondere dem Hormon Aldosteron als wahrscheinlich anzusehen. Eine Beziehung von Aldosteron bzw. Angiotensin II und einer myokardialen Fibrose konnte u.a. bereits in tierexperimentellen Untersuchungen demonstriert werden (Brilla et al. 1994).

Eine Assoziation der Serum-Aldosteronkonzentration mit einer DD war jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht zu beobachten.

Diesbezüglich konnte die doppelt verblindete Aldo-DHF-Studie bei Patienten mit nachgewiesener diastolischer Dysfunktion und Zeichen einer Herzinsuffizienz NYHA II/III bei erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion durch eine Spironolacton-Einnahme die diastolische Funktion sowie die LVH signifikant verbessern. Die maximale Belastbarkeit – beurteilt anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme – zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (Edelmann et al. 2013).

In der zuletzt durchgeführten TOPCAT-Studie (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) mit 3445 Studienteilnehmern konnten durch eine Aldosteronrezeptorblockade keine signifikanten Verbesserungen der Mortalitätsrate oder der allgemeinen Hospitalisierungsrate erreicht werden, lediglich die Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungsrate konnte signifikant reduziert werden (Pitt et al. 2014).

Zusammenfassend betrachtet bestehen Hinweise für eine Beziehung zwischen dem RAAS und einer diastolischen Dysfunktion.

Die diastolische Dysfunktion kann durch eine Aldosteronrezeptorblockade zwar verbessert werden, jedoch ohne signifikante Veränderung der maximalen Belastbarkeit oder der Mortalitätsrate.

4.2.4. Beziehung von Aldosteron zur LV-Geometrie

Bei der Untersuchung der LV-Geometrie wurden im Rahmen einer logistischen Regressionsanalyse drei Modelle erstellt, mit denen die Beziehung von geschlechtsspezifischen Serum-Aldosteron-Terzilen zu einem konzentrischen Remodelling, einer konzentrischen sowie exzentrischen Hypertrophie analysiert und eine Odds Ratio berechnet wurde.

Das Modell 1 wies keine Adjustierung auf, Modell 2 wurde altersadjustiert und im Modell 3 erfolgte u.a. eine multivariate Adjustierung folgender Einflussfaktoren: Geschlechterverteilung ($p < 0,001$), Alter ($p < 0,001$), BMI ($p = 0,006$), HDL-Cholesterol ($p = 0,004$), systolischer Blutdruck ($p = 0,006$), Natrium ($p = 0,006$), NT-proBNP ($p < 0,003$), ACE-Hemmer-Einnahme ($p < 0,026$), Betablocker-Einnahme ($p = 0,013$), eGFR ($p = 0,001$) und Schlafapnoe-Syndrom ($p = 0,006$).

Beim Risikovergleich des Vorliegens einer konzentrischen Hypertrophie ergab sich im Modell 3 insgesamt mit zunehmender Aldosteronkonzentration eine Zunahme des Risikos.

Im Vergleich vom dritten zum ersten Serum-Aldosteron-Terzil war das Risiko bei den männlichen Studienteilnehmern 2,1-fach erhöht und im Gesamtkollektiv lag ein 1,9-fach erhöhtes Risiko der Entwicklung einer konzentrischen Hypertrophie vor.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stellten Muscholl et al. (1998) bei Patienten mit einer exzentrischen Hypertrophie sowie einem LV-Remodelling signifikant höhere Aldosteronwerte fest.

Nakahara et al. (2007) wiesen signifikante Assoziationen von Aldosteron sowie Prokollagen Typ III zur LV-Hypertrophie und Geometrie bei Patienten mit einem unbehandelten arteriellen Hypertonus nach. Dabei korrelierte der LVMI positiv mit der Aldosteronkonzentration. Zudem war bei Patienten mit einer konzentrischen Hypertrophie eine stärkere Assoziation zur Aldosteronkonzentration nachzuweisen als bei Patienten mit einer exzentrischen LVH.

Die bisher verglichenen Studienergebnisse wurden jedoch nicht geschlechtsspezifisch und in einem verhältnismäßig kleinen Kollektiv untersucht.

Schunkert et al. (1997) veröffentlichte eine geschlechtsspezifische Analyse mit einem signifikant höheren Aldosteronspiegel sowohl bei einer konzentrischen als auch bei einer exzentrischen LVH. Diese Untersuchungsergebnisse waren jedoch lediglich bei den weiblichen Studienteilnehmern signifikant.

Eine interventionelle Studie ergab Hinweise, dass eine Therapie mit Aldosteron-Antagonisten den LVMI beim Vorliegen einer konzentrischen LVH reduzieren kann. Eine exzentrische Hypertrophie konnte durch die MR-Blockade nicht beeinflusst werden (Taniguchi et al. 2006). Diese Ergebnisse unterstützen auch unsere Studienergebnisse insofern, dass in dieser Arbeit höhere Aldosteronkonzentrationen lediglich mit einem erhöhten Risiko für das Vorliegen einer konzentrischen LV-Hypertrophie einhergingen.

Die vorliegende Arbeit ist die erste Analyse in einer größeren Patientenkohorte mit erhaltener LVEF, die zeigen konnte, dass das zirkulierende Aldosteron im Gesamtkollektiv und bei Männern mit einer konzentrischen LVH unabhängig assoziiert ist. Die Signifikanz dieses Ergebnisses wurde auch nach Ausschluss der Patienten mit Verdacht auf einen primären Hyperaldosteronismus nicht beeinträchtigt. Es unterstützt somit die These, dass Aldosteron-induzierte Veränderungen der LV-Struktur auch bei Aldosteronkonzentrationen innerhalb der Normwerte entstehen können, wie bereits von Tomaschitz et al. (2010b) beschrieben.

