

**Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Georg Ertl**

**Aldosteron und Cortisol bei Dialysepatienten –
Effekt auf kardiale und vaskuläre Ereignisse**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Stephan Schönfeld
aus Murrhardt-Fornsbach**

Würzburg, Juni 2013



Referent: Prof. Dr. Christoph Wanner

Korreferent: Prof. Dr. Peter Heuschmann

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15. April 2014

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	CHRONISCHE NIERENERKRANKUNG UND DIALYSE.....	1
1.1.1	<i>Ätiologie chronischer Nierenerkrankungen</i>	2
1.1.2	<i>Begleit- und Folgeerkrankungen</i>	4
1.2	NIERENERSATZTHERAPIE - DIALYSE.....	7
1.3	ALDOSTERON	7
1.3.1	<i>Aufgaben, Wirkung und Mechanismen von Aldosteron</i>	8
1.4	CORTISOL	11
1.4.1	<i>Aufgaben, Wirkung und Mechanismen von Cortisol</i>	11
1.5	ZIEL DER ARBEIT	12
2	MATERIAL UND METHODEN.....	13
2.1	STUDIENDESIGN UND TEILNEHMER	13
2.2	DATENERFASSUNG	15
2.2.1	<i>Datenerhebung Aldosteron und Cortisol</i>	16
2.3	ENDPUNKTE.....	17
2.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG	18
3	ERGEBNISSE.....	21
3.1	VERTEILUNG UND BASELINECHARAKTERISTIKA.....	21
3.1.1	<i>Verteilung Aldosteron und Cortisol</i>	21
3.1.2	<i>Baselinecharakteristika Aldosteron</i>	22
3.1.3	<i>Baselinecharakteristika Cortisol</i>	24
3.2	ÜBERSICHT NACHBEOBACHTUNG UND ENDPUNKTE.....	26
3.2.1	<i>Aldosteron und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse</i>	27
3.2.2	<i>Cortisol und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse</i>	32
3.2.3	<i>Aldosteron und Cortisol kombiniert und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse</i>	35
3.2.4	<i>Kaplan-Meier-Kurven</i>	39
4	DISKUSSION.....	41
4.1	ALDOSTERON IN BEZUG AUF KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE.....	42
4.1.1	<i>Aldosteron und plötzlicher Herztod</i>	42
4.1.2	<i>Aldosteron und Tod aufgrund von Herzinsuffizienz</i>	44
4.1.3	<i>Aldosteron und Endpunkte Schlaganfall, Myokardinfarkt, kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse, Gesamtsterblichkeit</i>	45
4.1.4	<i>Aldosteronmessungen: Laborchemische Aspekte</i>	47
4.2	CORTISOL IN BEZUG AUF KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE	47
4.2.1	<i>Cortisol und Myokardinfarkt, kardiovaskuläre Ereignisse, Gesamtsterblichkeit</i>	47
4.3	GRUPPENVERGLEICHE	49
4.3.1	<i>Vergleich Gruppen vier (Patienten mit hohen Aldosteron- und Cortisolwerten) mit Gruppen eins (Patienten mit niedrigen Aldosteron- und Cortisolwerten)</i>	49
4.4	LIMITATIONEN.....	51

5	ZUSAMMENFASSUNG.....	52
6	LITERATURVERZEICHNIS	53

Aldosteron und Cortisol bei Dialysepatienten – Effekt auf kardiale und vaskuläre Ereignisse

1 Einleitung

Chronische Nierenerkrankungen sind für den einzelnen Patienten sowie epidemiologisch und volkswirtschaftlich von besonderer Bedeutung. In dieser Arbeit wird vor allem auf deren Begleit- und Folgeerkrankungen im kardialen und vaskulären Bereich eingegangen.

1.1 Chronische Nierenerkrankung und Dialyse

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) ist ein fortschreitender Verlust der Nierenfunktion, gekennzeichnet durch Störungen der Entfernung von Abfallprodukten aus dem Organismus und Störungen von Hormon-, Elektrolyt-, Säure-Basen- und Flüssigkeitshaushalts.

Durch die Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) der National Kidney Foundation (NKF) wurde der Begriff der chronischen Nierenerkrankung definiert als Nierenschädigung, die drei Monate und länger andauert und durch strukturelle oder funktionelle Anomalien gekennzeichnet ist, die mit oder ohne Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) auftreten. Außerdem ist die alleinige Einschränkung der GFR unter $60 \text{ ml/min/1,73m}^2 \geq$ drei Monate ein definierendes Kriterium.¹ Diese strukturellen und funktionellen Anomalien können sich in Form von Veränderungen diverser Marker in Blut und Urin, wie beispielsweise dem Auftreten einer Proteinurie manifestieren oder durch Bildgebung dargestellt werden.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien wurde ein fünfstufiges Klassifikationssystem entwickelt (Tabelle 1.1). Um in deren Rahmen eine Nierenkrankheit zu diagnostizieren sind in den Stadien eins und zwei ein in der Bildgebung dargestellter pathologischer Befund oder eine nachgewiesene Proteinurie notwendig. Das Stadium fünf der chronischen Nierenkrankheit ist gekennzeichnet durch eine Nierenleistung von kleiner

gleich 15 Prozent der Norm, was einer glomerulären Filtrationsrate im Bereich unter 15 ml/min/1,73 m² entspricht und großteils eine Nierenersatztherapie in Form von Dialysebehandlung oder Nierentransplantation notwendig werden lässt.

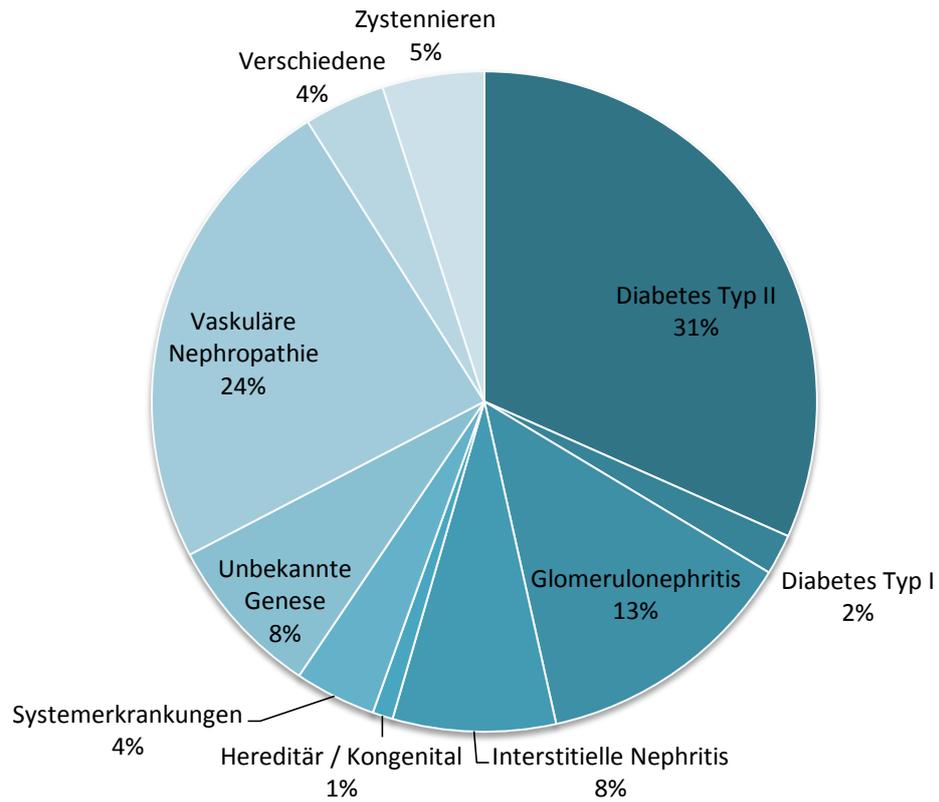
<i>Stadium</i>	<i>Beschreibung</i>	<i>Klassifikation</i>
1	Nierenschädigung bei normaler oder ↑ GFR	GFR ≥ 90
2	Nierenschädigung bei milde ↓ GFR	GFR 60 – 89
3	Nierenschädigung bei mittelschwerer ↓ GFR	GFR 30 – 59
4	Nierenschädigung bei schwerer ↓ GFR	GFR 15 – 29
5	Nierenversagen	GFR < 15

GFR in ml/min/1,73 m²; Stadien 1 und 2: Proteinurie oder Pathologie in Bildgebung nötig (siehe Text)

Tab. 1.1: Stadieneinteilung chronische Nierenerkrankung (CKD) ¹

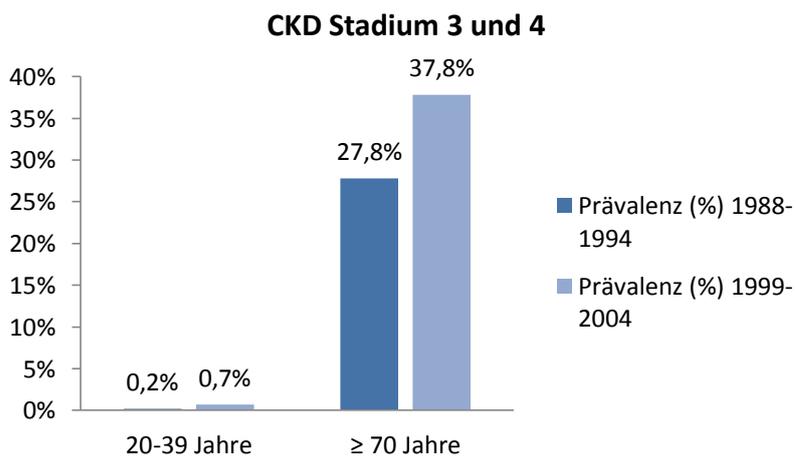
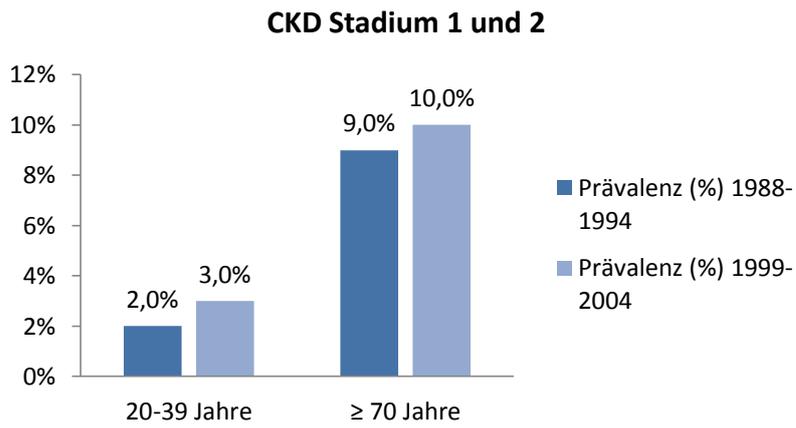
1.1.1 Ätiologie chronischer Nierenerkrankungen

Die Ätiologie chronischer Nierenerkrankungen ist heterogen. Mit zunehmender Tendenz zeigen sich vor allem Diabetes mellitus Typ 2 und durch arterielle Hypertonie bedingte vaskuläre Nephropathien als ursächlich.² Auch Glomerulonephritiden gehören zu den häufigen Ursachen chronischer Nierenerkrankungen, jedoch mit relativ abnehmender Anzahl der Patienten im Stadium fünf der chronischen Nierenerkrankung (CKD). Nachfolgendes Diagramm nach Daten des Quasi-Niere Berichts 2006 zeigt die Diagnoseverteilung bei Patienten zu Beginn einer Nierenersatztherapie.



² Diagramm 1.1.1a: Diagnoseverteilung bei Patienten zu Beginn einer Nierenersatztherapie (Daten aus dem Quasi-Niere Bericht 2006)

Die Gesamtzahl der Patienten, die aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung im fünften Stadium (Terminale Niereninsuffizienz, End-Stage Renal Disease, ESRD) mit Dialyse oder einer Nierentransplantation behandelt wurden, ist in den letzten Jahren stark angestiegen, in den USA von circa 209 000 im Jahr 1991 auf über 472 000 im Jahr 2004.³ Anhand der Daten des United States Renal Data System (USRDS) zeichnet sich ein ansteigender Trend sowohl in der Anzahl der Patienten mit Erreichen der end-stage renal disease (ESRD), als auch in der Anzahl der Patienten in anderen Stadien der chronischen Nierenerkrankung (CKD) ab.⁴ Die Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung betrug in den USA im Jahr 2006 etwas mehr als 13,1 Prozent. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz deutlich an (Grafik 1.1.1b).⁵



Grafik 1.1.1b: Prävalenz Chronische Nierenkrankheit (CKD) nach Altersgruppe. Daten nach National Health and Nutrition Examination Surveys. (NHANES, 5).⁵

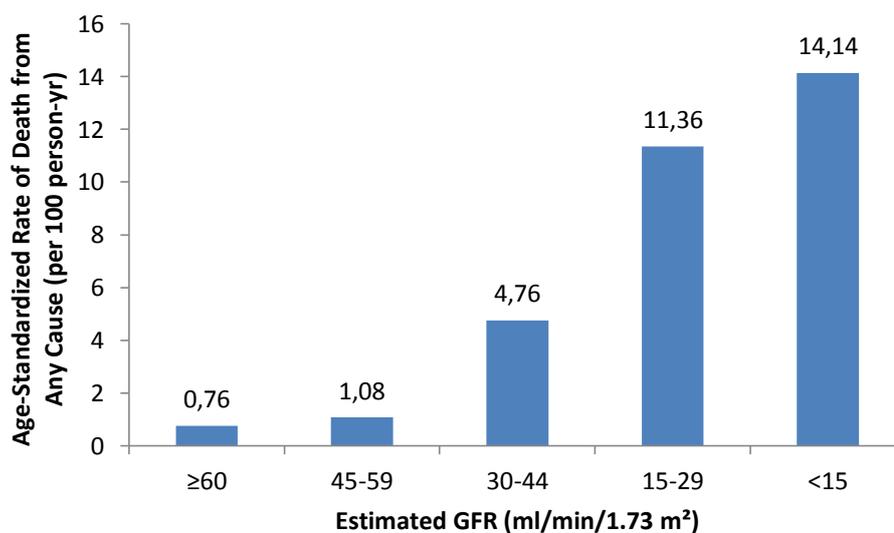
Auch in Deutschland stieg die Zahl der Dialysepatienten im Jahr 2006 von 63.250 im Vorjahr auf 66.508 Patienten an. Dies entspricht einem Anstieg zum Vorjahr um 4,9 Prozent.²

1.1.2 Begleit- und Folgeerkrankungen

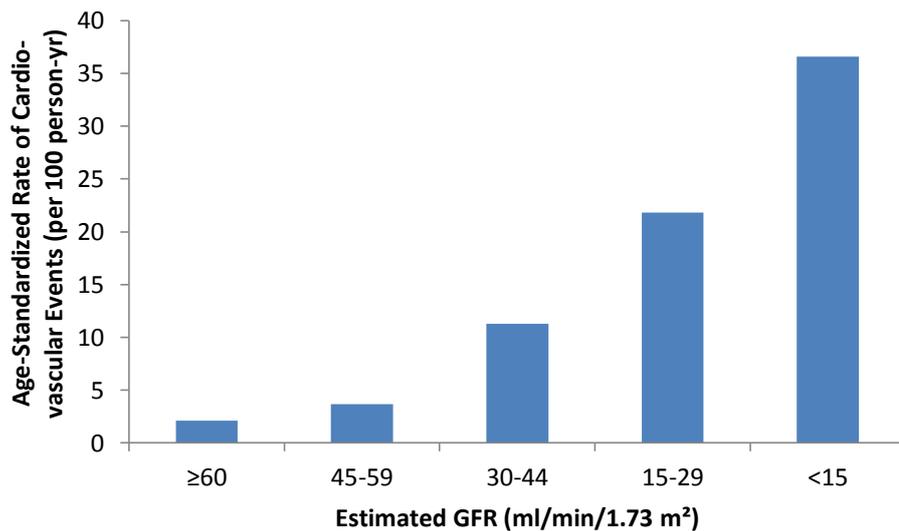
Chronische Nierenerkrankungen gehen häufig mit Begleit- und Folgeerkrankungen einher. Als direkte Begleiterscheinung einer zunehmenden Niereninsuffizienz zeigen sich pathomorphologische Veränderungen in Form von tubulointerstitieller Fibrose,

glomerulärer Sklerose und Veränderungen der exkretorischen und inkretorischen Nierenfunktion mit Störungen des Säure-Basen-, Wasser- und Elektrolythaushalts.⁶ Weiterhin im Vordergrund der Begleit- und Folgeerkrankungen stehen Hypertension, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen. In allen Stadien der chronischen Nierenerkrankung zeigt sich eine deutlich erhöhte Gesamt- und kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit.⁷ Mit ansteigendem Stadium geht ein Anstieg der Mortalität einher (Tabelle 1.1.2.1). Dieser ist umgekehrt proportional zur abnehmenden Nierenfunktion. Bei Dialysepatienten ist die kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung dabei nach de Jager et al. durchschnittlich um den Faktor 8,8 erhöht.⁸ Nach Go et al. beläuft sich die Gesamtmortalitätsrate bei Patienten unter Dialysetherapie auf 20 Prozent pro Jahr, davon ist ein Anteil von circa 50 Prozent auf kardiale und vaskuläre Komplikationen zurückzuführen.⁹

Kardiovaskuläre Ereignisse treten nicht nur gehäuft im Rahmen der terminalen Niereninsuffizienz auf, sondern schon in niedrigen Stadien der CKD und nehmen zur terminalen Niereninsuffizienz hin deutlich zu (Tabelle 1.1.2.2).



Tab.1.1.2.1: Gesamtmortalität in Relation zur geschätzten glom. Filtrationsrate (eGFR) (nach JAMA, 8).



Tab.1.1.2.2: Kardiovaskuläre Ereignisse in Relation zur geschätzten glom. Filtrationsrate (eGFR) (nach JAMA, 8).