Bei allen hier beschriebenen Studienergebnissen wurde die tägliche Salzaufnahme nicht erhoben und somit ein unabhängiger Risikofaktor zur Entstehung der LVH nicht berücksichtigt.

Tierexperimentelle Studien konnten nachweisen, dass die Kombination einer salzreichen Ernährung und das Vorliegen hoher Aldosteronspiegel unabhängig vom arteriellen Blutdruck und der ventrikulären Füllung zur Entwicklung einer kardialen Fibrose und Hypertrophie führen (Rocha et al. 2002).

U.a. konnte auch Renin als ein unabhängiger Risikofaktor beim plötzlichem Herztod oder einer tödlich verlaufenden Herzinsuffizienz ermittelt werden (Tomaschitz et al. 2011b). In der vorliegenden Arbeit erfolgte zum Ausschluss einer Renin-abhängigen Beziehung zwischen Aldosteron und der LV-Geometrie eine Adjustierung. Der signifikante Zusammenhang zwischen Aldosteron und der LV-Geometrie blieb jedoch auch unabhängig von der Reninkonzentration bestehen.

Vorstellbar sind auch Aldosteron-bedingte Veränderungen, die durch eine Up- oder Downregulation von Mineralokortikoidrezeptoren an der Zielzelle oder durch eine veränderte Aktivität der Mineralokortikoidrezeptoren beeinflusst werden, wie z.B.

am Myokard bei oxidativem Stress oder bei extremer Salzzufuhr (Tomaschitz et al. 2010).

Ob die Aldosteron-schädigende Wirkung jedoch trotzdem durch Renin oder weitere Stimuli wie ACTH, Parathormon und freie Fettsäuren vermittelt wird, bleibt weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung.

Durch die Aldosteron-assoziierten LV-Strukturveränderungen hat der Mineralokortikoidrezeptor auch eine Bedeutung bei Störungen im elektrischen Herzskelett. In einer tierexperimentellen Studie mit Ratten konnte nach einer 4-wöchigen chronischen Aldosteronüberladung nicht nur eine Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie, sondern auch verlängerte QT-Intervalle im EKG, häufigeres Vorkommen von ventrikulären Extrasystolen und nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien beobachtet werden. Diese Veränderungen konnten bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Aldosteron-Antagonisten bei den betroffenen Ratten inhibiert werden (Dartsch et al. 2011).

Die Therapie mit einem Aldosteron-Antagonisten gilt im Rahmen der systolischen Herzinsuffizienz ab NYHA II in der ESC-Leitlinie als Therapiestandard (McMurray et al. 2012). Die Anzahl der plötzlichen Herztode und der kardiovaskulären Ereignisse wurden in der RALES-Studie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und reduzierter LV-Ejektionsfraktion durch die Behandlung mit Spironolacton vermindert (Pitt et al. 1999).

Eine ähnliche Studie wurde 2003 bei Patienten nach einem Herzinfarkt mit einer verminderten LV-Ejektionsfunktion in der EPHESUS-Studie mit Eplerenon durchgeführt. Unter der Therapie mit dem Aldosteron-Antagonisten traten insgesamt weniger häufig plötzliche Herztode, Hospitalisationen und tödliche kardiovaskuläre Ereignisse auf (Pitt et al. 2003).

Die Reduktion von plötzlichen Herztoden durch eine MR-Blockade erklären MacFadyen et al. (1997) u.a. durch eine Hemmung des Kollagenstoffwechsels.

Die Ergebnisse der vorausgegangenen Studien, die bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz einen positiven Effekt von Mineralokortikoid-Antagonisten zeigten, sind jedoch nicht zwangsläufig übertragbar auf bevölkerungsbezogene Kohorten, wie z.B. die Patientenpopulation der DIAST-CHF-Studie.

Die TOPCAT-Studie konnte diesbezüglich bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und erhaltener systolischer Funktion keine Reduktion der Mortalität durch eine MR-Blockade nachweisen.

Hinsichtlich der Therapie einer Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion besteht derzeit noch keine medikamentöse Therapieempfehlung zur Reduktion der Mortalitäts- und Hospitalisierungsrate, sodass aktuell die Prävention der Entwicklung einer Herzinsuffizienz umso mehr im Vordergrund steht. Diesbezüglich stellt der arterielle Hypertonus mit Entwicklung einer LVH, insbesondere der konzentrischen LVH einen großen Risikofaktor dar.

Unsere Studienergebnisse zeigen in der Studienpopulation der Diast-CHF-Studie mit erhaltener LV-Pumpfunktion eine deutliche Assoziation von Aldosteron zu echokardiographisch messbaren Veränderungen der LV-Geometrie und Struktur. Ob der Einsatz von Aldosteron-Antagonisten vor Entstehung einer Herzinsuffizienz mögliche LV-Veränderungen verzögern oder gar verhindern und die damit einhergehende Mortalitätsrate verringern kann, erfordert weitere wissenschaftliche Untersuchungen.

Limitierung der Arbeit

Dieses ist die erste Arbeit mit Studienergebnissen aus einer größeren Patientenpopulation (n=1575), in der eine signifikante Beziehung von Serum-Aldosteronkonzentration zur konzentrischen LV-Hypertrophie in der Gesamtkohorte sowie bei Männern nachgewiesen werden konnte. Die Ergebnisse beschränken sich auf Struktur- und Geometrie-Veränderungen des linken Ventrikels und können daher nicht ohne weiteres auf das rechte Herz übertragen werden. Aussagen darüber können erst nach Untersuchungen der rechten Herzstruktur getroffen werden.

Durch die Einzelmessungen von Aldosteron im Serum der Patienten konnten eine extra-adrenale Aldosteronsynthese sowie die gegenseitige Beeinflussung von Aldosteron und Angiotensin II und die mineralokortikoide Wirkung von Kortisol nicht berücksichtigt werden.

Die ernährungsbedingte Salzaufnahme wurde in unserer Arbeit nicht erhoben und somit ein unabhängiger Risikofaktor zur Entstehung der LVH nicht berücksichtigt. Dieses könnte sich somit störend auf eine genaue vergleichende Analyse auswirken.

Weitere Faktoren, wie z.B. Einnahme von nicht erfassten Medikamenten, die das RAAS beeinflussen, könnten die Analysen verfälscht haben.

Die untersuchte Studienpopulation der Diast-CHF-Studie war mit 1575 Patienten vergleichsweise groß und stellt somit ein aussagekräftiges Kollektiv mit großer statistischer Power dar. Jedoch können die Erkenntnisse bzw. Hinweise dieser Arbeit nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragen werden, da es sich bei dem betrachteten Studienkollektiv um eine kardiovaskuläre Risikogruppe handelt. Die Daten wurden einmalig im Rahmen der Querschnittstudie erfasst und können daher anfällig für Selektionsfehler sein. Des Weiteren besteht eine verminderte Evidenz für Kausalitäten. Die Ergebnisse sind daher als hinweisgebend und nicht als hypothesenbeweisend anzusehen.

Zusammenfassend betrachtet bestehen die Limitierungen in der vorliegenden Arbeit im Wesentlichen im Studiendesign, in der selektierten Risikogruppe, in den Einzelmessungen von Aldosteron im Serum sowie in dem Nicht-Berücksichtigen der ernährungsbedingten Salzaufnahme und in der Beeinflussung durch die eingenommene Medikation.

Zusammenfassung

Eine linksventrikuläre Hypertrophie ist eine LV-Veränderung mit einer hohen Prävalenz und gilt zugleich als ein unabhängiger Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.

Bezüglich der LV-Geometrie und Struktur werden in dieser Arbeit drei verschiedene Formen unterschieden:

Ein konzentrisches Remodelling, welches durch eine zunehmende relative Wanddicke bei noch normalem LVMI definiert ist.

Eine konzentrische LVH, die sowohl mit einer zunehmenden relativen Wanddicke als auch mit einem zunehmenden LVMI einher geht und eine exzentrische LVH mit erhöhtem LVMI bei normaler relativer Wanddicke.

Eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung der konzentrischen LVH ist der arterielle Hypertonus. Pathophysiologisch entsteht aufgrund der anhaltenden Nachlasterhöhung eine chronische Druckbelastung des linken Ventrikels, die zunächst durch eine konzentrische Hypertrophie kompensiert wird.

Neben dem arteriellen Hypertonus als häufigste Ursache werden jedoch auch andere Risikofaktoren für eine veränderte kardiale Geometrie und Struktur unterschieden.

In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang von Aldosteron und der LV-Geometrie und Struktur bei Patienten mit einer erhaltenen linksventrikulären Ejektionsfraktion untersucht.

Das Mineralokortikoid Aldosteron gilt als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung geometrischer und struktureller Veränderungen am Herzen. Dieses konnte auch für Aldosteronwerte innerhalb des Referenzbereiches belegt werden (Tomaschitz et al. 2010b).

Zur Untersuchung des Zusammenhangs von Aldosteron und der kardialen Geometrie und Struktur bei Patienten mit einer erhaltenen LVEF wurden die Daten von insgesamt 1575 Patienten und Patientinnen der Studie „Diast-DHF“ mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren analysiert. Die Studienpopulation entspricht einem Risikokollektiv mit Studienteilnehmern, bei denen bereits eine Herzinsuffizienz diagnostiziert wurde oder Risikofaktoren für die Entstehung einer diastolischen Dysfunktion vorlagen. Als Risikofaktoren wurden definiert: eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, ein Schlafapnoe-Syndrom sowie Zeichen einer

Arteriosklerose. Zudem wurden für die aktuelle Analyse Patienten mit einer LVEF <50% oder einem Vorhofflimmern ausgeschlossen.

Es zeigten sich u.a. geschlechtsspezifische Assoziationen von Aldosteron zu der LV-Masse, dem LV-Masse-Index, der relativen und der septalen Wanddicke bei den weiblichen Studienteilnehmern sowie eine signifikante Assoziation zu der LV-Hinterwand bei beiden Geschlechtern.

Des Weiteren wurde der Aldosteron-Renin-Quotient hinsichtlich einer möglichen Korrelation mit echokardiographischen Parametern untersucht. Diesbezüglich waren in dieser Arbeit jedoch keine signifikanten Assoziationen zu sehen.