Bei eingeschränkter Funktion der Niere konnte dargestellt werden, dass für diverse kardiale und vaskuläre Erkrankungen ein erhöhtes Risiko besteht. So wurde beispielsweise durch Kottgen et al. auf eine eingeschränkte Nierenfunktion als Risikofaktor für das Auftreten von Herzinsuffizienz hingewiesen.¹⁰ Eine deutliche Risikoerhöhung einen Schlaganfall bei niedriger glomerulärer Filtrationsrate zu erleiden, wurde durch Lee et al. dargestellt und zusammengefasst.¹¹

Mögliche Ursachen der hohen und weiter ansteigenden kardialen und vaskulären Begleit- und Folgeerkrankungen beinhalten die erhöhte Prävalenz bekannter Risikofaktoren der Allgemeinbevölkerung. Dazu kommt eine Vielzahl weiterer Faktoren, beispielsweise Hypertension, Dyslipidämie, Inflammation, eine verstärkte Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Die bisher bekannten Risikofaktoren erklären die erhöhte Mortalität von Dialysepatienten jedoch nur teilweise. Deshalb ist die weitere Evaluation von potentiellen Risikofaktoren und Risikomarkern wichtig. Besonders Aldosteron kann hierbei von Bedeutung sein.^{12 13 14}

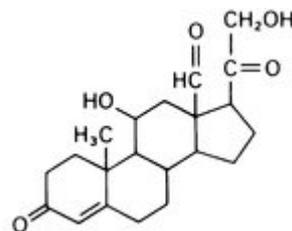
1.2 Nierenersatztherapie - Dialyse

Nierenersatztherapie wird bei Patienten mit Nierenversagen eingesetzt um den Wasser-Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalt zu korrigieren und die renal auszuscheidenden Substanzen zu eliminieren.

Das dabei am häufigsten eingesetzte Verfahren ist die intermittierende Hämodialyse, die mittels Konzentrationsgefälle, das über eine semipermeable Membran zwischen Blut und Dialyseflüssigkeit aufgebaut wird, zur Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen führt.¹⁵ Dieses Verfahren wurde auch bei der vorliegenden Patientenklientel angewandt.

1.3 Aldosteron

Aldosteron ist ein zur Gruppe der Mineralokortikoide zählendes Steroidhormon. Es wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde ausgehend von Cholesterin über Pregnenolon und weitere Zwischenstufen gebildet.¹⁶



Grafik 1.2: Aldosteron¹⁷

Die Ausschüttung von Aldosteron ist von Angiotensin zwei, Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und einem erhöhten Serum-Kalium-Spiegel abhängig. Von hervorgehobener Bedeutung ist die Aktivierung über das Renin-Angiotensin-System (RAS). Bei vermindertem renalem Perfusionsdruck oder auch verminderter Natriumchloridkonzentration wird die Reninausschüttung gesteigert. Es folgt eine Aktivierungskaskade über Angiotensin eins, das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) und das Angiotensin zwei, welches dann über das Schlüsselenzym Aldosteronsynthase die Sekretion von Aldosteron in der Nebennierenrinde entscheidend stimuliert.¹⁸

1.3.1 Aufgaben, Wirkung und Mechanismen von Aldosteron

Die Hauptaufgabe des Aldosterons besteht in der längerfristigen Aufrechterhaltung einer Homöostase des Extrazellulärvolumens und der Sekretion von Wasserstoffionen und Kalium beziehungsweise der Resorption von Natrium.¹⁹

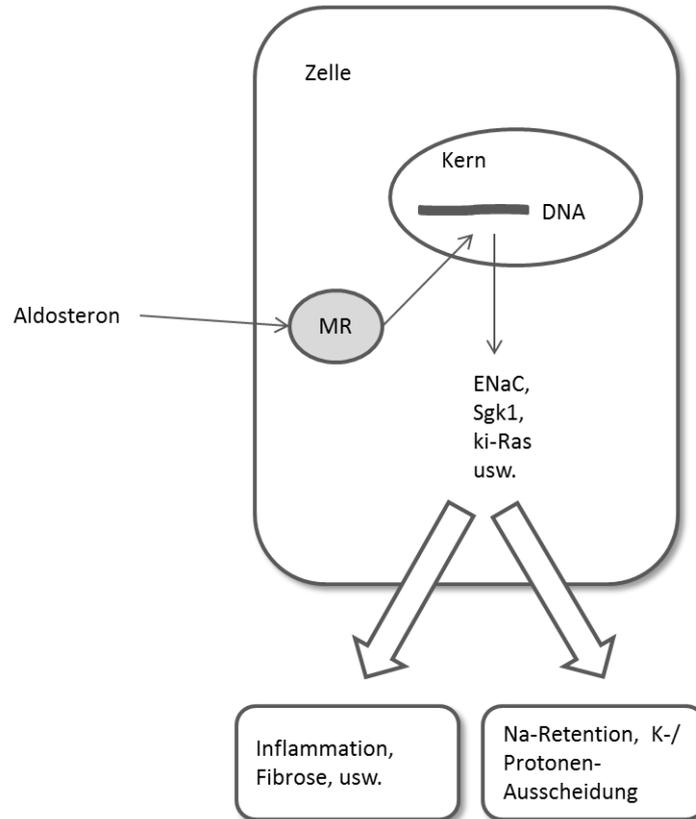
Zum einen entfaltet Aldosteron seine Wirkung an intrazellulären Mineralokortikoidrezeptoren (MR); der Aldosteron-Rezeptorkomplex führt zu einer veränderten Genexpression. Resultat ist eine vermehrte Synthese von Natriumtransportproteinen und eine Aktivierung verschiedener Signalkaskaden über Kinasen wie Serum-and-Glucocorticoid-regulated Kinase (Sgk1) und Ki-RAS mit nachfolgender Aktivierung von Natriumkanälen (ENaC), woraus wiederum eine vermehrte Retention von Natrium in der Niere folgt.²⁰

Des Weiteren gibt es nicht genomisch vermittelte Wirkungen, die beispielsweise an Gefäßen zu deren Kontraktion beitragen.²¹

Ein erhöhter Aldosteronspiegel führt außerdem zu pathophysiologisch relevanten Veränderungen. Vor allem entzündliche Prozesse werden durch Aldosteron gefördert und Fibrosen begünstigt. Durch Rocha et al. konnte gezeigt werden, dass solche Schäden durch Aldosteron direkt und weitgehend unabhängig von der Wirkung des Angiotensin 2 verursacht werden können.²²

Blasi et al. zeigten, dass Aldosteron in der Niere zu vaskulärer und glomerulärer Sklerose, tubulären Schäden und der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin 6 (IL-6) führt.²³ Die Freisetzung von profibrotischen Faktoren wie dem transforming-growth-factor (TGF-beta) sowie die direkte Schädigung von Podozyten im Nierenkörperchen stellen einen weiteren Aspekt in der Entstehung und Progression renaler Schäden durch Aldosteron dar.^{24 25} Durch Aldosteron wird außerdem über einen nicht genomisch vermittelten Signalweg die Proliferation von Mesangiumzellen gefördert, nämlich durch die Produktionsinduktion reaktiver Sauerstoffspezies (Reactive oxygen species, ROS) und dadurch bedingt über die Aktivierung des Epithelial-growth-factor-receptors (EGFR).^{26 27} Studien, in denen Patienten mit CKD zur Standardtherapie mit ACE-Inhibitoren zusätzlich eine Therapie mit dem MR-Blocker Spironolakton erhielten, zeigen dessen Fähigkeit, Proteinurie zu vermindern und verweisen auf eine Verzögerung im Fortschreiten der CKD.^{28 29}

Weiterhin an dieser Stelle von Bedeutung sind vor allem durch Aldosteron ausgelöste Effekte auf das kardiovaskuläre System. Wie in der Niere führt Aldosteron auch am Herzen und dessen Gefäßen zu Fibrosen. Außerdem wird ein Kardiomyozytenuntergang unter chronischer Mineralokortikoidbelastung beschrieben.³⁰ Sowohl in Modellen mit hypertensiven als auch in solchen mit normotensiven Ratten konnte die Behandlung mit Spironolacton beziehungsweise Eplerenon einer kardialen und kardiovaskulären Fibrose vorbeugen und zu einer Verbesserung vor allem der linksventrikulären Funktion des Herzens und der koronaren Hämodynamik führen. Damit konnte der Einfluss des Aldosterons vor allem auf fibrotische Prozesse am Herzen hervorgehoben werden.^{31 32} Über unterschiedliche Signalkaskaden führt Aldosteron vermittelt über den Mineralokortikoidrezeptor beispielsweise zu einem Anstieg der NADPH-Oxidase-Aktivität was zu oxidativem Stress durch reaktive Sauerstoffspezies führt und Einfluss auf Fibrose und kardiales Remodelling hat.³³ Auch vergleichbar zu den Effekten an der Niere führt Aldosteron am Herzen durch Förderung einer Makrophagen- und Lymphozyteneinwanderung zu vaskulären Entzündungsreaktionen, was zu fibrotischen Veränderungen beiträgt.³⁴



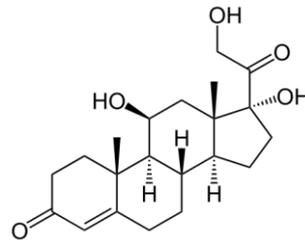
Grafik 1.3.1: Aldosteron Wirkungen zusammengefasst

Kardiale Veränderungen der oben beschriebenen Art und Weise konnten in weiteren verschiedenen Veröffentlichungen in den letzten Jahren dargestellt werden.^{35 36 37 38}

Klinisch wurde durch die zwei groß angelegten Studien Random-Aldactone-Evaluation-Study (RALES) und Eplerenon-Post-Acute-Myocardial-Infarction-Heart-Failure-Efficacy-and-Survival-Study (EPHESUS) der Einsatz von Mineralokortikoidrezeptorhemmern bei verminderter linksventrikulärer Auswurfraction getestet mit dem Ergebnis einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Mortalität.^{39 40} Eine Verbindung zwischen Plasma-Aldosteronwerten und höherer Mortalität und damit der Nutzen als Prädiktor des Aldosteron für das Überleben bei Patienten nach Myokardinfarkt wurde durch Palmer et al. dargestellt.⁴¹

1.4 Cortisol

Cortisol ist, analog dem oben beschriebenen Aldosteron, ein zur Gruppe der Steroidhormone zählendes Hormon. Es wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde über Cholesterin und die mit Aldosteron gemeinsame Vorstufe Pregnenolon gebildet.



Grafik 1.4: Cortisol⁴²

Die Ausschüttung von Cortisol wird durch übergeordnete Zentren gesteuert. So wird durch den Hypothalamus das corticotropin-releasing Hormon (CRH) freigesetzt, das wiederum im Hypophysenvorderlappen zur Freisetzung von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) führt. Die Ausschüttung von Cortisol erfolgt nicht konstant sondern unterliegt einem circadianen Rhythmus und interindividuellen Schwankungen. Durch Cortisol besteht ein negativer Feedbackeffekt auf die stimulierenden Hormone.⁴³

1.4.1 Aufgaben, Wirkung und Mechanismen von Cortisol

Die Wirkungen von Cortisol sind vielfältig. Zusammenfassend lassen sich folgende Wirkungen zeigen: Im Rahmen des Kohlenhydratstoffwechsels wirkt Cortisol fördernd auf die Glukoneogenese. Außerdem wird der Abbau von Proteinen gefördert und es ergibt sich weiterhin eine antiinflammatorische und antiallergische Wirkung des Cortisols sowie renale, gastrale und weitere Effekte. Im Folgenden soll hier auf die kardialen und vaskulären Auswirkungen von Cortisol eingegangen werden.

So zeigt sich als kardialer und vaskulärer Effekt des Cortisols eine Erhöhung der Kontraktilität glatter Gefäßmuskulatur und somit eine Erhöhung des Blutdruckes⁴⁴, eine verminderte Fähigkeit zur Vasodilatation⁴⁵ und eine verstärkte perivaskuläre inflammatorische Reaktion⁴⁶. Im Myokard konnte durch Brilla et al. gezeigt werden,

dass Kortikoide über die Wirkung am Mineralocortikoidrezeptor zu einer Vermehrung von Kollagen im Myokard und perivaskulär führen sowie zu einer gesteigerten Fibrose des Myokards.⁴⁷ Atherosklerotische Effekte konnten ebenfalls durch Rickard et al. dargestellt werden.⁴⁸ Im Bereich kardiovaskulärer Risikofaktoren konnten Cortisolwirkungen in Form von prothrombotischen Effekten, Hypertension, vermehrter Glukoseintoleranz sowie Dyslipidämien gezeigt werden.⁴⁹

Die Cortisolwirkungen entfalten sich über intrazellulär gelegene Glukokortikoidrezeptoren (GR). Durch Krozowski und Funder konnte aber auch gezeigt werden, dass Cortisol an Mineralocortikoidrezeptoren (MR) bindet.⁵⁰ Der Mineralocortikoidrezeptor zeigt aufgrund der Anwesenheit des Enzyms 11-beta-hydroxy-steroid Dehydrogenase (11 β HSD) im Normalfall eine gewisse Selektivität für Aldosteron, wie durch Funder et al. beschrieben werden konnte. Dieses Enzym modifiziert Cortisol so, dass das Binden an den Mineralocortikoidrezeptor nicht mehr möglich ist.⁵¹ Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird jedoch ein Mangel an 11-beta-hydroxy-steroid Dehydrogenase beschrieben. Dies konnte sowohl durch Quinkler et al. als auch durch Vogt et al. experimentell und klinisch gezeigt werden.^{52 53 54} Diese Darstellungen legen den Schluss nahe, dass Cortisol, da es ebenfalls das Potential hat, seine Wirkung über den Mineralocortikoidrezeptor zu entfalten, dieselben möglichen kardialen und vaskulären pathologischen Veränderungen produzieren kann, die durch Aldosteron in 1.3.1 dargestellt wurden.

Zusammenfassend können daher sowohl für Cortisol als auch für Aldosteron diverse pathologische Effekte auf Gefäße und Herz gezeigt werden.

1.5 Ziel der Arbeit

Bisher bekannte Risikofaktoren allein können die exzessive Mortalität von Dialysepatienten nicht ausreichend erklären. Anhand der oben dargestellten experimentellen Daten ist vorstellbar, dass Aldosteron und Cortisol zur Morbidität und Mortalität von Dialysepatienten beitragen können. Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der Cortisol- und Aldosteronkonzentrationen im Blut auf kardiale und vaskuläre Ereignisse bei Dialysepatienten zu untersuchen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Teilnehmer

Die Daten dieser Arbeit wurden aus der Deutschen Diabetes Dialyse Studie (4-D-Studie) erhoben. Die 4-D Studie wurde als randomisierte, prospektive, multizentrische Doppelblindstudie durchgeführt, an der 1255 Patienten, nämlich 677 Männer und 578 Frauen, teilnahmen. Alle Teilnehmer waren Patienten zwischen 18 und 80 Jahren die zu Beginn der Studie an Diabetes mellitus erkrankt waren und weniger als zwei Jahre Hämodialysetherapie erhielten. Die Patienten wurden zwischen März 1998 und Oktober 2002 an 178 Dialysezentren in Deutschland in die Studie aufgenommen, nach vier Wochen randomisiert und einer doppel-blind Behandlung mit einmal täglich entweder 20mg Atorvastatin (n=619) oder Placebo (n=636) zugeführt. Es fanden bis zum Ende der 4-D-Studie im März 2004 mehrfache Folgevisiten statt. Sowohl die Atorvastatindosis als auch die Dosis des Placebo wurden bei LDL-Werten unter 50 mg/dl auf 10 mg pro Tag reduziert. Die Visiten eins bis drei wurden vier, zwei und eine Woche vor der Randomisierung durchgeführt, Visite vier zu deren Zeitpunkt. Visite fünf erfolgte vier Wochen nach Randomisierung und die folgenden Visiten sechs Monate danach und dann jeweils regelmäßig in halbjährlichem Abstand bis zum Erreichen des Studienendes oder eines festgelegten Endpunktes. Das Versuchsprotokoll wurde durch die Studienleitung verfasst. Wissenschaftliches Forschungspersonal koordinierte die durch das Ethikkomitee genehmigte Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels computergenerierter Sequenz.

Ziel der 4-D-Studie war die Evaluation eines Effekts des lipidsenkenden Medikaments Atorvastatin auf vordefinierte kardiale und vaskuläre Endpunkte und Mortalität, wobei Atorvastatin keinen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebotherapie auf den primären Endpunkt oder Mortalität zeigte.^{55 56}

Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten der 4-D-Studie

Das Kollektiv der 4-D-Studien-Patienten wurde anhand folgender Kriterien ausgewählt:

Einschlusskriterien

Typ II Diabetiker (Frauen und Männer) an der Hämodialyse

1. Studieneinschluss innerhalb von 24 Monaten nach Dialysebeginn.
2. Alter: 18 – 80 Jahre.

Ausschlusskriterien

1. LDL-Cholesterin < 80 mg/dl oder > 190 mg/dl.
2. Nüchterntriglyceride > 1000 mg/dl.
3. Abnorme Leberfunktion mit Serum GOT- und Serum GPT-Werten oberhalb des dreifachen oberen Normwertes.
4. Bekannt positives Ergebnis für Hbs-Antigen, HIV oder bekannte Hepatitis C.
5. Symptomatische Gallensteinerkrankung oder Cholestase.
6. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Studienmedikament oder anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren.
7. Hepatische oder hämatopoetische Erkrankung oder Systemerkrankung, die nicht in Verbindung zur terminalen Niereninsuffizienz steht, mit Ausnahme urämisch bedingter Anämie.
8. Nicht-amenorrhoeische Frauen in gebärfähigem Alter, die keine medizinisch relevante Kontrazeption betreiben.
9. Vasculäres Ereignis (z.B. Aorto-Coronarer-Venen-Bypass (ACVB), Perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA), Karotisthrombendarteriektomie (Karotis-TEA)), dekompensierte Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt während der letzten drei Monate vor Aufnahme in die Studie oder bereits vor Aufnahme in die Studie geplante vaskuläre Intervention (ACVB, PTCA, Karotis-TEA).
10. Vorausgegangene nicht erfolgreiche Nierentransplantation.
11. Therapierefraktäre Hypertonie (systolischer Blutdruck konstant größer als 200 mmHg oder diastolischer Blutdruck konstant größer als 110 mmHg).
12. Unverträglichkeit gegenüber oraler Medikation oder signifikante gastrointestinale Erkrankung einschließlich chronischer Pankreatitis mit Malabsorption oder stattgefundenen Gastrointestinaloperation mit Malabsorption.
13. Notwendige antiepileptische Therapie.

14. Bekannte Alkoholanamnese (größer gleich drei alkoholische Getränke pro Tag. Ein alkoholisches Getränk entspricht 45 ml eines 45 prozentigen alkoholischen Getränks oder Äquivalenz) oder Drogenabhängigkeit.
15. Teilnahme an einer weiteren Studie mit Prüfmedikation innerhalb der letzten 30 Tage vor Aufnahme in diese Studie.
16. Bekannte Myopathie.
17. Jeder medizinische Grund, der nach Meinung des Untersuchers nicht zum Wohle des Patienten war, um die Studie fortzusetzen.