Bezüglich der LV-Geometrie ergab sich mit ansteigender Aldosteronkonzentration eine Risikozunahme für die Entstehung einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie im Gesamtkollektiv und bei männlichen Studienteilnehmern. Dieses konnte in jedem statistischen Modell (ohne Adjustierung, altersadjustiert und multivariat adjustiert) nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse zeigen erstmals in einer bevölkerungsbasierten Kohorte einen Zusammenhang von Aldosteron und dem Bestehen einer LVH bei Patienten mit einer erhaltenen systolischen Pumpfunktion und einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil. Eine Therapie mit einem Aldosteron-Antagonisten wird derzeit u.a. im Rahmen einer systolischen Herzinsuffizienz unter bestimmten Voraussetzungen ab NYHA-Stadium II empfohlen.

Zur Klärung, ob eine medikamentöse MR-Blockade bereits vor Entstehung einer symptomatischen Herzinsuffizienz mögliche Veränderungen der LV-Struktur sowie der Geometrie verzögern oder gar verhindern und ggf. die Mortalität verringern kann, werden weitere wissenschaftliche Untersuchungen erforderlich sein.

Abkürzungsverzeichnis

11 β HSD2	11-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ACE	Angiotensin-converting enzyme
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ANCOVA	analysis of covariance
Ang II	Angiotensin II
ALT	Alaninaminotransferase
ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient
AST	Aspartataminotransferase
bzw.	beziehungsweise
CK	Kreatinkinase
CKMB	CK mit der Unterform Muscle-Brain
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DD	diastolische Dysfunktion
EKG	Elektrokardiographie
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gammaglutamyltransferase
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	high density lipoproteins
INR	International Normalized Ratio
IVS	interventrikuläre Septumdicke
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	linkes Atrium
LDL	low density lipoproteins
LURIC	Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDVI	linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	linksventrikuläre Masse
LVMi	linksventrikulärer Masse-Index

m	Meter
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MR	Mineralokortikoidrezeptor
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Hydrat
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pBNP	proBNP
PWD	posteriore Wanddicke
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RWD	relative Wanddicke
SAK	Serum-Aldosteronkonzentration
SAT	Serum-Aldosteron-Terzil
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modifizierte Darstellung des RAAS	2
Abbildung 2: Interventrikuläre Septumdicke als Balken im Verhältnis zu den Serum-Aldosteron-Terzilen	34
Abbildung 3: LV-Hinterwand als Balken im Verhältnis zu den Serum-Aldosteron-Terzilen	34
Abbildung 4: LV-Masse als Säule bezogen auf die Aldosteron-Terzile	35
Abbildung 5: LV-Masse-Index als Säule bezogen auf die Aldosteron-Terzile	35
Abbildung 6: Säulendiagramm des Kollektivs ohne LV-Hypertrophie bezogen auf die Aldosteron-Terzile	36
Abbildung 7: LVM als Säule bezogen auf die Aldosteron-Terzile im Gesamtkollektiv, bei Frauen und Männern	40
Abbildung 8: LVMI als Säule bezogen auf die Aldosteron-Terzile im Gesamtkollektiv, bei Frauen und Männern	41
Abbildung 9: Relative Wanddicke als Säule bezogen auf die Aldosteron-Terzile im Gesamtkollektiv, bei Frauen und Männern	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: AT2-Rezeptor-vermittelte Wirkungen	4
Tabelle 2: Aufzählung von Faktoren, die eine LVH begünstigen können	13
Tabelle 3: Auflistung von dokumentierten Risikofaktoren in der Eigenanamnese	18
Tabelle 4: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI	19
Tabelle 5: Klassifikation des arteriellen Hypertonus	20
Tabelle 6: Framingham Major-Kriterien	20
Tabelle 7: Framingham Minor-Kriterien	21
Tabelle 8: Bestimmung der LV-Geometrie	25
Tabelle 9: Bestimmung der diastolischen Funktion	26
Tabelle 10: Allgemeine Charakterisierung des Patientenkollektivs bezogen auf die Aldosteron-Terzile	29
Tabelle 11: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen in Prozent bezogen auf die Aldosteron-Terzile	31
Tabelle 12: Prozentuale Einnahme von kardiovaskulären Medikamenten bezogen auf die Aldosteron-Terzile	32
Tabelle 13: Echokardiographische Parameter bezogen auf die Aldosteron- Terzile	33
Tabelle 14: Bestehen und Grad einer diastolischen Dysfunktion bezogen auf die Aldosteron-Terzile	36
Tabelle 15: Spezielle Laborwerte bezogen auf die Aldosteron-Terzile	37
Tabelle 16: Korrelation zwischen Aldosteronkonzentration/ Aldosteron- Renin-Quotient und echokardiographischen Parametern sowie NT-proBNP	38
Tabelle 17: Logistische Regressionsanalyse von Serum-Aldosteron- Terzilen und pathologischen linksventrikulären Mustern	44

Literaturverzeichnis

Alikhani-Koopaei R, Fouladkou F, Frey FJ, Frey B (2004): Epigenetic regulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression 1.

J Clin Invest 114,1146-57

August P, Oparil S (1999): Hypertension in women.

J Clin Endocrinol Metab 84, 1862-6

Baenkler H-W, Fritz D, Füleßle HS, Goeckenjan G, Hamm C, Harenberg J, Hebe J, Hengstmann JH, Hörl WH, Klingmüller D et al.: Duale Reihe Innere Medizin. Sonderausgabe. Hrsg. von Bob A, Bob K. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2001

Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F et al.: Duale Reihe Physiologie. Thieme Verlag, Stuttgart 2009

Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H: Pathologie. 4. Auflage; Elsevier/Urban&FischerVerlag, München 2008

Boucher R, Kuruwara H, Grisé C, Genest J (1970): Conversion of angiotensin I. Measurement of plasma angiotensin I converting enzyme activity.

Circ Res 27, 83-91

Bourgeois MM, Richards IS (2010): Gender-specific differences in the urinary expression of aldosterone, IL-1 α and IL-1 β .

Biomark Med 4,843-7

Brilla CG, Weber KT (1992a): Mineralcorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis.

J Lab Clin Med 120, 893-901

Brilla CG und Weber KT (1992b): Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat. Cardiovasc res 26, 671-7

Brilla CG, Rupp H (1994): Myocardial collagen matrix remodeling and congestive heart failure.

Cardiologia 39, 389-93

Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT (1994): Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. J Mol Cell Cardiol 26, 809-20

Caldwell PR, Seegal BC, Hsu KC, Das M, Soffer RL (1976): Angiotensin-converting enzyme: vascular endothelial localization.

Science 191, 1050-1

Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR et al. (2003): Guideline update for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography).

Circulation 108, 1146 – 1162

Choi EY, Ha JW, Yoon SJ, Shim CY, Seo HS, Park S, Ko YG, Kang SM, Choi D, Rim SJ, Jang Y, Chung N (2008): Increased plasma aldosterone-to-renin ratio is associated with impaired left ventricular longitudinal functional reserve in patients with uncomplicated hypertension.

J Am Soc Echocardiogr 21, 251-6

Chung O, Unger T (1998): Unopposed stimulation of the angiotensin AT₂ receptor in the kidney.

Nephrol Dial Transplant 13, 537-40

Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kiowski W, Kjeldsen S, Lüscher T, Mallion JM, Mancia G et al.; Committee., ESH/ESC Hypertension Guidelines (2003): Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines.

J Hypertens 21, 1779-86

Colan SD (1997): Mechanics of left ventricular systolic and diastolic function in physiologic hypertrophy of the athlete's heart Mechanics.

Cardiol Clin 3, 355-72

Cugini P, Lucia P (2004): Circadian rhythm of the renin-angiotensin-aldosterone system: a summary of our research studies.

Clin Ter 155, 287-91

Crane MG, Harris JJ (1976): Effect of aging on renin activity and aldosterone excretion.

J Lab Clin Med 87, 947-59

Dartsch T, Fischer R, Gapelyuk A, Weiergraeber M, Ladage D, Schneider T, Schirdewan A, Reuter H, Mueller-Ehmsen J, Zobel C (2011): Aldosterone induces electrical remodeling independent of hypertension.

Int J Cardiol 164, 170-8

De Léan A, Ong H, McNicoll N, Racz R, Gutkowska J, Cantin M (1985): Identification of aldosterone secretion inhibitory factor in bovine adrenal medulla.

Life sci 25, 2375

Deswal A, Richardson P, Bozkurt B, Mann DL (2011): Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Trial (RAAM-PEF).

J Card Fail 8, 634-42

Devereux RB, Casale PN, Kligfield P, Eisenberg RR, Miller D, Campo E, Alonso DR (1986): Performance of primary and derived M-mode echocardiographic measurements for detection of left ventricular hypertrophy in necropsied subjects and in patients with systemic hypertension, mitral regurgitation and dilated cardiomyopathy.

Am J Cardiol 15,1388-93

Dinh DT, Frauman AG, Johnston CI, Fabiani ME (2001): Angiotensin receptors: distribution, signalling and function.

Clin Sci (Lond) 100, 481-92

Doolan CM, Harvey BJ (1996) Modulation of cytosolic protein kinase C and calcium ion activity by steroid hormones in rat distal colon.

Journal of Biological Chemistry 271, 8763-7

Dorrian CA, Toole BJ, Alvarez-Madrazo S, Kelly A, Connell JM, Wallace AM (2010): A screening procedure for primary aldosteronism based on the Diasorin Liaison automated chemiluminescent immunoassay for direct renin.

Ann Clin Biochem 47,195-9

Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, Duvinage A, Stahrenberg R, Durstewitz K, Löffler M et al.; Aldo-DHF (2013): Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial.

JAMA 309, 781-91

El-Gharbawy AH, Nadig VS, Kotchen JM, Grim CE, Sagar KB, Kaldunski M, Hamet P, Pausova Z, Gaudet D, Gossard F, Kotchen TA (2001): Arterial pressure, left ventricular mass, and aldosterone in essential hypertension.

Hypertension 37, 845-50

Erdmann E: Klinische Kardiologie. 8.Auflage; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2011

Esper RJ, Burrieza OH, Cacharrón JL, Fábregues G, Baglivo HP (1993): Left ventricular mass regression and diastolic function improvement in mild and moderate hypertensive patients treated with lisinopril.

Cardiology 83, 76-81

Fanestil DD (1968): Mode of spiro lactone action: competitive inhibition of aldosterone binding to kidney mineralocorticoid receptors.

Biochem Pharmacol 17, 2240-2

Fiebeler A, Nussberger J, Shagdarsuren E, Rong S, Hilfenhaus G, Al-Saadi N, Dechend R, Wellner M, Meiners S, Maser-Gluth C et al. (2005): Aldosterone Synthase Inhibitor Ameliorates Angiotensin II-Induced Organ Damage.

Circulation 111, 3087-94

Fisman EZ, Tenenbaum A, Pines A (2002): Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach.

Curr Hypertens Rep 4, 464-70

Funder JW (2004): Is Aldosterone bad for the heart?