2.2 Datenerfassung

Informationen über das Geschlecht und das Alter des Patienten, sowie über Rauchverhalten und medikamentöse Anamnese wurden mittels Patienteninterviews im Vorfeld der Randomisierung erhoben. Der Raucherstatus wurde klassifiziert in Konsum derzeit, früher oder niemals. Auskünfte über bestehende Begleiterkrankungen wurden durch die behandelnden Nephrologen erteilt, einschließlich folgender: Herzinsuffizienz, bisherige Dauer des Diabetes mellitus, bisheriger Verlauf der Dialysebehandlung und Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit. Die koronare Herzkrankheit wurde durch einen vorangegangenen Myokardinfarkt, eine durchgeführte Intervention im Rahmen einer perkutan transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) oder eine Bypassoperation der Koronararterien bestimmt. Herzinsuffizienz wurde anhand der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) klassifiziert.

Studiene geeignete Patienten wurden regelmäßig während jeder Visite wie oben beschrieben überwacht: Blutdruck, gemessen in sitzender Position, Puls, Gewicht und Komedikation. Aus Gewicht (in kg) dividiert durch die quadrierte Körpergröße (in m) wurde der Body-Mass-Index errechnet. Halbjährlich wurden eine ärztliche Untersuchung, ein unabhängig ausgewertetes Zwölfkanalelektrokardiogramm und eine Überprüfung der Compliance durch Tablettenzählung durchgeführt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (serious adverse events, SAE) wurden kontinuierlich aufgezeichnet. Alle klinischen Laborparameter der 4-D Studie wurden zentral durch die Abteilung für Klinische Chemie der Universität Freiburg erhoben.

Weitere Aliquots der Serum- und Plasmaproben wurden sofort in den verschiedenen Studienzentren eingefroren und auf Trockeneis nach Freiburg gebracht und im Verlauf nach Würzburg transportiert. Alle Blutproben wurden vor Beginn der Dialysetherapie abgenommen.

Die Studiendaten wurden durch zwei von Pfizer unterstützte Forschungsorganisationen gesammelt und überwacht.

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission genehmigt, alle Patienten gaben vor Studieneinschluss ihre schriftliche Einverständniserklärung. (s. Wanner et al. 2004)

2.2.1 Datenerhebung Aldosteron und Cortisol

Alle entnommenen Serum-Proben wurden eingefroren und bei minus 80°C aufbewahrt. Die primären Messungen der Laborparameter wurden durch das Institut für Klinische Chemie der Universität Freiburg durchgeführt, inklusive Gesamtcholesterin, Low-density-lipoprotein- Cholesterin (LDL), Calcium, Phosphat und Hämoglobin.

C-reaktives Protein (CRP) und N-terminales-pro-brain-natriuretic peptide (NTproBNP) wurden mittels Turbidimetrie durch einen Modular PP chemistry analyzer durch Roche Diagnostics in Freiburg bestimmt.

Das Aliquotieren für die Erhebung der Aldosteron- und Cortisolkonzentration erfolgte aus Proben der Visite drei (= eine Woche vor Randomisierung) mit Rainin-Pipetten (EDP3-Plus, E8-1200 Electronic 1200µl sowie Multichannel PipetLite verschiedener Volumina) nach kurzem Auftauen und Zentrifugieren (Vortex Genie 2, Scientific Industries) in Aliquots zu 200µl und 100µl je nach verfügbarer Serummenge. Danach erfolgte das sofortige Wiedereinfrieren bis minus 80°C. Die Proben wurden jeweils gefroren transportiert.

Da nur ein beschränktes Serumvolumen zur Verfügung stand, wurde für die Aldosteronmessung ein von Manolopoulou et al. 2008 entwickelter immunfluorometrischer Assay verwendet.⁵⁷ Die Messungen erfolgten im Labor der endokrinologischen Abteilung der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Cortisol wurde im Labor der endokrinologischen Abteilung der Universität Würzburg gemessen. Hierfür wurde ein automatisierter Chemilumineszenz-Assay (Immulite 2000, Siemens, Erlangen) verwendet.

2.3 Endpunkte

Für die 4-D Studie wurde eine Kombination folgender Ereignisse als primärer Endpunkt festgelegt: Nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI), Schlaganfall oder kardialer bedingter Tod, je nachdem was zuerst auftrat.

Letzteres, nämlich kardial bedingter Tod, beinhaltete Tod durch Herzinfarkt, wobei der Tod innerhalb von 28 Tagen nach dem Infarkt auftrat. Außerdem plötzlicher Herztod oder Tod aufgrund von Herzinsuffizienz. Des Weiteren zählte zu kardial bedingtem Tod der Tod durch koronare Herzkrankheit, gekennzeichnet durch den Tod während oder innerhalb von 28 Tagen nach einer Intervention beziehungsweise jeder auf eine koronare Herzkrankheit zurückzuführende Todesfall. Pro Person wurde nur das jeweils erste Ereignis in die Analyse einbezogen.

Die Diagnose Myokardinfarkt wurde gestellt bei Erfüllung zweier der drei folgenden Kriterien: Erstens typische Symptome, zweitens erhöhte Werte kardialer Enzyme, beispielsweise Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) um mehr als das 1,5fache der oberen Normgrenze, Troponin T > 2 ng/ml, oder ein über fünf Prozent gesteigerter Kreatinkinase-MB-Wert im Vergleich zum Gesamt-Kreatinkinase-Wert, oder drittens Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG). Zeigte ein EKG einen stillen Myokardinfarkt, wurde dies als primärer Endpunkt gewertet.

Als Schlaganfall wurde ein neurologisches Defizit gewertet, das länger als 24 Stunden andauerte. Dies wurde mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie in allen, ausgenommen 16 Fällen, verifiziert.

Sekundäre Endpunkte beinhalteten den Tod durch alle anderen Ursachen, sowie weitere kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse.

Kardiovaskuläre Ereignisse insgesamt beinhalteten Interventionen wie Koronararterien-Bypass (CABG) oder perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA), Myokardinfarkt oder Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache.

Als plötzlicher Herztod wurden durch EKG bestätigte letale Herzrhythmusstörungen, Tod innerhalb einer Stunde nach Beginn kardialer Symptomatik, durch Zeugen beobachtet oder durch Autopsie bestätigte kardiale Ursache gewertet. Ein plötzlicher Herztod wurde außerdem angenommen bei unerwartetem Tod mit vermuteter kardialer Ursache und einem Kaliumspiegel kleiner 7,5 mmol/l vor Beginn der vorangegangenen drei Hämodialysebehandlungen.^{56 58}

Als Endpunkte der hier vorliegenden Arbeit wurden jeweils separat plötzlicher Herztod, Tod aufgrund von Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Myokardinfarkt und der primäre Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse sowie Gesamtsterblichkeit betrachtet. Diese sind oben entsprechend detailliert dargestellt.

2.4 Statistische Auswertung

Für die Aldosteronmessungen wurden 1180 Patientenproben und für die Cortisolmessungen 1156 Patientenproben verwertet (aus ursprünglichen 1255 Patientenproben in der 4D Studie, von denen 75 Proben bei Aldosteron und 99 Proben für Cortisol fehlend oder aufgrund zu geringer Serumkonzentrationen nicht verwertbar waren).

Aus diesem Kollektiv wurden unter Berücksichtigung der Aldosteron- und Cortisolkonzentration vier Vergleichsgruppen gebildet. Für Aldosteron ergab sich, dass ein bedeutender Teil der Proben unterhalb der Erfassungsgrenze von 15 ng/l gemessen wurde, weswegen drei Gruppen oberhalb dieser Grenze mit ähnlich großen Probandenzahlen gebildet wurden, sowie eine Gruppe kleiner gleich 15 ng/l. Diese Gruppen wurden wie folgend definiert: Gruppe eins mit Aldosteronwerten kleiner gleich 15 ng/l, Gruppe zwei mit Aldosteronwerten größer 15 ng/l und kleiner gleich 100 ng/l, Gruppe drei mit Aldosteronwerten größer 100 ng/l und kleiner gleich 200 ng/l und Gruppe vier mit Aldosteronwerten größer 200 ng/l.

Die Vergleichsgruppen für Cortisol wurden anhand von Cortisol-Quartilen gebildet: Gruppe eins mit Cortisolwerten kleiner gleich 13,2 µg/dl, Gruppe zwei mit Cortisolwerten größer 13,2 µg/dl und kleiner gleich 16,8 µg/dl, Gruppe drei mit Cortisolwerten größer 16,8 µg/dl und kleiner gleich 21,1 µg/dl und Gruppe vier mit Cortisolwerten größer 21,1 µg/dl.

Kategoriale Variablen wurden prozentual dargestellt, kontinuierliche Variablen wurden als Durchschnittswert mit Standardabweichung oder als Median mit passendem Interquartilenabstand (IQR) wiedergegeben, sowohl für Aldosteron als auch Cortisol wurden Durchschnitt und Median auch nach Geschlecht stratifiziert.

Für die gebildeten Gruppen der Aldosteronkonzentration als auch für die Quartile der Cortisolserumwerte wurden zum Vergleich der kategorialen Variablen Chi-Quadrat-

Tests durchgeführt. Zwischen den Gruppen verglichen wurden die Atorvastatin-Medikation, linksventrikuläre Hypertrophie, Herzinsuffizienz, Arrhythmie und peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), die Medikamenteneinnahme von ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika, Thrombozytenaggregationshemmern, AT-2-Rezeptorantagonisten, Calciumantagonisten, Glykosiden und Nitraten. Für longitudinale Variablen, sprich Alter, vorangegangene Dauer des Diabetes und der Dialyse, BMI, systolischen und diastolischen Blutdruck, Gesamt- LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Hämoglobin, HbA1c, Albumin, Kalium, Calcium und Phosphat wurden entsprechend univariate Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt. Ein p-value < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Für Cortisol und Aldosteron wurden mittels Cox-regressions-Analysen jeweils einzeln und kombiniert die Hazard ratios mit einem Konfidenzintervall von 95 Prozent berechnet. Folgende Endpunkte wurden analysiert: Plötzlicher Herztod, Tod aufgrund von Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Myokardinfarkt, der primäre Endpunkt kombiniert kardiovaskulärer Ereignisse sowie Gesamtsterblichkeit.

Außerdem wurden für den Endpunkt plötzlicher Herztod Kaplan-Meier-Kurven erstellt, die mittels Log-rank-Test verglichen wurden, jeweils die Aldosterongruppen vergleichend, die Cortisolgruppen, sowie die Gruppen mit jeweils hoher Hormonkonzentration beider Hormone im Vergleich zu den Gruppen mit jeweils niedriger Hormonkonzentration.

Alle Ergebnisse wurden sowohl unadjustiert als auch korrigiert für Alter, Geschlecht, Atorvastatinbehandlung, systolischen Blutdruck, Raucherstatus, Dialysedauer, Body-Mass-Index, HDL- und LDL-Cholesterinwert, Kalium-, Calcium-, Phosphat- und Hämoglobinwert (entspricht Adjustierung 1) dargestellt. Außerdem wurde für die Einnahme folgender Medikamente zusätzlich korrigiert: ACE-Hemmer, AT-2-Rezeptorblocker, Beta-Blocker sowie Diuretika (entspricht Adjustierung 2). Zusätzlich zu eins und zwei wurde für mögliche intermediäre Variablen wie koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und NT pro-BNP, Arrhythmie, linksventrikuläre Hypertrophie und CRP (entspricht Adjustierung 3) korrigiert, um wahrscheinliche Mechanismen für die kardiovaskulären Effekte des Aldosteron und Cortisol darstellen zu können.

Eine Adjustierung für Mineralkortikoidrezeptorantagonisten erfolgte nicht, da nur acht an der Studie teilnehmende Patienten das Medikament Spironolakton einnahmen und diese Anzahl nicht ausreichend groß war, um für die Einnahme von Mineralokortikoidrezeptorantagonisten zu adjustieren.

Alle Berechnungen wurden unter Verwendung des Programms SPSS, Version 16.0, erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Verteilung und Baselinecharakteristika

3.1.1 Verteilung Aldosteron und Cortisol

Es wurden zur Bestimmung der Aldosteronkonzentrationen 1180 Patientenproben verwertet, für Cortisol 1156 Patientenproben.

Für Aldosteron lagen die gemessenen Konzentrationen zwischen 15 ng/l und 3760 ng/l bei einer durchschnittlichen Aldosteronserumkonzentration von 96,87 ng/l und einer Standardabweichung von 207,87 ng/l. Die Cortisolkonzentrationen ergaben Werte zwischen einem Minimum von 3,39 µg/dl und einem Maximum von 49,5 µg/dl bei einer mittleren Konzentration von 17,27 µg/dl und einer Standardabweichung von 5,60 µg/dl.

Tabelle 3.1.1

	Maximum	Minimum	Durchschnitt	Standardabweichung
Cortisol (µg/dl)	49,5	3,39	17,2685	5,60184
Aldosteron (ng/l)	3760	15	96,87	207,873

Der Median für die Serumaldosteronkonzentration betrug 15,0 ng/l bei einem Interquartilsabstand (IQR) von 89 ng/l. Es zeigte sich eine deutliche Linksschiefe in der Verteilungskurve der Aldosteronkonzentrationswerte. 15 ng/l entsprachen der 10. Perzentile, 244 ng/l der 90. Perzentile. Für die Cortisolkonzentration ergab sich ein Median von 16,8 µg/dl und ein Interquartilsabstand (IQR) von 7,9 µg/dl bei einer 10. Perzentile entsprechend 10,5 µg/dl und einer 90. Perzentile von 24,5 µg/dl.

Stratifiziert nach Geschlecht zeigte sich bei Frauen ein höherer Durchschnittswert für Cortisol (17,8 µg/dl) und Aldosteron (101,2 ng/l), im Vergleich zu den Serumkonzentrationen der männlichen Patienten mit einem Mittelwert für Cortisol von 16,7 µg/dl und für Aldosteron von 93,3 ng/l.

Bei Patienten mit Dialyse an Dienstagen, Donnerstagen und Samstagen wurde nur morgens dialysiert und davor erfolgte die Blutentnahme. Im Vergleich zu Patienten bei denen eine Blutentnahme auch nachmittags durchgeführt wurde, konnte hier kein signifikanter Hormonkonzentrationsunterschied festgestellt werden.

3.1.2 Baselinecharakteristika Aldosteron

Die Patienten wurden entsprechend ihrer Aldosteronkonzentrationen in vier Gruppen, wie in 2.4 beschrieben, eingeteilt (siehe Tabelle 3.1.2). Das Alter lag im Mittel bei 65,5 \pm 8 Jahren, bei im Durchschnitt 52,8 Prozent männlichen Patienten. Von allen Patienten waren 39,5 Prozent Raucher oder ehemalige Raucher, die mittlere vorangegangene Dialysedauer betrug 8,8 Monate, die Dauer einer vorbestehenden Diabeteserkrankung lag im Mittel bei 17,8 Jahren.

Charakteristika	Aldosteronwerte zu Baseline			
	Gruppe 1 < 15 ng/l (n = 725)	Gruppe 2 15-100 ng/l (n = 149)	Gruppe 3 100-200 ng/l (n = 157)	Gruppe 4 >200 ng/l (n = 149)
Alter (Jahre)	66 ± 8	66 ± 8	66 ± 8	64 ± 8
Geschlecht (% Männer)	55	54	52	50
Atorvastatinbehandlung(%)	50	52	46	48
Raucher/Ex-Raucher (%)	41	40	42	35
Dialysedauer (Monaten)	8 ± 7	8 ± 6	9 ± 7	10 ± 8
Diabetesdauer (Jahren)	18 ± 9	18 ± 8	17 ± 8	18 ± 9
Systolischer RR (mmHg)	148 ± 22	145 ± 22	141 ± 21	141 ± 20
Diastolischer RR (mmHg)	76 ± 11	75 ± 9	75 ± 11	76 ± 11
BMI (kg/m ²)	27 ± 5	27 ± 5	28 ± 5	28 ± 5
KHK (%)	29	26	27	38
Herzinsuffizienz (%)	36	38	37	33
pAVK (%)	44	51	43	44
Hypertension (%)	90	91	86	83
Linksventrikuläre Hypertrophie (%)	15	10	8	9
Arrhythmie (%)	17	17	19	28
Sinusrhythmus im EKG (%)	91	88	89	80
Ultrafiltrationsvolumen (kg)	2.1 ± 1.2	2.3 ± 1.1	2.3 ± 1.2	2.3 ± 1.1
Albumin (g/dL)	3.8 ± 0.3	3.8 ± 0.3	3.9 ± 0.3	3.9 ± 0.3
C-reaktives Protein (mg/L)	4.4 (2.1 - 11.0)	5.8 (2.6 - 15.3)	5.4 (2. - 11.7)	6.6 (3.1 - 14.4)
Gesamtcholesterin (mg/dL)	218 ± 42	215 ± 40	224 ± 41	226 ± 44
LDL Cholesterin (mg/dL)	127 ± 30	120 ± 24	127 ± 31	126 ± 27
Triglyzeride (mg/dL)	250 ± 162	275 ± 156	277 ± 157	291 ± 189
Hämoglobin (g/dL)	10.9 ± 1.3	10.9 ± 1.4	11.0 ± 1.3	11.1 ± 1.4
HbA1c (%)	6.7 ± 1.2	6.7 ± 1.4	6.8 ± 1.3	6.9 ± 1.2
Kalium (mmol/L)	5.2 ± 0.8	5.2 ± 0.8	5.1 ± 0.9	5.1 ± 0.9
Calcium (mmol/L)	2.3 ± 0.2	2.3 ± 0.2	2.3 ± 0.2	2.3 ± 0.2
Phosphat (mmol/L)	6.0 ± 1.6	5.7 ± 1.4	6.4 ± 1.8	6.1 ± 1.8
NT-pro-BNP (pg/mL)	3365 (1416 - 9209)	2745 (1117 - 7318)	3182 (1433 - 8302)	4366 (1594 - 11596)
ACE-Hemmer (%)	56	46	40	22
Beta-Blocker (%)	40	42	36	28
Diuretika (%)	81	79	89	70
AT-2-Antagonisten (%)	14	10	11	5
Glykoside (%)	16	19	23	22
Nitrate (%)	20	17	25	30

Tabelle 3.1.2: Baseline Aldosteron.

Arrhythmien traten häufiger bei hohen Aldosteronspiegeln auf, 28,2 Prozent in Gruppe vier, versus 17,1 Prozent in Gruppe eins; passend dazu zeigte sich auch ein Sinusrhythmus mit niedrigerer Häufigkeit bei hoher Aldosteronkonzentration. Auch eine koronare Herzkrankheit zeigte sich prozentual häufiger in Gruppe vier.

Des Weiteren zeigte sich auch ein Unterschied in der Dauer der vorangegangenen Dialyse, die mit durchschnittlich zehn Monaten bei hohen Aldosteronwerten in Gruppe vier um circa zwei Monate höher lag als in Gruppe eins.

Ein Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich auch für Gesamtcholesterin und für Triglyzeridkonzentrationen; es konnte eine ansteigende Tendenz zu Gruppe vier hin gesehen werden.

Deutlich höher im Vergleich zu Gruppe eins lag weiterhin die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) in Gruppe vier, mit 15,1 mg/l, genauso wie NT-proBNP. Die Korrelation von Aldosteron und CRP bzw. NT-proBNP war hoch signifikant ($p < 0,001$).

3.1.3 Baselinecharakteristika Cortisol

Die 1156 gemessenen Cortisolkonzentrationswerte wurden analog zu Aldosteron in vier Gruppen, wie in 2.4 beschrieben, eingeteilt. Das Alter lag im Durchschnitt bei $65,8 \pm 8$ Jahren, bei im Mittel 54,3 Prozent männlichen Patienten. Insgesamt 40 Prozent der Patienten waren Raucher oder ehemalige Raucher. Die mittlere vorangegangene Dialysedauer betrug acht Monate, die Dauer einer vorbestehenden Diabeteserkrankung lag im Mittel bei 18 Jahren. Auch für die Cortisolquartilen wurden Chi-Quadrat Tests sowie univariate Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt.

Charakteristika	Cortisolwerte zu Baseline			
	Quartile 1 <13.2 µg/dl (n = 291)	Quartile 2 13.2-16.8 µg/dl (n = 296)	Quartile 3 16.8-21.1 µg/dl (n = 288)	Quartile 4 >21.1 µg/dl (n = 281)
Alter (Jahre)	65 ± 8	66 ± 8	66 ± 8	66 ± 8
Geschlecht (% Männer)	55	61	57	44
Atorvastatinbehandlung(%)	51	53	48	44
Raucher/Ex-Raucher (%)	40	42	42	37
Dialysedauer (Monaten)	8 ± 7	8 ± 7	8 ± 7	8 ± 7
Diabetesdauer (Jahren)	18 ± 9	18 ± 9	18 ± 9	18 ± 9
Systolischer RR (mmHg)	144 ± 22	147 ± 22	145 ± 22	147 ± 21
Diastolischer RR (mmHg)	75 ± 11	77 ± 11	74 ± 11	77 ± 11
BMI (kg/m ²)	27 ± 5	28 ± 5	28 ± 5	27 ± 5
KHK (%)	27	32	32	29
Herzinsuffizienz (%)	31	35	37	42
pAVK (%)	42	44	45	49
Hypertension (%)	89	89	88	89
Linksventrikuläre Hypertrophie (%)	10	15	14	11
Arrhythmie (%)	16	19	17	23
Sinusrhythmus im EKG (%)	92	89	88	88
Ultrafiltrationsvolumen (kg)	2.2 ± 1.3	2.3 ± 1.2	2.3 ± 1.1	2.2 ± 1.3
Albumin (g/dL)	3.8 ± 0.3	3.8 ± 0.3	3.8 ± 0.3	3.8 ± 0.3
C-reaktives Protein (mg/L)	4.1 (2.2 - 11.1)	4.6 (2.0 - 11.1)	5.8 (2.5 - 12.8)	4.9 (2.3 - 13.6)
Gesamtcholesterin (mg/dL)	218 ± 41	216 ± 43	221 ± 43	223 ± 41
LDL Cholesterin (mg/dL)	125 ± 29	122 ± 30	128 ± 29	129 ± 31
Triglyzeride (mg/dL)	274 ± 163	262 ± 172	255 ± 165	255 ± 157
Hämoglobin (g/dL)	10.9 ± 1.3	10.9 ± 1.3	11.0 ± 1.4	10.8 ± 1.5
HbA1c (%)	6.7 ± 1.2	6.6 ± 1.2	6.8 ± 1.2	6.8 ± 1.2
Kalium (mmol/L)	5.3 ± 0.8	5.3 ± 0.8	5.1 ± 0.8	5.0 ± 0.8
Calcium (mmol/L)	2.3 ± 0.2	2.3 ± 0.2	2.3 ± 0.2	2.3 ± 0.2
Phosphat (mmol/L)	5.8 ± 1.5	6.1 ± 1.6	6.1 ± 1.7	6.2 ± 1.6
NT-pro-BNP (pg/mL)	2972 (1239 – 8313)	3662 (1509 – 9427)	3451 (1373 – 8753)	3532 (1426 – 10378)
ACE-Hemmer (%)	49	50	50	42
Beta-Blocker (%)	39	40	37	36
Diuretika (%)	79	81	76	83
AT-2-Antagonisten (%)	14	12	11	12
Glykoside (%)	16	18	20	19
Nitrate (%)	19	24	21	23

Tabelle 3.1.3: Baseline Cortisol

Bei niedrigen Cortisolkonzentrationen zeigte sich eine höhere Anzahl männlicher Patienten (Quartile eins), Frauen waren in Quartile vier mehr vertreten mit 66 Prozent. Herzinsuffizienz und periphere Gefäßerkrankungen traten mit ansteigender Tendenz in Richtung hohe Cortisolwerte vermehrt bei Patienten in Quartile vier auf.

3.2 Übersicht Nachbeobachtung und Endpunkte

Die Patienten mit Atorvastatinbehandlung in der 4D Studie wurden im Durchschnitt 3,96 Jahre nachbeobachtet (Median 4,00 Jahre), Patienten die Placebo erhielten, wurden im Durchschnitt 3,91 Jahre nachbeobachtet (Median 4,08 Jahre).

Aus dem Gesamtkollektiv von 1255 Patienten starben während der Nachbeobachtungsphase insgesamt 617 Patienten. Davon konnte bei circa 50 Prozent der verstorbenen Patienten eine nicht kardiovaskuläre Todesursache festgestellt werden, wie beispielsweise Infektion, Krebserkrankungen oder andere.

Die andere Hälfte der Todesfälle beinhaltete kardiovaskuläre Ursachen, die im Folgenden näher bezeichnet sind (siehe Diagramm 3.2a). 160 Patienten starben an einem plötzlichen Herztod, dies entspricht 26 Prozent aller Verstorbenen. 68 Patienten (11 Prozent) verstarben an den Folgen eines Myokardinfarkts und koronarer Herzkrankheit, 41 Patienten (sieben Prozent) an einer Herzinsuffizienz und 37 Patienten (sechs Prozent) an den Folgen eines Schlaganfalls.

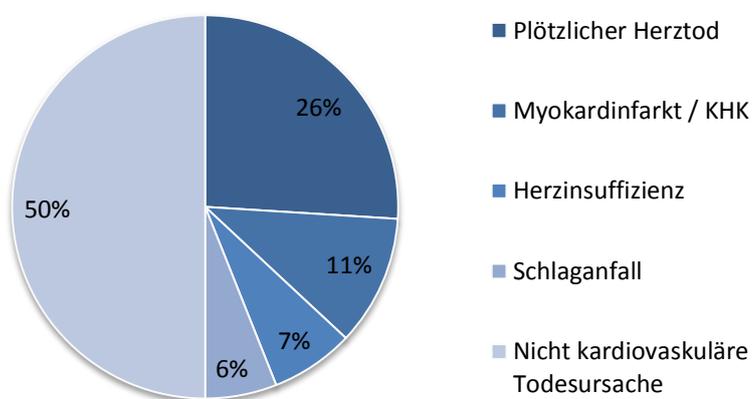


Diagramm 3.2a: Todesursachen der innerhalb der Nachbeobachtungsphase verstorbenen Patienten im Vergleich zu allen Verstorbenen innerhalb der Nachbeobachtungsphase prozentual.

Die im Voraus definierten Endpunkte für die vorliegende Arbeit waren: Plötzlicher Herztod, Tod aufgrund von Herzinsuffizienz, Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich), Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich), der kombinierte Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse, sowie Gesamtsterblichkeit. Die Anzahl der jeweiligen Ereignisse ist in Diagramm 3.2b dargestellt:

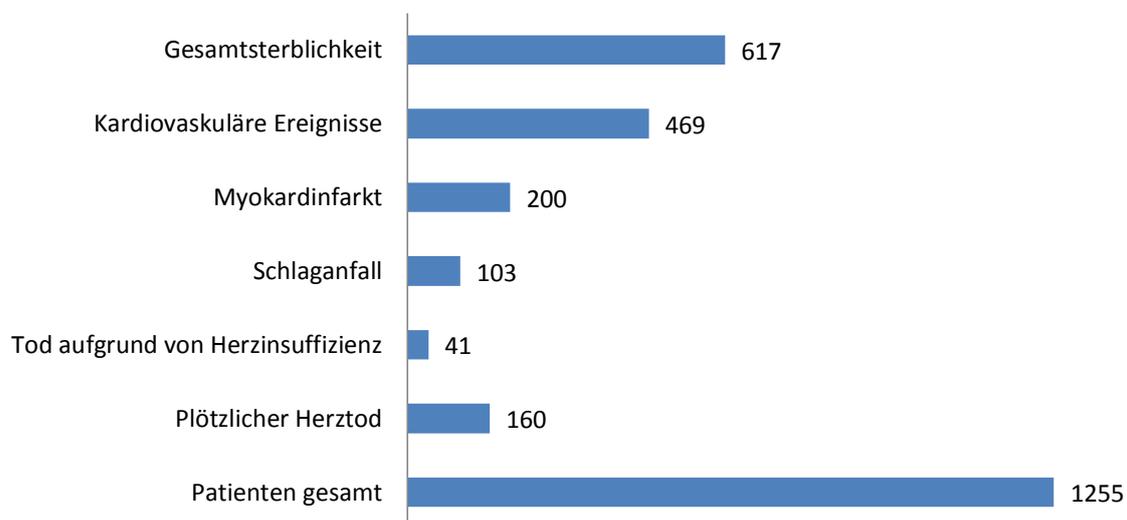


Diagramm 3.2b: Erreichte Endpunkte absolute Patientenanzahl

Ein kardiovaskuläres Ereignis zeigte sich bei 469 Patienten (37 Prozent der Gesamtpatientenzahl von 1255). 200 Patienten (16 Prozent) erreichten den Endpunkt Myokardinfarkt, 103 (acht Prozent) den Endpunkt Schlaganfall. Insgesamt starben 617 Patienten (49 Prozent) während der Nachbeobachtung. Ein plötzlicher Herztod trat wie oben erwähnt bei 160 Personen (13 Prozent) auf, 41 (drei Prozent) verstarben aufgrund von Herzinsuffizienz.

3.2.1 Aldosteron und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Mittels Cox Regressionsanalysen wurden im Folgenden die Hazard ratios (HR) mit einem Konfidenzintervall (CI) von 95 Prozent bestimmt. Das Ergebnis für die Endpunkte plötzlicher Herztod, Tod aufgrund von Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Myokardinfarkt und kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse sowie Gesamtsterblichkeit ist in Tabelle 3.2.1a für Aldosteron dargestellt.

Bezüglich des Endpunktes plötzlicher Herztod ergab sich tendenziell keine Erhöhung der Hazard ratio in den Gruppen zwei und drei im Vergleich zur Referenzgruppe eins mit den niedrigsten Aldosteronwerten. Eine Risikoerhöhung auf 1,48 (unadjustiert) beziehungsweise auf signifikante 1,68 (Adj. eins) und 1,69 (1,69, 95% CI: 1,06-2,69, Adj. zwei), wies Gruppe vier mit hoher Aldosteronkonzentration auf.

Das Risiko für Tod aufgrund von Herzinsuffizienz war für Gruppe vier nicht signifikant erhöht. Es zeigte sich eine Erhöhung des Risikos um 85 Prozent nach Adjustierung korrigiert für Alter, Geschlecht, Atorvastatinbehandlung, systolischen Blutdruck, Raucherstatus, Dialysedauer, Body-Mass-Index, HDL- und LDL-Cholesterinwert, Calcium-, Kalium-, Phosphat- und Hämoglobinwert. Außerdem eine Erhöhung auf 2,11 (95% CI: 0,76-5,84) korrigiert nach zusätzlicher Adjustierung für Medikamenteneinnahme einschließlich ACE-Hemmer, AT-2-Rezeptorblocker, Beta-Blocker sowie Diuretika.

Tabelle 3.2.1a: Hazard ratios und 95% Konfidenzintervalle (CI) für die Assoziation von Aldosteronspiegeln im Blut mit klinischen Endpunkten.

	Gruppe 1 < 15 ng/l (n=725)	Gruppe 2 15-100 ng/l (n=149)	Gruppe 3 100-200 ng/l (n=157)	Gruppe 4 >200 ng/l (n=149)
Plötzlicher Herztod				
Hazard ratio (95% CI)	1	0.96 (0.57-1.61)	0.76 (0.44-1.31)	1.48 (0.96-2.27)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	0.95 (0.56-1.60)	0.79 (0.46-1.39)	1.68 (1.08-2.62)
Adj. ² HR (95% CI)	1	0.94 (0.56-1.59)	0.80 (0.45-1.40)	1.69 (1.06-2.69)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	1.00 (0.59-1.69)	0.81 (0.46-1.43)	1.35 (0.84-2.17)
Tod aufgrund von Herzinsuffizienz				
HR (95% CI)	1	0.70 (0.21-2.35)	1.48 (0.63-3.47)	1.37 (0.56-3.39)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	0.78 (0.23-2.63)	1.54 (0.64-3.73)	1.85 (0.71-4.84)
Adj. ² HR (95% CI)	1	0.85 (0.25-2.88)	1.66 (0.67-4.09)	2.11 (0.76-5.84)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0.71 (2.21-2.46)	1.36 (0.54-3.42)	1.42 (0.49-4.12)
Schlaganfall				
HR (95% CI)	1	1.08 (0.60-1.91)	0.62 (0.31-1.23)	0.50 (0.23-1.10)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	1.07 (0.59-1.97)	0.69 (0.34-1.40)	0.59 (0.27-1.31)
Adj. ² HR (95% CI)	1	1.10 (0.60-2.02)	0.73 (0.36-1.49)	0.61 (0.27-1.38)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	1.17 (0.63-2.17)	0.76 (0.37-1.55)	0.47 (0.21-1.09)
Myokardinfarkt				
HR (95% CI)	1	0.87 (0.54-1.40)	1.09 (0.72-1.65)	0.82 (0.51-1.33)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	0.94 (0.58-1.52)	1.02 (0.67-1.55)	0.82 (0.51-1.34)
Adj. ² HR (95% CI)	1	0.94 (0.58-1.53)	1.03 (0.67-1.59)	0.80 (0.48-1.33)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0.91 (0.56-1.48)	1.00 (0.65-1.55)	0.71 (0.43-1.19)
Kardiovaskuläre Ereignisse				
HR (95% CI)	1	0.92 (0.68-1.24)	0.83 (0.62-1.12)	0.99 (0.74-1.32)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	0.95 (0.70-1.28)	0.85 (0.63-1.16)	1.09 (0.81-1.46)
Adj. ² HR (95% CI)	1	0.96 (0.71-1.31)	0.87 (0.64-1.19)	1.09 (0.80-1.48)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0.98 (0.72-1.33)	0.85 (0.62-1.16)	0.89 (0.65-1.22)
Gesamtsterblichkeit				
HR (95% CI)	1	1.06 (0.82-1.36)	0.91 (0.71-1.18)	1.03 (0.80-1.32)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	1.10 (0.85-1.42)	0.93 (0.72-1.21)	1.23 (0.96-1.60)
Adj. ² HR (95% CI)	1	1.08 (0.84-1.40)	0.91 (0.70-1.18)	1.16 (0.89-1.51)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	1.08 (0.83-1.39)	0.89 (0.68-1.16)	0.95 (0.73-1.25)

¹ Adjustierung 1: Korrigiert für Alter, Geschlecht, Atorvastatinbehandlung, systolischen Blutdruck, Raucherstatus, Dialysedauer, Body-Mass-Index, HDL- und LDL-Cholesterinwert, Calcium-, Kalium-, Phosphat- und Hämoglobinwert

² Adjustierung 2: Zusätzlich korrigiert für die Einnahme folgender Medikamente: ACE-Hemmer, AT-2-Rezeptorblocker, Beta-Blocker sowie Diuretika

³ Adjustierung 3: Zusätzlich korrigiert für koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, linksventrikuläre Hypertrophie, CRP und NTproBNP.

Hazard ratio = HR, Konfidenzintervall = CI

Es zeigte sich keine relevante Assoziation zu Schlaganfall und Myokardinfarkt.

Die kombiniert kardiovaskulären Ereignisse zeigten in allen Gruppen ein etwa gleichbleibendes Risiko. Patienten mit hohem Aldosteron zeigten eine tendenziell erhöhte Gesamtsterblichkeit. Die für Alter, Geschlecht, Atorvastatinbehandlung, systolischen Blutdruck, Raucherstatus, Dialysedauer, Body-Mass-Index, HDL- und LDL-Cholesterinwert, Calcium-, Kalium-, Phosphat- und Hämoglobinwert adjustierte Hazard ratio betrug in Gruppe vier 1,23 (95% CI: 0,96-1,60).

Um das Risiko der Patienten mit sehr hohen Aldosteronkonzentrationen besser darstellen zu können, wurde die Aldosteron-Gruppe größer 200 ng/l nochmals aufgeteilt in Gruppe vier a mit Aldosteronkonzentrationen von 200 – 300 ng/l und Gruppe vier b mit Werten größer 300 ng/l (Tabelle 3.2.1b).

Tabelle 3.2.1b: Hazard ratios und 95% Konfidenzintervalle (CI) für die Assoziation von Aldosteronspiegeln im Blut mit klinischen Endpunkten, Gruppe 4a: 200 - 300 ng/l, Gruppe 4b: >300 ng/l.