Trends Endocrinol Metab 4, 139-42

Funder JW (2005a): The nongenomic actions of aldosterone.

Endocr Rev 26, 313–321

Funder JW (2005b): Mineralocorticoid Receptors: distribution and activation. Heart Fail Rev 10, 15-22

Funder JW (2009): Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor. Hypertension 53, 286-90

Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM (2008): Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 3266-81

Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, Simone de G, Peckering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH (1992): Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 19, 1550-8

Gasperin CA, Germiniani H, Facin CR, Souza AM, Cunha CL (2002): An analysis of electrocardiographic criteria for determining left ventricular hypertrophy. *Arq Bras Cardiol* 78, 59-82

Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY (2004): Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351, 1296-305

Gomez-Sanchez CE, Zhou MY, Cozza EN, Morita H, Foecking MF, GomezSanchez EP (1997): Aldosterone biosynthesis in the rat brain. *Endocrinology* 138, 3369-73

Goodfriend TL Egan BM, Kelley DE (2008): Aldosterone in obesity. *Endocr Res* 24, 789–796

Graefe KH, Lutz WK, Bönisch H: *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie* 1. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2011

Hannemann A, Friedrich N, Lüdemann J, Völzke H, Rettig R, Peters J, Reincke M, Döring A, Nauck M, Wallaschofski H (2010): Reference intervals for aldosterone, renin, and the aldosterone-to-renin ratio in the population-based Study of Health in Pomerania (SHIP-1) *Horm Metab Res* 42, 392-9

Harjai KJ (1999): Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen.

Ann Intern Med 131, 376-86

Heineke, J., & Molkenin, J. D. (2006): Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways.

Nat Rev Mol Cell Biol 7, 589-600

Ho KK Pinsky JL, Kannel WB, Levy D (1993): The epidemiology of heart failure: the Framingham Study.

J Am Coll Cardiol 22, 6A-13A

Iwashima Y, Horio T, Kuroda S, Takishita S, Kawano Y (2002): Influence of plasma aldosterone on left ventricular geometry and diastolic function in treated essential hypertension.

Hypertens Res 25, 49-56

Ingelsson E Pencina MJ, Tofler GH et al. (2007): Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham offspring study.

Circulation 116, 984–992

Kai H, Mori T, Tokuda K, Takayama N, Tahara N, Takemiya K, Imaizumi T(2006): Pressure overload–induced transient oxidative stress mediates perivascular inflammation and cardiac fibrosis through angiotensin II.

Hypertens Res 29, 711-718

Kannel WB, Cobb J (1992): Left ventricular hypertrophy and mortality--results from the Framingham Study.

Cardiology 8, 291-8

Kannel WB, Gordon T, Offutt D (1969): Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med* 71, 89-105

Karl J Borgya A, Gallusser A, Huber E, Krueger K, Rollinger W, Schenk J (1999): Development of a novel, N-terminal-proBNP (NT-proBNP) assay with a low detection limit. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 230, 177-81

Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M (2010): Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Fundam Clin Pharmacol* 24, 687-98

Koolman J, Röhm K: Taschenatlas Biochemie des Menschen. 4. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2009

Kuch B, Muscholl M, Luchner A, Döring A, Riegger GA, Schunkert H, Hense HW (1998): Gender specific differences in left ventricular adaptation to obesity and hypertension. *J Hum Hypertens* 12, 685-91

Kuch B, Schunkert H, Muscholl M, Döring A, von Scheidt W, Hense HW; MONICA/KORA-Studiengruppe (2005): Distribution, determinants and reference values of left ventricular parameters in the general population--results of the MONICA/KORA echocardiography studies *Gesundheitswesen* 1, 68-73

Laidlaw JC, Ruse JL, Gornall AG (1962): The influence of estrogen and progesterone on aldosterone excretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2, 161-171

Laragh JH (1973): Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Am J Med* 55,261-74

Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP (1988): Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 108, 7-13

Lüllmann H, Morh K, Lutz H: *Pharmakologie und Toxykologie*. 17. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2010

MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD (1997): Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 35,30-4

Masugata H, Senda S, Inukai M, Murao K, Hosomi N, Iwado Y, Noma T, Kohno M, Himoto T, Goda F (2011): Differences in Left Ventricular Diastolic Dysfunction between Eccentric and Concentric Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients with Preserved Systolic Function. *J Int Med Res* ;39, 772-9

McCurley A, Jaffe IZ (2011): Mineralocorticoid receptors in vascular function and disease. *Mol Cell Endocrinol* 2, 256-65

McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB (1971): The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 285, 1441-6

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA et al.; ESC Committee for Practice Guidelines 2012: ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 14, 803-6

Middeke M (2008): Epidemiologie des Hochdruckherzens.

Dtsch Med Wochenschr 133, 253-256

Miller WL (1988). Molecular biology of steroid hormone synthesis.

Endocrine Reviews 3, 295-318

Mosteller RD (1987): Simplified calculation of body-surface area.

N Engl J Med 317, 1098

Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M (2003): Comparison of the Biomedica NT-proBNP enzyme immunoassay and the Roche NT-proBNP chemiluminescence immunoassay: implications for the prediction of symptomatic and asymptomatic structural heart disease.

Clin Chem 49, 976-9

Mune T, Rogerson FM, Nikkilä H, Agarwal AK, White PC (1995): Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase.

Nat Genet 10, 394-9

Muscholl MW, Schunkert H, Muders F, Elsner D, Kuch B, Hense HW, Riegger GA (1998): Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension.