	Gruppe 1 < 15 ng/l (n = 725)	Gruppe 4a 200 – 300 ng/l (n = 68)	Gruppe 4b > 300 ng/l (n = 81)
Plötzlicher Herztod			
Hazard ratio (95% CI)	1	0,97 (0,49-1,93)	2,01 (1,21-3,32)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	1,07 (0,53-2,17)	2,32 (1,37-3,92)
Adj. ² HR (95% CI)	1	1,08 (0,53-2,21)	2,34 (1,35-4,03)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0,86 (0,42-1,79)	1,83 (1,07-3,23)
Tod aufgrund von Herzinsuffizienz			
HR (95% CI)	1	0,91 (0,21-3,86)	1,85 (0,64-5,38)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	0,97 (0,21-4,44)	3,14 (1,03-9,56)
Adj. ² HR (95% CI)	1	1,15 (0,24-5,48)	3,38 (1,06-10,86)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0,73 (0,14-3,80)	2,32 (0,70-7,75)
Schlaganfall			
HR (95% CI)	1	0,57 (0,21-1,56)	0,47 (0,15-1,48)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	0,68 (0,24-1,91)	0,51 (0,16-1,64)
Adj. ² HR (95% CI)	1	0,69 (0,24-1,98)	0,53 (0,16-1,74)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0,53 (0,18-1,53)	0,42 (0,12-1,39)
Myokardinfarkt			
HR (95% CI)	1	0,80 (0,42-1,52)	0,86 (0,45-1,64)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	0,74 (0,38-1,44)	0,93 (0,48-1,79)
Adj. ² HR (95% CI)	1	0,72 (0,37-1,42)	0,90 (0,46-1,76)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0,67 (0,34-1,33)	0,76 (0,39-1,51)
Kardiovaskuläre Ereignisse			
HR (95% CI)	1	0,74 (0,48-1,15)	1,27 (0,90-1,81)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	0,76 (0,49-1,19)	1,47 (1,02-2,11)
Adj. ² HR (95% CI)	1	0,76 (0,48-1,20)	1,47 (1,01-2,13)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0,64 (0,41-1,02)	1,17 (0,80-1,71)
Gesamtsterblichkeit			
HR (95% CI)	1	0,72 (0,49-1,06)	1,40 (1,03-1,89)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	0,79 (0,53-1,18)	1,78 (1,31-2,43)
Adj. ² HR (95% CI)	1	0,74 (0,49-1,11)	1,66 (1,21-2,29)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0,61 (0,40-0,92)	1,38 (0,99-1,90)

¹ Adjustierung 1: Korrigiert für Alter, Geschlecht, Atorvastatinbehandlung, systolischen Blutdruck, Raucherstatus, Dialysedauer, Body-Mass-Index, HDL- und LDL-Cholesterinwert, Calcium-, Kalium-, Phosphat- und Hämoglobinwert

² Adjustierung 2: Zusätzlich korrigiert für die Einnahme folgender Medikamente: ACE-Hemmer, AT-2-Rezeptorblocker, Beta-Blocker sowie Diuretika

³ Adjustierung 3: Zusätzlich korrigiert für koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, linksventrikuläre Hypertrophie, CRP und NTproBNP.

Hazard ratio = HR, Konfidenzintervall = CI

Hier zeigte sich eine signifikante Assoziation mit plötzlichem Herztod. Das Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden, war unadjustiert um den Faktor 2,01 (95% CI: 1,21-3,32), adjustiert auf Confounder um 2,34 (95% CI: 1,35-4,03) erhöht.

Auch für Tod durch Herzinsuffizienz konnten hier in Gruppe vier b mit Aldosteronkonzentrationen größer 300 ng/l signifikant erhöhte Hazard ratios auf mehr als das Dreifache nach Adjustierung dargestellt werden.

Für kardiovaskuläre Ereignisse konnten ebenfalls signifikant höhere Hazard ratios (1,47, 95% CI: 1,01-2,13) gezeigt werden. Die Mortalität war unadjustiert erhöht (1,40, 95% CI: 1,03-1,89). Die Assoziation blieb nach Adjustierung bestehen (1,66, 95% CI: 1,21-2,29).

Es zeigte sich im Gegensatz dazu keine relevante Assoziation der Aldosteronkonzentration zu Schlaganfall und Myokardinfarkt.

3.2.2 Cortisol und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Wie für Aldosteron wurden auch für Cortisol die Ergebnisse der Cox Regressionsanalysen mittels Hazard ratios (HR) und jeweiligem 95 Prozent Konfidenzintervall (CI) für die Endpunkte plötzlicher Herztod, Tod aufgrund von Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Myokardinfarkt und kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse sowie Gesamtsterblichkeit, dargestellt (siehe Tabelle 3.2.2).

Für den Eintritt eines plötzlichen Herztodes ergab sich in Quartile vier, mit hohen Cortisolwerten größer 21,1 µg/dl eine nicht signifikante Risikosteigerung um 37 Prozent unadjustiert (1,37, 95% CI: 0.89-2.12). Das Risiko änderte sich nicht maßgeblich nach Adjustierung für Confounder.

Bezüglich des Endpunkts Tod aufgrund von Herzinsuffizienz zeigte sich keine signifikante Assoziation mit der Höhe des Cortisolspiegels.

Für einen Schlaganfall wiesen Patienten der Quartile vier mit hohen Cortisolkonzentrationen unadjustiert ein 43 Prozent höheres Risiko auf als Patienten der Quartile eins mit niedrigen Hormonkonzentrationen (1,43, 95% CI: 0.79-2.59), nach Adjustierung um 50 Prozent (1,50, 95% CI: 0.80-2.79), jeweils nicht signifikant.

Ebenso wiesen Patienten mit höheren Cortisolspiegeln ein höheres Risiko eines Myokardinfarktes auf. Die Risikozunahme betrug signifikante 1,56 unadjustiert (1,56,

95% CI: 1.02-2.39). Eine Signifikanz konnte jedoch adjustiert nicht mehr gezeigt werden (Adj. 2: 1,47, 95% CI: 0.94-2.28).

Bei der Kombination kardiovaskulärer Ereignisse zeigte sich ein ähnliches Bild: Unadjustiert hatten Patienten mit hohen Cortisolkonzentrationen ein signifikant um 36 Prozent höheres Risiko verglichen mit Patienten mit niedriger Cortisolkonzentration (1,36, 95% CI: 1.04-1.78). Nach Adjustierung konnte keine Signifikanz mehr gezeigt werden.

Ebenso war die Gesamtmortalität erhöht in Quartile vier (HR: 1.28, 95% CI: 1.02 – 1.62). Das Risiko wurde jedoch nach Adjustierung attenuiert.

Tabelle 3.2.2: Hazard ratios und 95% Konfidenzintervalle (CI) für die Assoziation von Cortisolspiegeln im Blut mit klinischen Endpunkten.

	Quartile 1 <13.2 µg/dl n=291	Quartile 2 13.2-16.8 µg/dl n=296	Quartile 3 16.8-21.1 µg/dl n=288	Quartile 4 >21.1 µg/dl n=281
Plötzlicher Herztod				
HR (95% CI)	1	0.94 (0.58-1.50)	0.97 (0.60-1.55)	1.37 (0.89-2.12)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	0.97 (0.62-1.62)	1.00 (0.62-1.62)	1.32 (0.84-2.06)
Adj. ² HR (95% CI)	1	0.98 (0.61-1.58)	1.00 (0.62-1.61)	1.31 (0.84-2.06)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0.84 (0.52-1.36)	0.88 (0.55-1.43)	1.15 (0.73-1.81)
Tod aufgrund von Herzinsuffizienz				
HR (95% CI)	1	0.37 (0.12-1.16)	1.15 (0.51-2.61)	0.98 (0.42-2.30)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	0.33 (0.11-1.06)	1.07 (0.46-2.47)	0.88 (0.36-2.12)
Adj. ² HR (95% CI)	1	0.37 (0.12-1.16)	1.12 (0.48-2.59)	0.91 (0.38-2.20)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0.30 (0.10-0.95)	0.97 (0.42-2.26)	0.65 (0.26-1.65)
Schlaganfall				
HR (95% CI)	1	1.21 (0.66-2.23)	1.54 (0.86-2.76)	1.43 (0.79-2.59)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	1.24 (0.66-2.34)	1.58 (0.86-2.89)	1.43 (0.77-2.67)
Adj. ² HR (95% CI)	1	1.27 (0.67-2.39)	1.58 (0.86-2.89)	1.50 (0.80-2.79)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	1.15 (0.61-2.17)	1.55 (0.85-2.85)	1.47 (0.78-2.76)
Myokardinfarkt				
HR (95% CI)	1	1.30 (0.84-2.02)	1.53 (1.00-2.34)	1.56 (1.02-2.39)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	1.27 (0.82-1.98)	1.44 (0.94-2.22)	1.46 (0.94-2.27)
Adj. ² HR (95% CI)	1	1.27 (0.81-1.97)	1.45 (0.94-2.23)	1.47 (0.94-2.28)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	1.20 (0.77-1.87)	1.41 (0.91-2.18)	1.34 (0.86-2.09)
Kardiovaskuläre Ereignisse				
HR (95% CI)	1	1.05 (0.80-1.39)	1.17 (0.89-1.54)	1.36 (1.04-1.78)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	1.05 (0.79-1.39)	1.16 (0.88-1.53)	1.30 (0.98-1.71)
Adj. ² HR (95% CI)	1	1.05 (0.79-1.40)	1.17 (0.88-1.54)	1.31 (0.99-1.73)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0.94 (0.70-1.25)	1.09 (0.83-1.44)	1.18 (0.89-1.55)
Gesamtsterblichkeit				
HR (95% CI)	1	1.09 (0.85-1.38)	1.21 (0.95-1.53)	1.28 (1.02-1.62)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	1.05 (0.82-1.34)	1.14 (0.90-1.45)	1.12 (0.88-1.43)
Adj. ² HR (95% CI)	1	1.04 (0.81-1.32)	1.13 (0.89-1.44)	1.10 (0.86-1.40)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0.93 (0.73-1.19)	1.04 (0.82-1.33)	0.94 (0.74-1.21)

¹ Adjustierung 1: Korrigiert für Alter, Geschlecht, Atorvastatinbehandlung, systolischen Blutdruck, Raucherstatus, Dialysedauer, Body-Mass-Index, HDL- und LDL-Cholesterinwert, Calcium-, Kalium-, Phosphat- und Hämoglobinwert

² Adjustierung 2: Zusätzlich korrigiert für die Einnahme folgender Medikamente: ACE-Hemmer, AT-2-Rezeptorblocker, Beta-Blocker sowie Diuretika

³ Adjustierung 3: Zusätzlich korrigiert für koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, linksventrikuläre Hypertrophie, CRP und NTproBNP.

Hazard ratio = HR, Konfidenzintervall = CI

3.2.3 Aldosteron und Cortisol kombiniert und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Im Folgenden wurden Patientengruppen gebildet entsprechend den Konzentrationen beider Hormone: Patienten mit niedrigen Spiegeln beider Hormone (Aldosteron Gruppe eins mit Aldosteronkonzentrationen kleiner 15 ng/l und Cortisol Quartile eins mit Konzentrationen kleiner 13.2 µg/dl) wurden verglichen mit Patienten, die hohe Spiegel beider Hormone aufwiesen (Aldosteron größer 200 ng/l und Cortisol größer 21.1 µg/dl). Die Charakteristika der beiden Patientengruppen wurden in folgender Tabelle 3.2.3a dargestellt.

Tabelle 3.2.3a: Charakteristika der Patienten mit niedrigen Cortisol- und Aldosteronspiegeln im Blut vs. hohen Spiegeln beider Hormone

Charakteristika	Aldosteron < 15 ng/l und Cortisol <13.2 µg/dl (n=202)	Aldosteron > 200 ng/l und Cortisol > 21.1 µg/dl (n = 48)
Alter (Jahre)	66 ± 8	65 ± 10
Geschlecht (% Männer)	55	48
Atorvastatinbehandlung(%)	50	46
Raucher/Ex-Raucher (%)	38	35
Dialysedauer (Monaten)	8 ± 7	10 ± 8
Diabetesdauer (Jahren)	18 ± 9	17 ± 10
Systolischer RR (mmHg)	145 ± 23	145 ± 20
Diastolischer RR (mmHg)	76 ± 11	79 ± 10
BMI (kg/m ²)	27,3 ± 4,6	26,6 ± 4,2
KHK (%)	26	44
Herzinsuffizienz (%)	31	50
pAVK (%)	42	56
Hypertension (%)	90	90
Linksventrikuläre Hypertrophie (%)	10	6
Arrhythmie (%)	15	35
Sinusrhythmus im EKG (%)	91	73
Ultrafiltrationsvolumen (kg)	2.0 ± 1.2	2.5 ± 1.1
Albumin (g/dL)	3.8 ± 0.3	3.9 ± 0.3
C-reaktives Protein (mg/L)	3.8 (1.8 - 8.5)	6.6 (3.1 - 23.8)
Gesamtcholesterin (mg/dL)	216 ± 42	228 ± 48
LDL Cholesterin (mg/dL)	126 ± 30	133 ± 31
Triglyzeride (mg/dL)	257 ± 161	255 ± 174
Hämoglobin (g/dL)	10.9 ± 1.3	11.1 ± 1.6
HbA1c (%)	6.7 ± 1.2	6.6 ± 1.2
Kalium (mmol/L)	5.2 ± 0.7	5.0 ± 0.9
Calcium (mmol/L)	2.3 ± 0.2	2.3 ± 0.2
Phosphat (mmol/L)	5.8 ± 1.5	6.5 ± 1.9
NT-pro-BNP (pg/mL)	2946 (1197 – 7992)	5300 (2248 – 12478)
ACE-Hemmer (%)	55	22
Beta-Blocker (%)	39	29
Diuretika (%)	78	81
AT-2-Antagonisten (%)	15	4
Glykoside (%)	14	23
Nitrate (%)	15	33

Im Vergleich der Hormonkonzentrationen hoch-hoch versus niedrig-niedrig konnte ein Unterschied der Häufigkeit für koronare Herzkrankheit, peripher arterielle Verschlusskrankheit, Herzinsuffizienz und Arrhythmien festgestellt werden. Jede trat prozentual häufiger bei Patienten mit hohen Aldosteron- und Cortisolspiegeln auf. Passend dazu zeigte sich auch NT-pro-BNP in dieser Gruppe erhöht. Auch CRP war durchschnittlich bei Patienten mit hohen Aldosteron- und Cortisolspiegeln deutlich höher als bei Patienten mit niedrigen Hormonspiegeln.

Bei Betrachtung der Hazard ratios konnte der Endpunkt Tod aufgrund von Herzinsuffizienz in der Analyse dieses Gruppenvergleichs aufgrund zu geringer Eventraten in vergleichsweise kleinen Gruppen (n = 202 Patienten mit niedrigen Spiegeln beider Hormone, n = 48 Patienten mit hohen Spiegeln beider Hormone) nicht dargestellt werden.

Tabelle 3.2.3b: Hazard ratios und 95% Konfidenzintervalle (CI) für die Assoziation von Patienten mit niedrigen Cortisol- und Aldosteronspiegeln im Blut und hohen Spiegeln beider Hormone mit klinischen Endpunkten.

	Aldosteron (<15 ng/l) und Cortisol (<13.2 µg/dl) (n = 202)	Aldosteron (>200 ng/l) und Cortisol (>21.1 µg/dl) (n = 48)
Plötzlicher Herztod		
HR (95% CI)	1	2.59 (1.34-4.98)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	3.34 (1.60-6.94)
Adj. ² HR (95% CI)	1	2.86 (1.32-6.21)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	1.56 (0.68-3.57)
Schlaganfall		
HR (95% CI)	1	0.96 (0.28-3.31)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	0.85 (0.20-3.58)
Adj. ² HR (95% CI)	1	0.86 (0.18-4.11)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0.51 (0.10-2.71)
Myokardinfarkt		
HR (95% CI)	1	0.83 (0.32-2.17)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	0.99 (0.35-2.78)
Adj. ² HR (95% CI)	1	1.00 (0.33-3.05)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0.70 (0.22-2.22)
Kardiovaskuläre Ereignisse		
HR (95% CI)	1	1.44 (0.90-2.30)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	1.63 (0.98-2.70)
Adj. ² HR (95% CI)	1	1.57 (0.92-2.70)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0.98 (0.55-1.76)
Gesamtsterblichkeit		
HR (95% CI)	1	1.53 (1.01-2.32)
Adj. ¹ HR (95% CI)	1	1.89 (1.20-2.98)
Adj. ² HR (95% CI)	1	1.62 (1.01-2.62)
Adj. ³ HR (95% CI)	1	0.85 (0.50-1.43)

¹ Adjustierung 1: Korrigiert für Alter, Geschlecht, Atorvastatinbehandlung, systolischen Blutdruck, Raucherstatus, Dialysedauer, Body-Mass-Index, HDL- und LDL-Cholesterinwert, Calcium-, Kalium-, Phosphat- und Hämoglobinwert

² Adjustierung 2: Zusätzlich korrigiert für die Einnahme folgender Medikamente: ACE-Hemmer, AT-2-Rezeptorblocker, Beta-Blocker sowie Diuretika

³ Adjustierung 3: Zusätzlich korrigiert für koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, linksventrikuläre Hypertrophie, CRP und NTproBNP.

Hazard ratio = HR, Konfidenzintervall = CI

Bezüglich des plötzlichen Herztodes zeigte sich eine deutliche Erhöhung des Risikos auf das 2,59-fache (2.59, 95% CI 1.34 – 4.98) bei Patienten mit hohen Hormonspiegeln im Vergleich zu Patienten mit niedrigen Hormonspiegeln. Die Assoziation blieb auch nach Adjustierung für Confounder bestehen und zeigte ein 2,86fach erhöhtes Risiko für Patienten mit hohen Aldosteron- und Cortisolkonzentrationen im Vergleich zu Patienten mit niedrigen Aldosteron- und Cortisolwerten nach Adjustierung zwei (2.86, 95% CI 1.32 – 6.21).

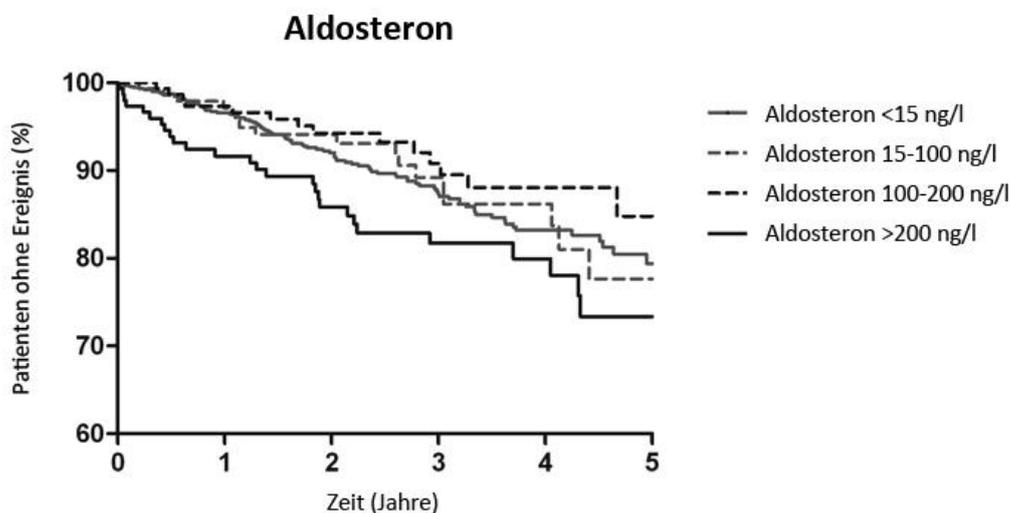
Eine Betrachtung der Endpunkte Schlaganfall und Myokardinfarkt konnte keine Risikoerhöhung bei hohen Hormonkonzentrationen beider Hormone zeigen, sowohl adjustiert als auch unadjustiert.

Im Gegensatz dazu konnte für die kombinierten kardiovaskulären Ereignisse eine wenngleich nicht signifikante Risikozunahme beobachtet werden (Adj. HR: 1.57, 95% CI 0.92 – 2.70).

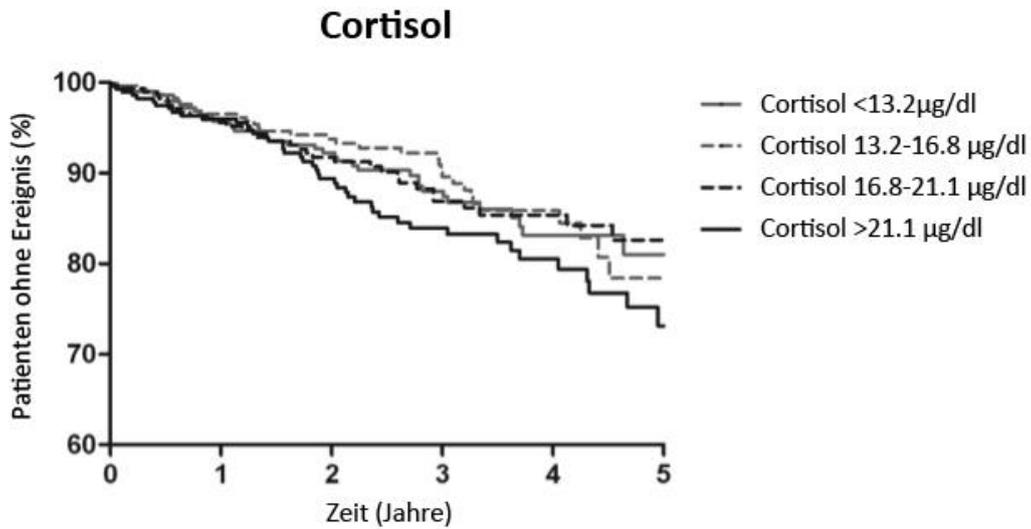
Patienten mit hohen Hormonkonzentrationen hatten ein signifikant um 62 Prozent erhöhtes Risiko zu versterben (s. Tabelle 3.2.3b).

3.2.4 Kaplan-Meier-Kurven

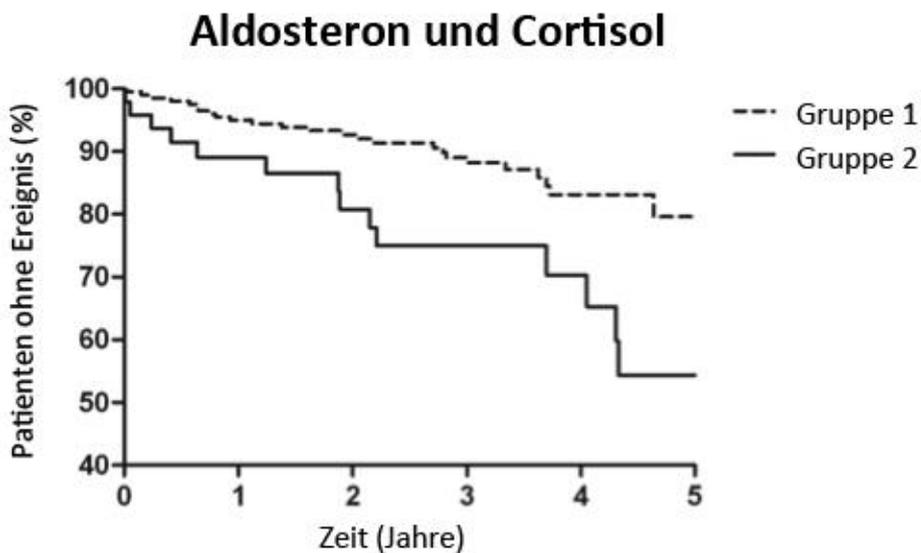
Die folgenden Kaplan-Meier-Kurven stellen den Zusammenhang zwischen Aldosteron (Grafik 3.2.4a), Cortisol (Grafik 3.2.4b) und der Kombination beider Hormone (Grafik 3.2.4c) mit dem Auftreten des plötzlichen Herztodes grafisch dar.



Gr. 3.2.4a: Kaplan-Meier-Kurven Aldosteron Gruppen 1 – 4.



Gr. 3.2.4b: Kaplan-Meier-Kurven Cortisol Quartilen 1 – 4.



Gr. 3.2.4c: Kaplan-Meier-Kurven Aldosteron- / Cortisol-Gruppen eins (Aldosteron <15 ng/l und Cortisol <13.2 µg/dl) entspricht hier Gruppe 1 im Vergleich zu Aldosteron- / Cortisol-Gruppen vier (Aldosterone >200 ng/l und Cortisol >21.1 µg/dl), hier Gruppe 2.

Vor allem die Kaplan-Meier-Kurven für die Kombination beider Hormone zeigen eine deutlich höhere Rate an plötzlichem Herztod bei Patienten mit hohen Spiegeln von Aldosteron und Cortisol.

4 Diskussion

Dialysepatienten weisen eine hohe Anzahl kardialer und vaskulärer Ereignisse auf. Betrachtet man die häufigsten Todesursachen von Dialysepatienten, so fällt ein großer Teil dieser Todesursachen in den kardiovaskulären Bereich.⁵⁹

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass mit erhöhten Aldosteron- und Cortisolkonzentrationen ein signifikanter Anstieg des Risikos einiger der analog zu den bekannten typischen kardiovaskulären Todesursachen bei Dialysepatienten gewählten Endpunkte einhergeht. Dieser Einfluss von Aldosteron oder Cortisol auf kardiale und vaskuläre Ereignisse wurde in diversen Arbeiten in jüngerer Zeit beispielsweise im Tiermodell beschrieben (siehe Kapitel 1.3.1 und Kapitel 1.4.1). In dieser Arbeit konnte ein deutlicher Zusammenhang hoher und sehr hoher Aldosteronkonzentrationen mit plötzlichem Herztod, Tod aufgrund von Herzinsuffizienz und Gesamtsterblichkeit gezeigt werden. Das Risiko plötzlicher Herztod wurde durch Erhöhung beider Hormone sogar um ein 2,6-faches gesteigert. Die in dieser Arbeit aufgeworfene Frage des Effekts von Aldosteron und Cortisol auf kardiale und vaskuläre Ereignisse bei Dialysepatienten mit Diabetes mellitus soll im Folgenden diskutiert werden.

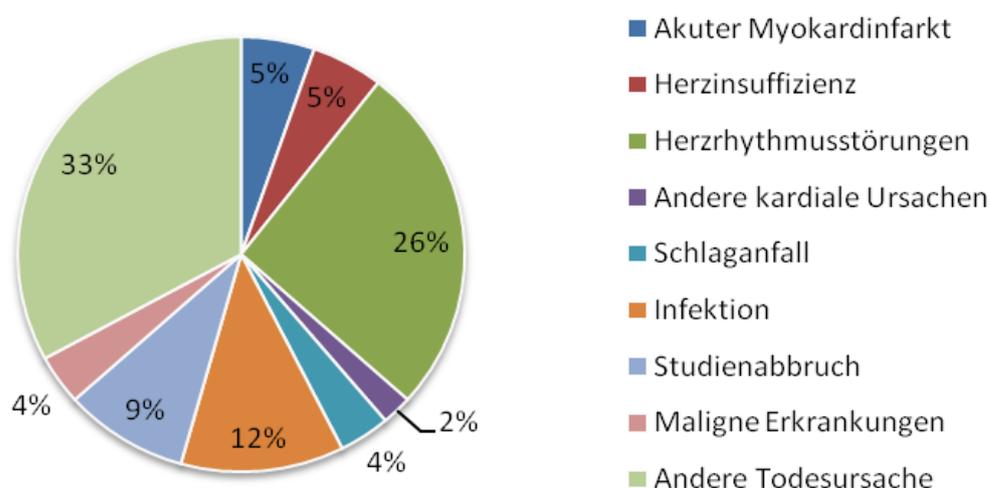


Diagramm 4b: Todesursachen bei Dialysepatienten in den USA 2006-2008 (nach Daten des USRDS 2010)

4.1 Aldosteron in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse

4.1.1 Aldosteron und plötzlicher Herztod

Als häufigste Todesursache bei hämodialysierten Patienten wird der plötzliche Herztod beschrieben.⁶⁰ In dieser Arbeit wurde postuliert, dass die Höhe der Aldosteronkonzentration mit der Häufigkeit des plötzlichen Herztodes korreliert. Hier konnte deutlich gezeigt werden, dass Aldosteron in hoher Serumkonzentration bei Dialysepatienten zu einer signifikanten Risikozunahme des plötzlichen Herztods führt. Noch deutlicher konnte eine positive Korrelation hoher Aldosteronkonzentrationen mit dem Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden, dargestellt werden durch die Aufteilung der Gruppe vier mit Hormonkonzentrationen über 200 ng/l in Gruppe vier a mit Aldosteronkonzentrationen von 200 – 300 ng/l und Gruppe vier b mit Aldosteronkonzentrationen von über 300 ng/l. Hier zeigte sich in der Gruppe mit Aldosteronkonzentrationen über 300 ng/l nochmals eine signifikante Risikoerhöhung auf bis zu 2,34 verglichen mit der Gruppe von Patienten mit Aldosteronkonzentrationen unter 15 ng/l. Diese Risikoerhöhung blieb auch nach Adjustierung bestehen. Dies unterstreicht die Überlegung noch weiter, dass die Höhe der Aldosteronkonzentration deutlich mit dem Risiko eines plötzlichen Herztodes einhergeht.

Eine typische Ursache für plötzlichen Tod sind Herzrhythmusstörungen. Durch Daten des USRDS 2010 wurde gezeigt, wie in Diagramm 4b dargestellt, dass ein großer Prozentsatz der Todesursachen bei Dialysepatienten auf Herzrhythmusstörungen zurückzuführen ist. In der vorliegenden Arbeit konnte auch gezeigt werden, dass die Prävalenz von Arrhythmien bei Dialysepatienten mit 28,2 Prozent in Gruppe vier bei hohen Aldosteronserumkonzentrationen erhöht ist, verglichen beispielsweise mit 17,1 Prozent in Gruppe eins bei niedrigen Aldosteronkonzentrationen. Passend dazu zeigte sich ein Sinusrhythmus mit höherer Häufigkeit in Gruppen mit niedrigeren Aldosteronwerten.

Dies entspricht verschiedenen früheren Studien zu Effekten von Aldosteron. So konnte beispielsweise durch Lendeckel et al. dargestellt werden, dass Aldosteron zu kardialen Rhythmusstörungen führt⁶¹. Dartsch et al. zeigte im Tierversuch, dass hohe Aldosteronkonzentrationen zu elektrostrukturellen Veränderungen des Herzens und in Folge davon zu Herzrhythmusstörungen führen.⁶² Wie schon in 1.3.1 dargestellt, spielen

in der Pathogenese des plötzlichen Todes Aldosteron-induzierte Ionenkanalveränderungen sowie die fibrose-, hypertrophie- und entzündungsfördernden Effekte des Aldosterons eine Rolle.⁶³

Um den Einfluss möglicher intermediärer Variablen zu erkennen und zu bewerten, wurde für solche eine zusätzliche Adjustierung vorgenommen. Diese beinhaltete koronare Herzkrankheit, NTproBNP und Herzinsuffizienz, Arrhythmie, linksventrikuläre Hypertrophie und CRP als Entzündungsmarker. Im Rahmen der Adjustierung für diese möglichen Intermediärvariablen (Adjustierung drei) wurde das Risiko teils maßgeblich attenuiert, sodass die pathogenetischen Überlegungen auch in der klinischen Praxis eine Rolle einzunehmen scheinen, das heisst, dass das Risiko teilweise über diese Mechanismen erklärt werden kann.

Auch Tomaschitz et al. konnten im Rahmen der Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Assoziation zwischen plötzlichem Tod und erhöhten Aldosteronkonzentrationen darstellen.⁶⁴ Somit steht das in dieser Arbeit gezeigte erhöhte Risiko für plötzlichen Tod bei Dialysepatienten mit erhöhten Aldosteronwerten im Einklang mit vorangegangenen Arbeiten (siehe auch 1.3.1).

Wie in 1.3.1 ebenfalls beschrieben, ist ein weiterer bedeutender Punkt pathogenetischer Überlegungen der proinflammatorische Effekt von Aldosteron auf kardiovaskuläres Gewebe. Dies wurde durch Rocha et al. und weitere Autoren dargestellt.^{65 66 67} Auch in dieser Arbeit konnte eine signifikant positive Korrelation zwischen C-reaktivem Protein (CRP) und hoher Aldosteronkonzentration dargestellt werden: In Gruppe vier mit einem CRP von 6,6 mg/l versus Gruppe eins mit 4,4 mg/l ($p < 0,001$). Dies weist auch in dieser Studie auf die Bedeutung des inflammatorischen Effekts, dargestellt in Form des Markers CRP, im Zusammenhang mit Aldosteron und plötzlichem Tod hin. Wird für CRP und weitere mögliche kardiovaskuläre intermediäre Variablen adjustiert (Adj. drei), zeigt sich, wie schon oben dargestellt, ein zwar noch signifikant erhöhtes, jedoch deutlich geringer ausgeprägtes Risiko. Dies bestätigt die Annahme, dass Inflammation eine bedeutende pathogenetische Rolle zu spielen scheint.

Weiterer Diskussionspunkt ist der Einfluss potentieller Störfaktoren in Form von Interaktionen des Aldosteron mit Renin und Angiotensinen. Zwar wurde durch Rocha et al. beschrieben, dass kardiale Schäden durch Aldosteron direkt und weitgehend

unabhängig von der Wirkung des Angiotensin zwei verursacht werden können, jedoch wird beispielsweise durch Rautureau et al. eine Interaktion zwischen Aldosteron und Angiotensin dargestellt. (20)⁶⁸ Auch die Interaktion von ACE-Hemmern und AT-2-Blockern auf Aldosteron wurde mehrfach, beispielsweise durch Nakamura et al. 2009 gezeigt. Dieser potentielle Einfluss als Störfaktor wurde deshalb in die Arbeit einbezogen und durch Adjustierung (Adj. zwei: ACE-Hemmer und AT-2-Blocker) berücksichtigt. Die Hazard ratio zeigte sich nach Adjustierung weiterhin signifikant erhöht.

Für die Einnahme von Aldosteronantagonisten konnte nicht adjustiert werden, da eine zu geringe Patientenzahl Aldosteronrezeptorantagonisten einnahm (s.u.).

4.1.2 Aldosteron und Tod aufgrund von Herzinsuffizienz

In der hier vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante Erhöhung des Risikos für Tod infolge von Herzinsuffizienz auf das bis zu 3,38-fache bei Patienten mit Aldosteronkonzentrationen über 300 ng/l gezeigt werden.

Dazu passend stellte sich eine deutlich steigende Tendenz der N-terminal-pro-brain-natriuretic-peptide-Konzentration (NT-pro-BNP) von Gruppe eins (Patienten mit niedrigen Aldosteronwerten) zu Gruppe vier (Patienten mit hohen Aldosteronwerten) hin dar. Wie beispielsweise durch Richards et al. beschrieben, korreliert NT-pro-BNP mit dem Grad der Herzinsuffizienz sowie mit dem klinischen Outcome der Patienten.⁶⁹ Mögliche Schwierigkeiten in der Verwendung der gemessenen NT-pro-BNP Konzentration könnten allerdings durch die Fehleranfälligkeit des Parameters bei adipösen Patienten und bei Patienten mit renaler Anämie auftreten.⁷⁰ In den Daten der Aldosterongruppen dieser Arbeit konnte jedoch kein signifikanter Unterschied der Hämoglobinkonzentration festgestellt werden. Der Body-Mass-Index sowie die Hämoglobinkonzentration als mögliche Confounder wurden durch Adjustierung bei Berechnung der Hazard ratios beachtet.

Weiterhin kritisch gesehen werden muss im Falle des Endpunkts Tod aufgrund von Herzinsuffizienz auch der Einfluss von Diabetes mellitus sowie weitere Einflüsse wie beispielsweise Anämie, Hypertonie, Alter, Geschlecht und Raucherstatus.^{71 72} Auch die Einnahme verschiedener Medikamente, insbesondere die Compliance, ist im Rahmen

der Herzinsuffizienz zu diskutieren. Hier wurde versucht, einen derartigen Einfluss mittels der verschiedenen Adjustierungen zu eliminieren. Mit der Adjustierung eins, korrigiert für Alter, Geschlecht, Atorvastatinbehandlung, systolischen Blutdruck, Raucherstatus, Dialysedauer, Body-Mass-Index, Gesamt- und LDL-Cholesterinwert, Calcium-, Phosphat- und Hämoglobinwert, konnte eine Risikoerhöhung auf 1,85 bei Patienten mit hohen Aldosteronwerten gezeigt werden. Bei Adjustierung zwei, zusätzlich korrigiert für die Einnahme folgender Medikamente: ACE-Hemmer, AT-2-Rezeptorblocker, Beta-Blocker sowie Diuretika, ergab sich eine Erhöhung des Risikos auf 2,11. Nach Ausschluss dieser Einflussfaktoren fiel die Erhöhung des Risikos in Gruppe vier jeweils zwar nicht signifikant aus, entsprach jedoch in Tendenz dem postulierten Effekt einer aldosteronabhängigen Risikosteigerung. Diese konnte entsprechend signifikant in der Subgruppe mit sehr hohen Aldosteronwerten gezeigt werden.

Hier konnte ebenfalls dargestellt werden, dass ein Risiko für Tod aufgrund von Herzinsuffizienz bei Dialysepatienten mit der Höhe der Aldosteronkonzentration korreliert. Dies steht in Einklang mit der Studie von Güder et al., in der gezeigt wurde, dass hohe Serumaldosteron- und Cortisol-Konzentrationen Prognosefaktoren bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind, für das Risiko zu versterben.⁷³

Ein möglicher positiver Effekt für Dialysepatienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz durch Gabe von Aldosteronrezeptorantagonisten wurde durch Taheri et al. beschrieben und weiter unten diskutiert.