Am Heart J 135, 58-66

Nakahara T, Takata Y, Hirayama Y, Asano K, Adachi H, Shiokawa G, Sumi T, Ogawa T, Yamashina A (2007): Left ventricular hypertrophy and geometry in untreated essential hypertension is associated with blood levels of aldosterone and procollagen type III amino-terminal peptide.

Circ J 71, 716-21

Nawroth P und Ziegler R: Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. 1. Auflage; Springer, Berlin 2001

Ng KK, Vane JR (1970): Some properties of angiotensin converting enzyme in the lung in vivo.

Nature 225, 1142-4

Nio Y, Matsubara H, Murasawa S, Kanasaki M, Inada M (1995): Regulation of gene transcription of angiotensin II receptor subtypes in myocardial infarction.

J Clin Invest 95, 46-54

Ohkubo N, Matsubara H, Nozawa Y, Mori Y, Murasawa S, Kijima K, Maruyama K, Masaki H, Tsutumi Y, Shibazaki Y et al. (1997): Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism.

Circulation 96, 3954-62

Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B; LIFE Study Investigators (2004): Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events.

JAMA 292, 2343-9

Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlöf B (2006): Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension.

JAMA 296, 1242-8

Peterson RC, Dunlap ME (2002): Angiotensin II receptor blockers in the treatment of heart failure.

Congestive Heart Fail 5, 246-256

Pippal JB, Fuller PJ (2008): Structure-function relationships in the mineralocorticoid receptor.

J Mol Endocrinol 41, 405-13

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. (1999): The effect of spironolacton on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.

N Engl j Med 341, 709-717

Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M und Investigators (2003): Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.

N Engl J Med 348,1309-21

Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, et al.; TOPCAT Investigators (2014): Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction.

N Engl J Med 15, 1383-92

Pluim BM, Lamb HJ, Kayser HW, Leujes F, Beyerbacht HP, Zwinderman AH, van der Laarse A, Vliegen HW, de Roos A, van der Wall EE (1998): Functional and metabolic evaluation of the athlete's heart by magnetic resonance imaging and dobutamine stress magnetic resonancespectroscopy.

Circulation 97, 666-72

Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE (2000): The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function.

Circulation 25, 336-44

Quinn SJ, Williams GH (1988): Regulation of aldosterone secretion.

Annu Rev Physiol 1, 409-426

Reck G, Beckerhoff R, Vetter W, Armbruster H, Siegenthaler W (1975): Control of plasma aldosterone in normal man during upright posture.

Klin Wochenschr. 15, 955-9

Ritz E, Tomaschitz A (2009): Aldosteron, a vaskular agent-novel functions for an old hormone.

Nephrol Dial Transplant 24, 2302-2305

Rix E, Ganten D, Schüll B, Unger T, Taugner R (1981): Converting-enzyme in the choroid plexus, brain and kidney: immunocytochemical and biochemical studies in rats.

Neurosci Lett 10, 125-30

Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EA, McMahon EG, Delyani JA (2002): Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart.

Am J Physiol Heart Circ Physiol 283, H1802-10

Roldán J, Morillas P, Castillo J, Andrade H, Guillén S, Núñez D, Quiles J, Bertomeu V (2010): Plasma aldosterone and glomerular filtration in hypertensive patients with preserved renal function.

Rev Esp Cardiol 63, 103-6

Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J 3rd, Feinleib M, Castelli WP (1987): The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study.

Circulation 75, 26-33

Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I et al. (1989): 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 2, 358–367

Schunkert H Hense HW, Muscholl M, Luchner A, Kürzinger S, Danser AH, Riegger GA (1997): Associations between circulating components of the renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass.

J Mol Med Heart 77, 24-31

Siegenthaler W, Blum HE: Klinische Pathophysiologie. 9.Auflage; Thieme, Stuttgart 2006

Silvestre JS, Robert V, Heymes C, Aupetit-Faisant B, Mouas C, Moalic JM, Swynghedauw B, Delcayre C (1998): Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. Physiological regulation.

J Biol Chem 273, 4883-489

Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, Neher R, Von Euw J, Reichstein T (1953): Isolierung eines neuen kristallisierten Hormons aus Nebennieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel.

Experientia 9, 333-335

Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Düngen HD, Scherer M, Kochen MM, Binder L, Herrmann-Lingen C, Schönbrunn L, Gelbrich G, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R (2010): Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum.

Diabetologia 53, 1331-40

Stowasser M, Gordon RD (2004): The aldosterone-renin ratio in screening for primary aldosteronism.

The Endocrinologist 5, 267-276

Takeda R, Hatakeyama H, Takeda Y, Iki K, Miyamori I, Sheng WP, Yamamoto H, Blair IA (1995): Aldosterone biosynthesis and action in vascular cells.

Steroids 60, 120-124

Taniguchi I, Kawai M, Date T, Yoshida S, Seki S, Taniguchi M, Shimizu M, Mochizuki S (2006): Effects of spironolactone during an angiotensin II receptor blocker treatment on the left ventricular mass reduction in hypertensive patients with concentric left ventricular hypertrophy.

Circ J 70, 995-1000

Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Meinitzer A, Boehm BO, März W (2010): Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study.

EU Heart J 31, 1237-1247

Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, März W (2011a): Association of plasma aldosterone with cardiovascular mortality in patients with low estimated GFR: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study.