4.1.3 Aldosteron und Endpunkte Schlaganfall, Myokardinfarkt, kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse, Gesamtsterblichkeit

Für die Endpunkte Schlaganfall, Myokardinfarkt, kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse sowie Gesamtsterblichkeit konnten in den Gruppen eins bis vier keine signifikant erhöhten Hazard ratios festgestellt werden. Vorhergehende Studien in 2010 und 2011 zeigten eine positive Korrelation zwischen Aldosteronkonzentration und den Endpunkten Myokardinfarkt, kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse, Gesamtsterblichkeit und Schlaganfall^{74 75 76}, sowie eine protektive Wirkung von Mineralokortikoidrezeptorblockern bei Schlaganfall im Mausmodell⁷⁷. In der vorliegenden Arbeit wurde Gruppe vier in zwei weitere Subgruppen (Gruppe a und b)

aufgeteilt, um die beschriebenen Effekte des Aldosteron bei sehr hohen Werten differenzierter betrachten zu können.

Für kardiovaskuläre Ereignisse zeigte sich in der Gruppe von Patienten mit sehr hohen Aldosteronserumwerten (>300 ng/l) dann eine entsprechend signifikante Risikoerhöhung genauso wie für Gesamtsterblichkeit. Dies entspricht der Darstellung vorangegangener Arbeiten (siehe 1.3.1)⁷⁸ und steht in Einklang mit den bisherigen Ergebnissen dieser Arbeit bezüglich des Risikos eines plötzlichen Herztodes und des Risikos eines Todes aufgrund von Herzinsuffizienz. Auch hier zeigte sich, dass eine Risikosteigerung erst bei sehr hohen Hormonkonzentrationen signifikant dargestellt werden kann.

Der Endpunkt Schlaganfall wurde in dieser Arbeit von 103 Patienten, entsprechend 8,2 Prozent aller beobachteten Patienten, erreicht, ähnlich wie in anderen Arbeiten bei Dialysepatienten beschrieben.^{79 80} Myokardinfarkte traten bei 200 Patienten (15,9 Prozent) auf. Jedoch konnte hier weder bei hohen Aldosteronwerten in Gruppe vier für Schlaganfall oder für Myokardinfarkt eine Risikoerhöhung gefunden werden, noch für die Subgruppen mit sehr hohen Aldosteronwerten.

Eine mögliche Erklärung dafür, dass hier keine Risikoerhöhung für Schlaganfall nachweisbar war, könnte zumindest partiell in der Frage des wahrscheinlich überwiegend vorliegenden Pathomechanismus gesehen werden. Es wäre denkbar, dass eine Erhöhung des Schlaganfallrisikos hauptsächlich von einer chronischen Erhöhung des Blutdruckes abhängt, wie beispielsweise durch Skoog zusammengefasst, und nur in geringem Maße von einer durch diverse Autoren dargestellten, direkt durch den Mineralokortikodrezeptor zerebral vermittelten Wirkung.⁸¹ Wenn eine ähnliche Einstellung des Blutdrucks hier gruppenübergreifend möglich war, dann könnte dies als eine mögliche Erklärung dienen, warum keine signifikante Risikoerhöhung bei hohen Aldosteronwerten gezeigt werden konnte.

Die Frage nach Aldosterons pathogenetischem Einfluss auf das Schlaganfallrisiko auch unabhängig von einer vorliegenden Hypertension ist in den letzten Jahren immer wieder kontrovers diskutiert worden.⁸² Auch wenn eine Risikoerhöhung in dieser Arbeit nicht nachweisbar war, bedarf diese Frage weiterer Studien, da in vorangegangenen Arbeiten

der mögliche positive Effekt von Mineralokortikoidrezeptorantagonisten auf Schlaganfallpatienten und deren Prävention postuliert wurde.^{83 84}

4.1.4 Aldosteronmessungen: Laborchemische Aspekte

Beim Erheben der Aldosteronkonzentrationen fiel auf, dass ein großer Teil der gemessenen Werte unterhalb der Nachweisgrenze und somit sehr niedrig war. Bei Diskussion der Ursache zeigte sich, dass im Gruppenvergleich Patienten mit hoher Hormonkonzentration wesentlich weniger mit ACE-Hemmern (Gruppe eins: 56 Prozent, Gruppe vier: 22 Prozent) und AT-2 Blockern (Gruppe eins: 14 Prozent, Gruppe vier: fünf Prozent) behandelt wurden. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Therapie mit dieser Medikation durch deren Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zu einer Minderung der Aldosteronkonzentration bei Therapierten, beziehungsweise zu einer Erhöhung bei Nicht-Therapierten geführt haben könnte.⁸⁵ Dieser Möglichkeit wurde begegnet durch Aufnahme der Medikamente in Adjustierung zwei. Aldosteronantagonisten wurden, wie unten näher erläutert, nur von einer minimalen Anzahl an Patienten eingenommen und konnten aufgrund dieser kleinen Anzahl nicht in die Adjustierung aufgenommen werden. Weitere Erklärungsmöglichkeit der niedrigen Aldosteronwerte könnte auch der bei diabetischen Dialysepatienten vorkommende hyporeninämische Hypoaldosteronismus sein.⁸⁶ Renin konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht bestimmt werden.

4.2 Cortisol in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse

4.2.1 Cortisol und Myokardinfarkt, kardiovaskuläre Ereignisse, Gesamtsterblichkeit

Für Cortisol ergaben sich in dieser Arbeit signifikante Risikoerhöhungen für das Erreichen der Endpunkte Myokardinfarkt, kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtsterblichkeit. Dies entspricht früheren Arbeiten. Beispielsweise wurde eine Korrelation zwischen Mortalität, kardialem Remodeling und Cortisolkonzentration nach Myokardinfarkt oder bei vorbestehender Herzinsuffizienz durch verschiedene Autoren dargestellt (siehe auch 1.4.1).^{87 88}

Bei signifikanter Risikoerhöhung für oben genannte Punkte, stellt sich auch hier die Frage nach den möglichen Pathomechanismen. Potentielle Wirkungsmechanismen von Cortisol auf kardiales und vaskuläres Gewebe wurden detailliert in 1.4.1 dargestellt.

Ein Diskussionspunkt stellt sich hier nochmals darin, ob die Auswirkungen von Cortisol auf den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse hauptsächlich direkt am betroffenen Gewebe und über den Mineralokortikoidrezeptor oder über den Cortisol-Einfluss auf bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck, vermehrter Glukoseintoleranz oder Dyslipidämien erklärt werden können.⁸⁹ Bemerkenswert ist hier, dass es nach Adjustierung auf beispielsweise Blutdruck und Body-Mass-Index zu einer tendenziell geringer ausgeprägten, nicht mehr signifikanten Risikoerhöhung bei hoher Cortisolkonzentration kommt. Dies würde die Überlegung zulassen, dass zumindest ein Teil der Assoziation durch bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie beispielsweise Blutdruck erklärt werden könnte.

Außerdem diskutiert werden soll nochmals der Einfluss der 11 beta-hydroxy-steroid Dehydrogenase (11 β HSD). Verschiedene Autoren zeigten eine Zunahme der 11 beta-hydroxy-steroid Dehydrogenaseaktivität bei Patienten mit Diabetes mellitus, dem Patientenkollektiv dieser Arbeit entsprechend.⁹⁰ Gegensätzlich dazu wird eine Verringerung des Enzyms bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz beschrieben, ebenfalls dem hier beobachteten Kollektiv entsprechend. Die Aktivität des 11 β HSD konnte in dieser Arbeit nicht gemessen werden. Es bleibt von Interesse, ob eine Mineralokortikoidrezeptor-Blockade zukünftig auch im Rahmen hoher Cortisolkonzentrationen eine therapeutische Option zur Risikominimierung darstellen könnte.

In diversen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Konzentration von Cortisol und dessen Metaboliten aufgrund von reduzierter Enzymaktivität bei Dialysepatienten häufig stark erhöht ist und eine Cortisolwirkung über den Mineralokortikoidrezeptor angenommen werden darf, wie beispielsweise auch durch Funder beschrieben.⁹¹ Außerdem konnte eine Risikoerhöhung gerade für kardiovaskuläre Ereignisse bei hohen Cortisolwerten mehrfach gezeigt werden.⁹²

Hier zusammenfassend lässt sich sagen, dass auch in dieser Arbeit die Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse und für Myokardinfarkt sowie Gesamtsterblichkeit signifikant erhöht und damit in Einklang mit vorangegangenen Studien sind.

4.3 Gruppenvergleiche

4.3.1 Vergleich Gruppen vier (Patienten mit hohen Aldosteron- und Cortisolwerten) mit Gruppen eins (Patienten mit niedrigen Aldosteron- und Cortisolwerten)

Die konzentrationsabhängigen Effekte von Aldosteron und Cortisol zusammen auf die diversen Endpunkte, dargestellt anhand des Vergleichs der beiden Gruppen mit der höchsten Hormonserumkonzentration (jeweils Gruppe vier) mit den beiden Gruppen der niedrigsten Konzentration (Gruppen eins), zeigten die in folgender Tabelle (Tabelle 3.3.1) nochmals zusammengefassten Werte.

	Hazard ratio	95 % CI
Plötzlicher Herztod	2,86	1,32-6,21
Gesamtsterblichkeit	1,62	1,01-2,62
Kardiovaskuläre Ereignisse	1,57	0,92-2,70
Myokardinfarkt	1,00	0,33-3,05
Schlaganfall	0.86	0.18-4.11

Tabelle 3.3.1: Hazard ratios beider Hormone jeweils Gruppen 4 (Patienten mit hohen Aldosteron- und Cortisolwerten) im Vgl. zu Gruppen 1 (Patienten mit niedrigen Aldosteron- und Cortisolwerten)

Für den Endpunkt plötzlicher Herztod konnte eine Hazard ratio von 2,86 und somit ein signifikant und sehr deutlich erhöhtes Risiko des Auftretens eines plötzlichen Todes für Patienten mit sowohl hohen Aldosteron- als auch hohen Cortisolkonzentrationen gezeigt werden. Dies erhärtet die dargestellten Ergebnisse für Aldosteron und den postulierten Einfluss des Cortisols und zeigt, dass bei Erhöhung beider Hormone gemeinsam ein besonders hohes Risiko besteht, an plötzlichem Herztod zu versterben. Dieses Risiko ist entsprechend ausgeprägter als bei hoher Aldosteronkonzentration allein und kann als Hinweis darauf verstanden werden, dass Cortisol als zusätzlicher Faktor das Risiko eines plötzlichen Herztodes deutlich steigert. Das Ergebnis dieser Arbeit wird unterstützt von weiteren Arbeiten, die, wie Funder et al., Aldosteron nicht allein als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse sehen, sondern alle mineralokortikoidrezeptoraktivierenden Substanzen wie auch Cortisol als ursächlich und risikosteigernd sehen.⁹³ Auch Nakajima et al. konnte zeigen, dass bei Patienten mit

primärem Aldosteronismus und hohen Cortisolspiegeln ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gegeben ist.⁹⁴

In der Betrachtung potentieller Pathomechanismen wurde die Assoziation zwischen Aldosteron, Cortisol und plötzlichem Herztod auf mögliche intermediäre Variablen adjustiert. Durch die Adjustierung ergab sich eine Attenuierung des Risikos mit Senkung der Hazard ratio von 2,86 auf 1,56. Dies legt nahe, dass koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und NTproBNP, Arrhythmie, linksventrikuläre Hypertrophie und CRP als Entzündungsmarker einen berechtigten Platz als potentielle Mechanismen haben und in pathogenetische Überlegungen für eine Erhöhung des Risikos für einen plötzlichen Herztod eingeschlossen werden sollten. Geht man von einer Wirkungsvermittlung der beiden Hormone über den Mineralokortikoidrezeptor aus, so liegt auch hier die Frage nahe, ob eine Hemmung des Rezeptors vorteilhaft für die Patienten sein kann. Dies wird durch einige Autoren wie Pitt et al. für die Prävention des plötzlichen Herztodes bei Nicht-Dialysepatienten nahegelegt.^{95 96}

Auch für die Gesamtsterblichkeit konnte für beide Hormone in Kombination ein erhöhtes Risiko dargestellt werden. Dass hohe Cortisol- und Aldosteronkonzentrationen prädiktiv für Mortalität sein können, wurde durch Güder et al. bei Patienten mit Herzinsuffizienz dargestellt.⁹⁷ Eine erhöhte Mortalität bei erhöhter Konzentration beider Hormone bei Dialysepatienten konnte in dieser Arbeit als vergleichbares Ergebnis gezeigt werden. Hier hatten Patienten mit hohen Aldosteron- und Cortisolwerten ein signifikant um 62 Prozent erhöhtes Risiko zu versterben als Patienten mit niedrigen Konzentrationen beider Hormone.

Pathophysiologisch würde sich eine Risikosteigerung durch hohe Cortisolkonzentrationen zusätzlich zu hohen Aldosteronspiegeln wie oben dargestellt über eine Reduktion der 11 beta-hydroxy-steroid Dehydrogenase-Aktivität bei Dialysepatienten erklären lassen. Durch eine deshalb bei Dialysepatienten höhere Cortisolkonzentration könnte eine deutlich vermehrte Aktivierung des Mineralokortikoidrezeptors durch Cortisol angenommen werden.⁹⁸

Da wie auch oben beschrieben und kurz diskutiert ein entscheidender Teil des Pathomechanismus im Weg über den Mineralokortikoidrezeptor gesehen werden kann, brachte dies innerhalb der Diskussion die Frage nach einer in Zukunft möglichen

Therapie der Patienten durch Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MR-Antagonisten) auf.

Zur Zeit der Datenerhebung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientendaten waren MR-Antagonisten kein Bestandteil der Standardmedikation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund bekannter Nebenwirkungen wie beispielsweise Hyperkaliämien.⁹⁹ Der Gebrauch von MR-Antagonisten bei solchen Patienten ist derzeit jedoch teilweise in Diskussion. So gibt es einige Autoren, die den Einsatz einer solchen Medikation in angepasster Dosierung und bei entsprechender Kontrolle bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und unter Dialysetherapie als sicher bewerten.^{100 101 102}

Kleinere Studien legen nahe, dass Patienten von einer Therapie mit MR-Antagonisten profitieren könnten.^{103 104}

Dies kann als Ausblick dienen im Versuch, diabetische Dialysepatienten zukünftig bezüglich der untersuchten Endpunkte gezielter zu therapieren und diesen präventiv zu begegnen. Allerdings bedarf dies interventioneller Studien, um den Effekt der MR-Blockade auf klinische Endpunkte nachzuweisen.

4.4 Limitationen

An dieser Stelle soll auf mögliche Einschränkungen dieser Arbeit eingegangen werden. Alle Ergebnisse wurden für eine spezifische Gruppe, nämlich Dialysepatienten mit Diabetes mellitus, erhoben. Die Patientendaten und Werte entstammen der Deutschen Diabetes-Dialyse-Studie (4D-Studie) und wurden im Rahmen dieser Arbeit post-hoc analysiert. Einschränkungen, die die nachträglich durchgeführten Aldosteron- und Cortisolmessungen betreffen, wurden in der jeweiligen Diskussion dargestellt.

Aus diesen Gründen sind die Ergebnisse auch nur in diesem Rahmen interpretierbar, sowie nur eingeschränkt generalisierbar oder auf andere Gruppen übertragbar.

5 Zusammenfassung

In Anbetracht der Studienlage und unter Berücksichtigung möglicher weiterer Einflüsse auf kardiale und vaskuläre Ereignisse zeigte Aldosteron bei diabetischen Dialysepatienten zusammengefasst ein signifikant erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod, sowie erhöhte Risiken an Herzinsuffizienz zu versterben, für kardiovaskuläre Ereignisse und für Gesamtsterblichkeit.

Das Risiko an plötzlichem Herztod zu versterben war bei hohen Konzentrationen von Aldosteron und gleichzeitig vorliegenden hohen Konzentrationen von Cortisol zusammen noch stärker erhöht. Ebenso war die Gesamtsterblichkeit signifikant erhöht bei Patienten, die hohe Aldosteron- und Cortisolspiegel aufwiesen im Vergleich zu Patienten mit niedrigen Spiegeln beider Hormone.

Für Aldosteron und Cortisol konnte somit in dieser Arbeit gezeigt werden, dass sie bezüglich Morbidität und Mortalität bei diabetischen Dialysepatienten von klinischer Bedeutung sind.

Bei anzunehmender und diskutierter zentraler pathogenetischer Beteiligung des Mineralokortikoidrezeptors, stellte sich die Frage, ob Patienten mit hohen Hormonkonzentrationen von Aldosteron und Cortisol mit den hier gezeigten deutlich erhöhten Risiken zukünftig möglicherweise von einer Therapie mit Mineralokortikoidrezeptorantagonisten profitieren könnten. Dieser mögliche präventive und therapeutische Nutzen für betrachtete kardiovaskuläre Risiken bei Dialysepatienten bleibt zukünftigen interventionellen Studien vorbehalten.

6 Literaturverzeichnis

-
- ¹ National Kidney Foundation. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*. In: American Journal of Kidney Diseases, 2002 Feb; 35 ff.
- ² Projekt QuaSi Niere; Jahresbericht 2006/2007, S. 14 ff. (unter <http://www.bundesverband-niere.de/1906/jahresberichte-quasi-niere> 12.03.10)
- ³ Josef Coresh, Elizabeth Selvin, Lesley A. Stevens, Jane Manzi, John W. Kusek, Paul Eggers, Frederick Van Lente, Andrew S. Levey. *Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States*. In: The Journal of the American Medical Association (JAMA). 2007; (Nr. 17): 2038-2047.
- ⁴ The United States Renal Data System (USRDS) Annual Data Report 2008 (http://www.usrds.org/2008/view/ckd_00a_precis.asp)
- ⁵ National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Prevalence of Chronic Kidney Disease (CKD) Stages by Age Group in NHANES 1988-1994 and 1999-2004*. In: The Journal of the American Medical Association (JAMA). 2007; 298 (Nr. 17): 2038-2047.
- ⁶ Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A: *Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes*. J Clin Invest. 2006; 116 : 288 – 296.
- ⁷ Marcello Tonelli, Natasha Wiebe, Bruce Culleton, Andrew House, Chris Rabbat, Mei Fok, Finlay McAlister, Amit X. Garg. *Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review*. J. Am. Soc. Nephrol. 2006 (Nr. 17); 2034-2046.
- ⁸ Dinanda J. de Jager, Diana C. Grootendorst, Kitty J. Jager, Paul C. van Dijk, e.a. *Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality Among Patients Starting Dialysis*. In: The Journal of the American Medical Association (JAMA). 2009; 302 (Nr. 16):1782-1789.
- ⁹ Alan S. Go, Glenn M. Chertow, Dongjie Fan, Charles E. McCulloch, and Chi-yuan Hsu, *Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization*. N. Engl. J. Med. 2004; 351:1296-1305
- ¹⁰ Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, Chambless LE, Coresh J. *Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study*. J Am Soc Nephrol. 2007 Apr;18(4):1307-15.

-
- ¹¹ Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. *Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis*. BMJ. 2010 Sep 30;341:c4249. doi: 10.1136/bmj.c4249.
- ¹² Ernesto L. Schiffrin, Mark L. Lipman, Johannes F.E. Mann. *Chronic Kidney Disease - Effects on the Cardiovascular System*. In: American Heart Association, Circulation. 2007;116:85-97
- ¹³ Wright J, Hutchison A. *Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease*. Vasc Health Risk Manag. 2009;5: 713-722.
- ¹⁴ Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, Bergström J. *Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients*. J Am Soc Nephrol. 2002 Jan; 13 Suppl 1: S28-36.
- ¹⁵ Herold G., et al. *Innere Medizin Auflage 2010 (2009)*
- ¹⁶ Löffler G., P. Petrides, P. Heinrich. *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer, Berlin; Auflage 8. 2006; S. 873, 893f.
- ¹⁷ <http://www.wissenschaft-online.de/lexika/images/bio/fff216.jpg> (21.08.2011)
- ¹⁸ Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Obermayer-Pietsch B, Pieber TR. *Aldosterone and arterial hypertension*. Nat. Rev. Endocrinol. 2010 Feb;6(2):83-93. Review.
- ¹⁹ Rüster C, Wolf G. *Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease*. J Am Soc Nephrol. 2006 Nov;17(11):2985-91.
- ²⁰ Briet M, Schiffrin EL. *Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system*. Nat Rev Nephrol. 2010 May;6(5):261-73.
- ²¹ Funder JW. *The nongenomic actions of aldosterone*. Endocr Rev. 2005 May;26(3):313-21.
- ²² Rocha R, Chander PN, Zuckerman A, Stier CT Jr. *Role of aldosterone in renal vascular injury in stroke-prone hypertensive rats*. Hypertension. 1999 Jan;33(1 Pt 2):232-7.
- ²³ Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, Blomme EA, Polly ML, McMahon EG. *Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats*. Kidney Int. 2003 May;63(5):1791-800.
- ²⁴ Chun TY, Chander PN, Kim JW, Pratt JH, Stier CT Jr. *Aldosterone, but not angiotensin II, increases profibrotic factors in kidney of adrenalectomized stroke-prone spontaneously hypertensive rats*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008 Aug;295(2):E305-12.

-
- ²⁵ Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawachi H, Fujita T. *Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and Sgk1*. Hypertension. 2007 Feb;49(2):355-64.
- ²⁶ Nishiyama A, Yao L, Nagai Y, Miyata K, Yoshizumi M, Kagami S, Kondo S, Kiyomoto H, Shokoji T, Kimura S, Kohno M, Abe Y. *Possible contributions of reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase to renal injury in aldosterone/salt-induced hypertensive rats*. Hypertension. 2004 Apr;43(4):841-8.
- ²⁷ Huang S, Zhang A, Ding G, Chen R. *Aldosterone-induced mesangial cell proliferation is mediated by EGF receptor transactivation*. Am J Physiol Renal Physiol. 2009 Jun;296(6):F1323-33.
- ²⁸ Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. *Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease*. Kidney Int. 2006 Dec;70(12):2116-23.
- ²⁹ Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. *Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study*. Diabetes Care. 2005 Sep;28(9):2106-12.
- ³⁰ Weber KT, Sun Y, Campbell SE, Slight SH, Ganjam VK, Griffing GT, Swinfard RW, Diaz-Arias AA. *Chronic mineralocorticoid excess and cardiovascular remodeling*. Steroids. 1995 Jan;60(1):125-32.
- ³¹ Lacolley P, Safar ME, Lucet B, Ledudal K, Labat C, Benetos A. *Prevention of aortic and cardiac fibrosis by spironolactone in old normotensive rats*. J Am Coll Cardiol. 2001 Feb;37(2):662-7.
- ³² Susic D, Varagic J, Ahn J, Matavelli L, Frohlich ED. *Long-term mineralocorticoid receptor blockade reduces fibrosis and improves cardiac performance and coronary hemodynamics in elderly SHR*. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007 Jan;292(1):H175-9.
- ³³ Iglarz M, Touyz RM, Viel EC, Amiri F, Schiffrin EL. *Involvement of oxidative stress in the profibrotic action of aldosterone. Interaction with the renin-angiotension system*. Am J Hypertens. 2004 Jul;17(7):597-603.
- ³⁴ Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P, Scherrer R, Delyani J, McMahon E. *Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart*. Endocrinology. 2002 Dec;143(12):4828-36.
- ³⁵ Brilla CG. *Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure*. Herz. 2000 May;25(3):299-306.
- ³⁶ Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder J. *Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis*. J Clin Invest. 1994 Jun;93(6):2578-83.

-
- ³⁷ Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Obermayer-Pietsch B, Pieber TR. *Aldosterone and arterial hypertension*. Nat. Rev. Endocrinol. 2010 Feb;6(2):83-93. Review.
- ³⁸ Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P, Pessina AC. *Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism*. In: Hypertension. 1996 May; 27 (5):1039-1045.
- ³⁹ Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; *Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction*. N Engl J Med. 2003 Apr 3;348(14):1309-21.
- ⁴⁰ Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure*. N Engl J Med. 1999 Sep 2;341(10):709-17.
- ⁴¹ Palmer BR, Pilbrow AP, Frampton CM, Yandle TG, Skelton L, Nicholls MG, Richards AM. *Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction*. Eur Heart J. 2008 Oct;29(20):2489-96.
- ⁴² <http://www.arzneistoffe.net/images/Cortisol3.svg.png> (21.08.2011)
- ⁴³ Despopoulos A., Silbernagl S. *Taschenatlas der Physiologie*. Thieme, Stuttgart; Auflage: 7. März 2007, S. 296 ff.
- ⁴⁴ Sudhir K., Jennings GL, Esler MD, Korner PI, Blombery PA, Lambert GW, Scoggins B, Whitworth JA. *Hydrocortisone-induced hypertension in humans: pressor responsiveness and sympathetic function*. Hypertension. 1989 May;13(5):416-21.
- ⁴⁵ Mangos GJ, Walker BR, Kelly JJ, Lawson JA, Webb DJ, Whitworth JA.. *Cortisol inhibits cholinergic vasodilation in the human forearm*. Am J Hypertens. 2000 Nov;13(11):1155-60.
- ⁴⁶ Joffe HV, Adler GK. *Effect of aldosterone and mineralocorticoid receptor blockade on vascular inflammation*. Heart Fail Rev. 2005 Jan;10(1):31-7.
- ⁴⁷ Brilla CG, Weber KT. *Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis*. J Lab Clin Med. 1992 Dec;120(6):893-901.
- ⁴⁸ Rickard AJ, Young MJ. *Corticosteroid receptors, macrophages and cardiovascular disease*. J. Mol. Endocrinol. 2009 Jun;42(6):449-59.
- ⁴⁹ Walker BR, *Glucocorticoids and cardiovascular disease*. Eur J Endocrinol. 2007 Nov;157(5):545-59. Review.

-
- ⁵⁰ Krozowski ZS, Funder JW. *Renal mineralocorticoid receptors and hippocampal corticosterone-binding species have identical intrinsic steroid specificity*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1983 Oct;80(19):6056-60.
- ⁵¹ JW Funder, Pearce PT, Smith R, Smith AI. *Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated*. Science 28 October 1988: Vol. 242 no. 4878 pp. 583-585
- ⁵² Quinkler M, Zehnder D, Lepenies J, Petrelli MD, Moore JS, Hughes SV, Cockwell P, Hewison M, Stewart PM. *Expression of renal 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is decreased in patients with impaired renal function*. Eur J Endocrinol. 2005 Aug;153(2):291-9
- ⁵³ Vogt B, Dick B, Marti HP, Frey FJ, Frey BM. *Reduced 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in experimental nephrotic syndrome*. Nephrol Dial Transplant. 2002 May;17(5):753-8
- ⁵⁴ Vogt B, Dick B, N'Gankam V, Frey FJ, Frey BM. *Reduced 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in patients with the nephrotic syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Feb;84(2):811-4.
- ⁵⁵ Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. *Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis*. N Engl J Med. 2005 Jul 21;353(3):238-48.
- ⁵⁶ Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Asmus HG, Krämer W, Kühn KW, Küttemeyer H, Mann JF, Ruf G, Ritz E; Deutsche Diabetes-Dialyse-Studie (4D) Study Group. *Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics*. Kidney Blood Press Res. 2004;27(4):259-66.
- ⁵⁷ Manolopoulou J, Bielohuby M, Caton SJ, Gomez-Sanchez CE, Renner-Mueller I, Wolf E, Lichtenauer UD, Beuschlein F, Hoeflich A, Bidlingmaier M. *A highly sensitive immunofluorometric assay for the measurement of aldosterone in small sample volumes: validation in mouse serum*. J Endocrinol. 2008 Feb;196(2):215-24.
- ⁵⁸ Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. *Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis*. N Engl J Med. 2005 Jul 21;353(3):238-48.
- ⁵⁹ The 2010 USRDS Annual Data Report (ADR) Atlas (<http://www.usrds.org/atlas.htm>) S.337
- ⁶⁰ Green D, Roberts PR, New DI, Kalra PA. *Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review*. Am J Kidney Dis. 2011 Jun;57(6):921-9.

-
- ⁶¹ Lendeckel U, Dobrev D, Goette A. *Aldosterone-receptor antagonism as a potential therapeutic option for atrial fibrillation*. Br J Pharmacol. 2010 Apr;159(8):1581-3.
- ⁶² Dartsch T, Fischer R, Gapelyuk A, Weiergraeber M, Ladage D, Schneider T, Schirdewan A, Reuter H, Mueller-Ehmsen J, Zobel C.. *Aldosterone induces electrical remodeling independent of hypertension* Int J Cardiol. 2011 Jul 14: 170-178
- ⁶³ Boixel C, Gavillet B, Rougier JS, Abriel H. *Aldosterone increases voltage-gated sodium current in ventricular myocytes*. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006 Jun;290(6):H2257-66.
- ⁶⁴ Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, März W. *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. 2011 Mar;57(3):403-14.
- ⁶⁵ Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EA, McMahan EG, Delyani JA. *Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart*. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002 Nov;283(5):H1802-10.
- ⁶⁶ Sun Y, Zhang J, Lu L, Chen SS, Quinn MT, Weber KT. *Aldosterone-induced inflammation in the rat heart: role of oxidative stress*. Am. J. Pathol. 2002 Nov;161(5):1773-81.
- ⁶⁷ Gilbert KC, Brown NJ. Aldosterone and inflammation. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010 Jun;17(3):199-204.
- ⁶⁸ Rautureau Y, Paradis P, Schiffrin EL. *Cross-talk between aldosterone and angiotensin signaling in vascular smooth muscle cells*. Steroids. 2011 Aug;76(9):834-9.
- ⁶⁹ Richards M, Troughton RW: *NT-proBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring*. Eur J Heart Fail. 2004 Mar 15;6(3):351-4.
- ⁷⁰ Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. *Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure*. Vasc Health Risk Manag. 2010 Jun 1;6:411-8.
- ⁷¹ Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. *Heart failure in haemodialysis patients: evaluation and treatment*. Srp Arh Celok Lek. 2011 Mar-Apr;139(3-4):248-55.
- ⁷² Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. *Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors*. Kidney Int. 1995 Mar;47(3):884-90.

-
- ⁷³ Güder G, Bauersachs J, Frantz S, Weismann D, Alolio B, Ertl G, Angermann CE, Störk S. *Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure*. *Circulation*. 2007 Apr 3;115(13):1754-61.
- ⁷⁴ Ivanes F, Susen S, Mouquet F, Pigny P, Cuilleret F, Sautière K, Collet JP, Beygui F, Hennache B, Ennezat PV, Juthier F, Richard F, Dallongeville J, Hillaert MA, Doevendans PA, Jude B, Bertrand M, Montalescot G, Van Belle E. *Aldosterone, mortality, and acute ischaemic events in coronary artery disease patients outside the setting of acute myocardial infarction or heart failure*. *Eur Heart J*. 2011 Jun 30. Pp. 191-202.
- ⁷⁵ Rocha R, Stier CT Jr. *Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues*. *Trends Endocrinol Metab*. 2001 Sep;12(7):308-14.
- ⁷⁶ Vyssoulis GP, Karpanou EA, Tzamou VE, Kyvelou SM, Michaelidis AP, Gialernios TP, Cokkinos DV, Stefanadis CI. *Aldosterone levels and stroke incidence in essential hypertensive patients*. *Int J Cardiol*. 2010 Sep 24;144(1):171-2.
- ⁷⁷ Rocha R, Chander PN, Khanna K, Zuckerman A, Stier CT Jr. *Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats*. *Hypertension*. 1998 Jan;31(1 Pt 2):451-8.
- ⁷⁸ Ivanes F, Susen S, Mouquet F, Pigny P, Cuilleret F, Sautière K, Collet JP, Beygui F, Hennache B, Ennezat PV, Juthier F, Richard F, Dallongeville J, Hillaert MA, Doevendans PA, Jude B, Bertrand M, Montalescot G, Van Belle E. *Aldosterone, mortality, and acute ischaemic events in coronary artery disease patients outside the setting of acute myocardial infarction or heart failure*. *Eur Heart J*. 2012 Jan;33(2):191-202.
- ⁷⁹ Sánchez-Perales C, Vázquez E, García-Cortés MJ, Borrego J, Polaina M, Gutiérrez CP, Lozano C, Liébana A. *Ischaemic stroke in incident dialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Oct;25(10):3343-8.
- ⁸⁰ Iseki K, Fukiyama K; Okawa Dialysis Study (OKIDS) Group. *Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. The Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group*. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Nov;15(11):1808-13.
- ⁸¹ Skoog I. *A review on blood pressure and ischaemic white matter lesions*. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998 Jul;9 Suppl 1:13-9.
- ⁸² Rigsby CS, Cannady WE, Dorrance AM. *Aldosterone: good guy or bad guy in cerebrovascular disease?* *Trends Endocrinol Metab*. 2005 Nov;16(9):401-6.
- ⁸³ Osmond JM, Rigsby CS, Dorrance AM. *Is the mineralocorticoid receptor a potential target for stroke prevention?* *Clin Sci (Lond)*. 2008 Jan;114(1):37-47.

-
- ⁸⁴ Atkinson J. *Stroke, high blood pressure and the Renin-Angiotensin-aldosterone system - new developments*. *Front Pharmacol*. 2011;2:22.
- ⁸⁵ Nakamura T, Kawachi K, Saito Y, Saito T, Morishita K, Hoshino J, Hosoi T, Iwasaki T, Ohyama Y, Kurabayashi M. *Effects of ARB or ACE-inhibitor administration on plasma levels of aldosterone and adiponectin in hypertension*. *Int Heart J*. 2009 Jul;50(4):501-12.
- ⁸⁶ Grande Villoria J, Macias Nunez JF, Miralles JM, De Castro del Pozo S, Taberero Romo JM. *Hyporeninemic hypoaldosteronism in diabetic patients with chronic renal failure*. *Am J Nephrol*. 1988;8(2):127-37.
- ⁸⁷ Nito I, Waspadji S, Harun S, Markum HM. *Correlation between cortisol levels and myocardial infarction mortality among intensive coronary care unit patients during first seven days in hospital*. *Acta Med Indones*. 2004 Jan-Mar;36(1):8-14.
- ⁸⁸ Weir RA, Tsorlalis IK, Steedman T, Dargie HJ, Fraser R, McMurray JJ, Connell JM. *Aldosterone and cortisol predict medium-term left ventricular remodelling following myocardial infarction*. *Eur J Heart Fail*. 2011 Sep 22. Pp. 1305-1313.
- ⁸⁹ Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, Kelly JJ. *Cardiovascular consequences of cortisol excess*. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(4):291-9.
- ⁹⁰ Alberti L, Girola A, Gilardini L, Conti A, Cattaldo S, Micheletto G, Invitti C. *Type 2 diabetes and metabolic syndrome are associated with increased expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 in obese subjects*. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Dec;31(12):1826-31.
- ⁹¹ Funder JW. *Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor*. *Hypertension*. 2009 Feb;53(2):286-90.
- ⁹² N'Gankam V, Uehlinger D, Dick B, Frey BM, Frey FJ. *Increased cortisol metabolites and reduced activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in patients on hemodialysis*. *Kidney Int*. 2002 May;61(5):1859-66.
- ⁹³ Funder JW, Reincke M. *Aldosterone: a cardiovascular risk factor?* *Biochim Biophys Acta*. 2010 Dec;1802(12):1188-92. Review.
- ⁹⁴ Nakajima Y, Yamada M, et al. *Cardiovascular complications of patients with aldosteronism associated with autonomous cortisol secretion*. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011 Aug;96(8):2512-8.
- ⁹⁵ Pitt B, Pitt GS. *Added benefit of mineralocorticoid receptor blockade in the primary prevention of sudden cardiac death*. *Circulation*. 2007 Jun 12;115(23):2976-82;

-
- ⁹⁶ Anand K, Mooss AN, Mohiuddin SM. *Aldosterone inhibition reduces the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2006 Mar;7(1):15-9.
- ⁹⁷ Güder G. et al. *Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure*. Circulation. 2007 Apr 3;115(13):1754-61.
- ⁹⁸ N'Gankam V, Uehlinger D, Dick B, Frey BM, Frey FJ. *Increased cortisol metabolites and reduced activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in patients on hemodialysis*. Kidney Int. 2002 May;61(5):1859-66.
- ⁹⁹ Sica DA. *The risks and benefits of therapy with aldosterone receptor antagonist therapy*. Curr Drug Saf. 2007 Jan;2(1):71-7.
- ¹⁰⁰ Baker WL, White WB. *Safety of mineralocorticoid receptor antagonists in patients receiving hemodialysis*. Ann Pharmacother. 2012 Jun;46(6):889-94.
- ¹⁰¹ Chua D, Lo A, Lo C. *Spironolactone use in heart failure patients with end-stage renal disease on hemodialysis: is it safe?* Clin Cardiol. 2010 Oct;33(10):604-8.
- ¹⁰² Matsumoto Y, Kageyama S, Yakushigawa T, Arihara K, Sugiyama T, Mori Y, Sugiyama H, Ohmura H, Shio N. *Long-term low-dose spironolactone therapy is safe in oligoanuric hemodialysis patients*. Cardiology. 2009;114(1):32-8.
- ¹⁰³ Taheri S, Mortazavi M, Shahidi S, Pourmoghadas A, Garakyaraghi M, Seirafian S, Eshaghian A, Ghassami M. *Spironolactone in chronic hemodialysis patients improves cardiac function*. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2009 May;20(3):392-7.
- ¹⁰⁴ Taheri S, Mortazavi M, Pourmoghadas A, Seyrafian S, Alipour Z, Karimi S. *A prospective double-blind randomized placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of spironolactone in patients with advanced congestive heart failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2012 May;23(3):507-12.