Am J Kidney Dis 57, 403-14

Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Morganti A, Grammer T, Amrein K, Boehm BO, März W (2011b): Associations of plasma renin with 10-year cardiovascular mortality, sudden cardiac death, and death due to heart failure.

Eur Heart J 21, 2642-9

Tortoledo FA, Quinones MA, Fernandez GC, Waggoner AD, Winters WL (1983): Quantification of Left Ventricular Volumes by Two-dimensional Echocardiography: A Simplified and Accurate Approach.

Circulation 67, 579-84

Velagaleti RS, Gona P, Levy D, Aragam J, Larson MG, Tofler GH, Lieb W, Wang TJ, Benjamin EJ, Vasan RS (2008): Relations of biomarkers representing distinct biological pathways to left ventricular geometry.

Circulation 25, 2252-8

Velagaleti RS, Gona P, Pencina MJ, Aragam J, Wang TJ, Levy D, D'Agostino RB, Lee DS, Kannel WB, Benjamin EJ, Vasani RS (2014): Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction.

Am J Cardiol 113, 117-22

Vasani RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Meigs JB, Rifai N, Benjamin EJ, Levy D (2004b) : Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons.

N Engl J Med 351,33-41

Vasani RS, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sundstrom J, Murabito JM, Sam F, Colucci WS, Wilson PW (2004a): Relations of serum aldosterone to cardiac structure: gender-related differences in the Framingham Heart Study.

Hypertension 43, 957-62

Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C (2003): Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome.

Hypertension 41, 218-23

Wehling M, Christ M, Theisen K (1992): Membrane receptors for aldosterone: a novel pathway for mineralocorticoid action.

Am J Physiol 263, 974-979

White PC (1994): Disorders of aldosterone biosynthesis and action.

N Engl J Med 4, 250-258

World Health Organization (2000): Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.

Tech Rep Ser 894, 1-253

World Medical Association (2008): WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> (abgerufen am 10.10.2012)

Yamaguchi T, Naito Z., Stoner G. D., Franco-Saenz R, Mulrow PJ (1990): Role of the adrenal renin-angiotensin system on adrenocorticotrophic hormone-and potassium-stimulated aldosterone production by rat adrenal glomerulosa cells in monolayer culture.

Hypertension 6, 635-641

Young MJ1, Clyne CD, Cole TJ, Funder JW (2001): Cardiac steroidogenesis in the normal and failing heart.

J Clin Endocrinol Metab 86, 5121-6

Young WF(2007): Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome.

Clin Endocrinol 66, 607-618

Publikation zur Dissertation

Originalarbeit:

Edelmann F, Tomaschitz A, Wachter R, Gelbrich G, Knoke M, Düngen HD, Pilz S, Binder L, Stahrenberg R, Schmidt A, März W, Pieske B (2011): Serum aldosterone and its relationship to left ventricular and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction.

Eur Heart J 2, 203-12.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein großer Dank gebührt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Frank Edelmann für die Überlassung des interessanten Themas und die Übernahme des Referates sowie die Unterstützung während der Planung und Durchführung meiner Arbeit, die maßgeblich zum Zustandekommen der Dissertation beitrug.

Des Weiteren danke ich allen Mitarbeitern, Doktoranden und Doktorandinnen für die kollegiale Zusammenarbeit sowie allen Teilnehmern der DIAST-CHF-Studie.

Für die orthographische Durchsicht der Dissertation möchte ich mich zuletzt noch bei meiner besten Freundin Lisa bedanken.

Lebenslauf

Am 1. Dezember 1984 wurde ich, Manuela Knoke, als Tochter von Frau Paola Brizzi und Herrn Dr. Hubert Knoke in Bonn geboren. Im Jahr 1991-1995 besuchte ich die Margaretha-von-Arenberg-Grundschule in Antweiler. Im Anschluss war ich Schülerin des Erich-Klausener-Gymnasiums in Adenau und ab 1996 des Peter-Jörres-Gymnasiums in Bad Neuenahr-Ahrweiler, an dem ich im Jahr 2004 die Allgemeine Hochschulreife erwarb.

Nach einem zweimonatigen Pflegepraktikum im Evangelischen Krankenhaus Köln-Weyertal nahm ich zum Wintersemester 2004/2005 das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen auf und legte 2007 erfolgreich den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Im Rahmen des Studiums absolvierte ich über insgesamt vier Monate Famulaturen im Bereich der Gastroenterologie, Kardiologie, Herzchirurgie, Intensivmedizin und in der Pathologie.

Das Praktische Jahr begann ich 2010 mit dem ersten Tertial in der Universitätsklinik Göttingen in den Fachabteilungen der Inneren Medizin, speziell in der Gastroenterologie und in der Kardiologie.

Im zweiten Tertial sammelte ich klinische Erfahrungen im Ausland; im Concord Hospital Sydney (Australien) sowie im Ospedale Cattinara in Triest (Italien) konnte ich chirurgischen Fertigkeiten sowie Kenntnisse vertiefen und erweitern.

Ich beendete das Praktische Jahr mit dem dritten Tertial in der Anästhesie in der Universitätsklinik Göttingen.

Im Juni 2011 konnte ich das Studium der Humanmedizin mit dem Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung erfolgreich abschließen.

Seit Oktober 2011 bin ich als Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik II im Krankenhaus Landshut tätig.

Die vorgelegte Dissertation begann ich im Jahre 2009 in der Abteilung Kardiologie und Pneumologie an der Universität Göttingen unter der Doktorvaterschaft und Betreuung von Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Frank Edelmann.